

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

**Klinische Implikationen und Anwendung von Placebo-Effekten:
Potential für das postoperative Schmerzmanagement**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. biol. hum.
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julia Paula Stuhldreier
aus Berlin

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.07.2023**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Regine Klinger

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Martin Härter

Inhaltsverzeichnis

<u>EINLEITUNG</u>	5
1.1 PHYSIOLOGISCHE SCHMERZVERARBEITUNG	6
1.2 SCHMERZERLEBEN	7
1.3 AKUTE POSTOPERATIVE SCHMERZEN	8
1.4 AKUTE POSTOPERATIVE SCHMERZEN NACH KNEIENDOTALPROTHESE	10
1.5 PLACEBO-EFFEKTE UND BEHANDLUNGSERWARTUNGEN	11
1.6 „ADD-ON“ ZUM POSTOPERATIVEN SCHMERZMANAGEMENT	13
1.7 NICHTMEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNGEN	14
<u>2 DISSERTATIONSVORHABEN</u>	16
2.1 FRAGESTELLUNGEN	16
2.2 ZIELSETZUNG	16
2.3 ARBEITSMODELL	16
<u>3 METHODIK</u>	19
<u>4 ERGEBNISSE – ZUSAMMENFASSUNG DER ARTIKEL</u>	20
4.1 ARTIKEL 1: PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN IM PERIOPERATIVEN KONTEXT	20
4.2 ARTIKEL 2: BEHANDLUNGSERWARTUNGEN BEI POSTOPERATIVEN SCHMERZEN	21
4.3 ARTIKEL 3: PRÄOPERATIVE STIMMUNG, BEHANDLUNGSERWARTUNG UND POSTOPERATIVE SCHMERZEN	23
4.4 ARTIKEL 4: DIGITALE APPLIKATION UND ZUGEWANDTE ARZTVISITEN	26
4.5 ARTIKEL 5: INVENTAR FÜR DAS PERIOPERATIVE SETTING	28
<u>5 DISKUSSION</u>	31
5.1 PSYCHOLOGISCHE ASPEKTE	31
5.2 DIGITALE GESUNDHEITSANWENDUNGEN	32
5.3 BEDEUTUNG FÜR DEN PLACEBO-EFFEKT	34
5.4 EINBETTUNG IN AKTUELLES GESUNDHEITSTHEMA (CORONA PANDEMIE)	35
5.5 POSTOPERATIVE ERHOLUNG	35
5.6 LIMITATIONEN UND STÄRKEN DER ARTIKEL	36
5.7 KLINISCHE BEDEUTUNG UND ZUKÜNFTIGE AUSRICHTUNG	37
<u>6 SCHLUSSFOLGERUNG</u>	38
<u>7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	39
<u>8 LITERATURVERZEICHNIS</u>	40

Inhaltsverzeichnis

9 PUBLIKATIONEN	54
9.1 SCHRIFTENVERZEICHNIS	54
9.2 POSTER UND PRÄSENTATIONEN	55
9.3 ARTIKEL 1	58
9.4 ARTIKEL 2	67
9.5 ARTIKEL 3	77
9.6 ARTIKEL 4	87
9.7 ARTIKEL 5	101
10 ZUSAMMENFASSUNG	117
10.1 ZUSAMMENFASSUNG AUF DEUTSCH	117
10.2 ZUSAMMENFASSUNG AUF ENGLISCH	118
11 ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DEN PUBLIKATIONEN	119
12 DANKSAGUNG	120
13 LEBENSLAUF	121
14 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	122

Einleitung

Schmerzen sind bei Erwachsenen das am häufigsten empfundene Symptom^{47,118,209,242}, das zum Aufsuchen ärztlicher Hilfe führt¹⁵³. Jedoch nehmen Schmerzen auch im perioperativen Setting eine zentrale Rolle ein. Postoperativ berichten ca. 2-10 % aller Patient:innen, die präoperativ keine Schmerzen hatten, auch nach einer erfolgreich durchgeführten Operation über starke Schmerzen^{211,247}. Starke postoperative Schmerzen haben nicht nur Einfluss auf die Lebensqualität sondern sind zugleich ein Risikofaktor für anhaltende persistierende Schmerzen¹¹⁴. In diesem Kontext zeigen empirische Studien, dass das postoperative Schmerzmanagement bis heute unzureichend ist und optimiert werden sollte¹⁸⁷.

Wesentliche Ansatzpunkte für ein verbessertes postoperatives Schmerzmanagement ergeben sich aus den Mechanismen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzerlebens beitragen. Nach dem bio-psycho-sozialen Schmerzmodell setzt sich die Entstehung, Aufrechterhaltung und das Schmerzerleben aus biologisch-physiologischen, psychologischen und sozialen Aspekten zusammen^{112,151}. Der Schwerpunkt der Forschung auf dem Gebiet postoperativer Schmerzbehandlung liegt im Bereich der pharmakologischen Interventionen. Um das postoperative Schmerzmanagement zu optimieren, gewinnt die Einbeziehung der psychologischen Aspekte vermehrt an Bedeutung. Für die Untersuchung der Bedeutsamkeit von psychologischen Aspekten sind klinische Studien notwendig, die innovative Behandlungsmethoden im perioperativen Setting durchführen und wissenschaftlich überprüfen.

Die Forschung auf dem Gebiet der kognitiven Schmerzmodulation hat mit dem Modell des analgetischen Placebo-Effektes wichtige Möglichkeiten aufgezeigt, mit der Schmerzen durch kognitiv-psychologische Prozesse beeinflusst werden können. Mit der Auslösung von Placebo-Effekten kann akuter Schmerz in eine positive Richtung moduliert werden. Der Forschungsbereich zum analgetischen Placebo-Effekt beabsichtigt, den Placebo-Effekt im perioperativen Setting systematisch verstärkt auszulösen, um damit das postoperative Schmerzerleben zu beeinflussen. In diesem Zusammenhang ist bereits gut erforscht, dass Behandlungserwartungen eine zentrale Rolle bei der Vermittlung von Placebo-Effekt zukommt und ein Prädiktor für das postoperative Schmerzerleben, der physiologischen Funktionalität und der Lebensqualität ist⁸.

Für die klinische Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten stellt sich die Frage, ob und wie die Behandlungserwartungen im klinischen Kontext positiv ausgerichtet werden und zusätzlich zur medizinischen Behandlung genutzt werden können. Des Weiteren ist relevant, dass die entwickelten Methoden im klinischen Kontext durchführbar sind und dementsprechend genutzt werden können. Der derzeitige wissenschaftliche und klinische Stand weist Lücken auf. Denn gegenwärtig gibt es nur wenige klinische Studien, die sich mit dem Einfluss von Behandlungserwartungen auf postoperative Schmerzen befassen^{21,192,214}. Zusätzlich mangelt es an einer klinischen Untersuchung, die sich spezifisch auf die Verstärkung positiver Effekte pharmakologischer postoperativer Schmerzbehandlung bezieht. Zudem nutzt keine der veröffentlichten Studien digitale Applikationen für Patient:innen. Zugleich fehlen aussagekräftige und verlässliche psychometrische Messinstrumente, um die postoperative Erholung im perioperativen Setting zu erheben.

Vor diesem Hintergrund befasst sich die vorliegende Dissertation mit der Frage, wie psychologische Komponenten der Schmerzverarbeitung in das postoperative

Schmerzmanagement einbezogen werden können. Im Speziellen geht es um die Frage, ob Ergebnisse aus der Placeboforschung klinisch relevant genutzt werden können, um das perioperative Schmerzmanagement zu optimieren. Darüber hinaus wird eine technische Entwicklung, die diese Aspekte mit einbezieht, vorgestellt und untersucht. Anschließend wird ein getestetes und validiertes Tool zur Erhebung der postoperativen Erholung näher beschrieben. Abschließend werden die Ergebnisse der veröffentlichten und eingereichten Artikel im Kontext diskutiert, so dass die klinischen Implikationen und Anwendung von Placebo-Effekten als Potential für das postoperative Schmerzmanagement erörtert werden.

1.1 Physiologische Schmerzverarbeitung

Für die Optimierung des Schmerzmanagements spielen die Grundlagen der Schmerzverarbeitung eine entscheidende Rolle. Das Schmerzerleben und die Schmerzverarbeitung stehen in einem engen Verhältnis. Es ist ein Zusammenspiel zwischen physiologisch-biologischen und psychologischen Prozessen. In den folgenden Abschnitten werden die physiologischen und psychologischen Prozesse der Schmerzverarbeitung dargestellt. Hierbei wird zwischen Nozizeption und Schmerz unterschieden.

Nozizeption

Nozizeption ist das Wahrnehmen von gewebeschädigenden (noxischen) Reizen durch spezifische Sensoren (Nozizeptoren) in einem spezialisierten physiologischen System (nozizeptives System)^{151,158,253}. Jedem Nozizeptor kann ein spezifisches Gebiet (rezeptives Feld) zugeordnet werden. Das nozizeptive System setzt sich zusammen aus (i) sensorischen afferenten Nervenfasern der peripheren Nerven und (ii) Nervenbahnen im Zentralnervensystem, in dem diese Reize verarbeitet werden. Die peripheren Nervenzellen bestehen aus dünn myelinisierten A δ -Fasern (Durchmesser 1-5 μ m; Übertragungsgeschwindigkeit ca. 15-25 m/s) und unmyelinisierten C-Fasern (Durchmesser 0.1-1.5 μ m; Übertragungsgeschwindigkeit ca. 0.5-2 m/s)^{228,229,253}. Je dicker und myelinisierter die Nervenfasern, desto schneller können noxische Informationen weitergeleitet werden. In der Schmerzqualität unterscheiden sich die Fasern in der Hinsicht, dass die A δ -Fasern durch die schnellere Informationsweitergabe für den „ersten“ scharfen, spitzen oder brennenden Schmerz und die C-Fasern für den „zweiten“ drückenden oder dumpfen Schmerz verantwortlich sind¹⁸⁰. Die meisten Nozizeptoren reagieren, wenn der Reiz eine Schwelle überschreitet, die zu einer Gewebeschädigung führt oder führen könnte, sowie auf noxisch mechanische Reize (z.B. Quetschungen), noxisch thermische Reize (Hitze, Kälte) als auch auf chemische Reize. Somit sind die meisten Nozizeptoren polymodal. Die sensorischen Endigungen der Nervenzellen, die noxische Reize aufnehmen, befinden sich als freie Nervenendigungen im Gewebe, wohingegen deren Zellkörper im Spinalganglion liegen. Die zentralen Fortsätze der peripheren Nozizeptoren erregen synaptisch die nozizeptiven Nervenzellen des Rückenmarks. Anschließend leiten die Nervenzellen des Rückenmarks die sensorischen Informationen über die aufsteigenden Schmerzbahnen⁴ an das thalamokortikale System²⁵³ weiter. Andere nozizeptive Zellen des Rückenmarks sind in vegetative Reflexbögen eingebunden, die z.B. für das Wegziehen einer Extremität als Schutzreflex verantwortlich sind¹⁹⁸. Die nozizeptiven Neurone des thalamokortikalen Systems erzeugen anschließend den bewussten Schmerz (s. 1.2 Schmerzerleben). Vom Thalamus werden die Informationen zu verschiedenen Regionen, wie dem somatosensorischen Kortex, anterioren cingulären Kortex und dem präfrontalen Kortex weitergeleitet. Andere nozizeptive Nervenbahnen leiten die Reize weiter über den Hirnstamm zu der Amygdala und zum Hypothalamus.

Schmerzhemmung

Ein Teil der aufsteigenden Fasern aktiviert die schmerzhemmenden (antinozizeptiven) absteigenden Systeme. Auf jeder Ebene des nozizeptiven Systems können nozizeptive Nervenzellen durch körpereigene Systeme gehemmt werden. Periphere Nozizeptoren und zahlreiche nozizeptive Neuronen des Zentralnervensystems haben zusätzlich Rezeptoren für Schmerzmediatoren. Zusätzlich hemmen die körpereigenen Opioide die Nervenzellen und beeinflussen somit die Schmerzen ¹⁹⁸.

1.2 Schmerzerleben

Die physiologische Nozizeption unterscheidet sich jedoch von dem eigentlichen Schmerzerleben, das unter anderem von biologischen, psychologischen und sozialen Aspekten beeinflusst wird.

Schmerzen

Im Gegensatz zu Nozizeption ist der Schmerz die bewusste Wahrnehmung sensorischer Information. Schmerz wahrzunehmen ist notwendig, weil er eine wichtige Warnfunktion vor schädigenden Einflüssen auf den Körper darstellt. Personen mit einer angeborenen Schmerzunempfindlichkeit bemerken lebensbedrohliche Infektionen und Erkrankungen häufig nicht und haben dadurch eine deutlich kürzere Lebenserwartung ^{9,166,223}. Das Schmerzempfinden setzt sich aus der sensorisch-diskriminativen Komponente (Lokalisation des noxischen Reizes) und der affektiv-emotionalen Komponente (Intensität und Qualität des noxischen Reizes) zusammen. Gemäß des bio-psycho-sozialen Schmerzmodells ^{65,231} basiert die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen sowie das Schmerzerleben auf einem Zusammenspiel aus biologisch-physiologischen, psychologischen und sozialen Einflüssen und wird durch kognitive und emotionale Bewertungen beeinflusst ¹⁵¹.

Schmerzen hängen nicht unmittelbar mit dem noxischen Reiz zusammen ²⁴. Das bedeutet, dass noxische Reize nicht automatisch zu einem Schmerzreiz führen müssen und dass Schmerzen nicht zwingend auf messbare noxische Reize folgen. Somit können in verschiedenen Situationen Schmerzen mit unterschiedlicher Intensität wahrgenommen oder unterdrückt werden. Wenn beispielsweise eine unmittelbare lebensbedrohliche Situation besteht, werden Schmerzen unterdrückt, damit lebensnotwendiges Verhalten (z.B. Flucht) durchgeführt werden kann. Dies ist möglich, da die Schmerzwahrnehmung von modulierenden Faktoren, wie Aufmerksamkeit ^{14,73,227}, Emotionen ^{7,91,178,190} und Kognitionen ^{189,235,249,250} abhängig ist. Zusätzlich beeinflussen Vorerfahrungen ³⁸ und Erwartungen die Schmerzwahrnehmung und führen zu individuellen Unterschieden in dem Schmerzerleben ^{72,138}. Aufgrund von emotionalen und kognitiven Prozessen in der Schmerzmodulierung, können durch absteigende Schmerzbahnen endogene Opioide ausgeschüttet werden, die den Schmerz reduzieren ^{172,256}.

Schmerzdefinition von IASP

In der aktuellen Schmerzdefinition, die von der internationalen Assoziation der Schmerzforschung (international Association for the Study of Pain; IASP) veröffentlicht wurde, wird die subjektive Komponente vom Schmerzerleben mit einbezogen ¹⁸⁴. Die Definition wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe überarbeitet. Sie beinhaltet die Komplexität und Vielfalt von Schmerzen und gilt für akute und chronische Schmerzen ¹⁶⁸.

Schmerz wird definiert als eine „unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder dieser ähnelt.“ Ergänzt wird die Definition durch sechs Erläuterungen:

„(1) Schmerz ist immer eine persönliche Erfahrung, die in unterschiedlichem Ausmaß von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren beeinflusst wird.

(2) Schmerz und Nozizeption sind unterschiedliche Phänomene. Schmerz lässt sich nicht allein aus der Aktivität in sensorischen Neuronen ableiten.

(3) Durch die Lebenserfahrungen lernen Individuen das Konzept des Schmerzes.

(4) Der Bericht einer Person über eine Erfahrung als Schmerz sollte respektiert werden.

(5) Obwohl Schmerzen in der Regel eine adaptive Funktion haben, können sie negative Auswirkungen auf die Funktion und das soziale und psychologische Wohlbefinden haben.

(6) Verbale Beschreibung ist nur eine von mehreren Verhaltensweisen, um Schmerz auszudrücken; die Unfähigkeit zu kommunizieren negiert nicht die Möglichkeit, dass ein Mensch oder ein nicht-menschliches Tier Schmerz empfindet¹⁸⁴.“

1.3 Akute postoperative Schmerzen

Akute und chronische Schmerzen unterscheiden sich aufgrund der Pathophysiologie und ihrer individuellen Verläufe voneinander. Sie unterscheiden sich hinsichtlich des Schmerzerlebens, der Schmerzdauer und der Prozesse, die zum Schmerz führen⁸⁴. Deshalb sind die Behandlungsmethoden abhängig davon, ob Schmerzen akut oder chronisch sind. Akutschmerzen treten in verschiedenen Situationen auf, z.B. im perioperativen Setting. Zum einen treten Schmerzen bereits im Vorfeld einer Operation auf, beispielsweise im Kontext einer akuten Verletzung, Entzündung oder anderweitigen Erkrankung. Diese sind häufig der Anlass des operativen Eingriffes. Zum anderen treten Schmerzen als Folge des eigentlichen operativen Eingriffes auf, der immer auch mit einer gewissen Gewebeverletzung einhergeht. Postoperative Schmerzen sind weitverbreitet, ein Großteil der Patient:innen berichtet von moderaten bis starken akuten Schmerzen nach einer Operation^{6,105}.

Auswirkungen – postoperative Schmerzen

Akute postoperative Schmerzen führen zu Stress, Leiden und erschweren die postoperative Erholung¹⁸⁷. Starke postoperative Schmerzen können zu persistierenden postoperativen Schmerzen führen und damit die Wahrscheinlichkeit für chronische Schmerzen erhöhen¹¹⁴. Schmerzen sind chronisch, wenn sie seit mindestens drei Monaten dauerhaft oder wiederkehrend auftreten und mit deutlichem emotionalem Stress oder funktionaler Beeinträchtigung einhergehen^{168,230}. Der Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz ist bislang noch nicht endgültig geklärt^{35,114}. Eine mögliche Erklärung ist, dass durch das Zusammenspiel der operationsbedingten Gewebeverletzungen und der damit einhergehenden neuronalen Entzündung neuroplastische Veränderungen auf zentraler Ebene entstehen. Eine andere mögliche Erklärung für chronische Schmerzen ist, dass anhaltende nozizeptive Signaltransduktionsmuster zu einer Sensibilisierung der zentralen Schmerzverarbeitung in Bezug auf Funktion, Struktur und Konnektivität führen. Durch die vorhergehende Schmerzreizung sind synaptische Verbindungen im Rückenmark effektiver geworden und führen zu einer funktionellen Reorganisation des Rückenmarks oder einer

zentralen Sensibilisierung. Dadurch werden nach dem Abklingen der Entzündung, weiterhin Schmerzsignale ausgesendet, selbst wenn das schädliche Signal nicht mehr vorliegt³⁵.

Psychologische Aspekte – postoperative Schmerzen

Innerhalb der funktionellen Reorganisation und der neurobiologischen Modulation von Schmerzen spielen psychologische Aspekte eine signifikante Rolle¹²². Vor allem Erwartungen über den anschließenden postoperativen Schmerzverlauf lösen psychologische Prozesse aus und haben Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung¹²⁹. Bei der Erwartung der Patient:innen bezüglich des Schmerzverlaufes sind die Verarbeitungsmechanismen "Katastrophisieren", "Angst", "Kontrollverlust", "Depression", "Konzentration auf oder Ablenkung vom Schmerz" entscheidend³³. Erwartungen sind auch deswegen relevant, weil sie mit dem endogenen Opioidsystem interagieren^{18,226} und an dieser Stelle wichtige schmerzmodulierende Interventionen anknüpfen können.

In den nationalen Leitlinien werden aufgrund neuer Evidenzen vermehrt psychologische Aspekte integriert. Die Leitlinie der American Pain Society und der American Society of Anesthesiologists empfiehlt, dass die kognitive-behavioralen Modalitäten bei Erwachsenen als Teil eines multimodalen Ansatzes der perioperativen Schmerztherapie berücksichtigt werden sollten³⁶. In der Leitlinie „Acute Pain Management: Scientific Evidence“ aus Australien und Neuseeland^{203,204} zählen zu den psychologischen Techniken unter anderem angeleitete Imaginationen, Relaxation, Hypnose und intraoperative Suggestionen. Des Weiteren werden psychologische Interventionen prä- und postoperativ zur Vorbereitung schmerzhafter Eingriffe empfohlen. Die psychologischen Techniken hierfür beinhalten Informationsvermittlung¹³⁶, Stress- und Arousal Reduktion (Relaxation und Hypnose)¹⁴⁹, attentionale Techniken¹⁴⁴ und kognitiv-behaviorale Interventionen (Anwendung von Schmerzbewältigungsstrategien im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie)^{93,218}. Vermittelte Informationen haben einen erheblichen Einfluss auf die postoperativen Empfindungen der Patient:innen¹³⁶. In dem Zuge sollte auch die Behandler:innen-Patient:innen-Beziehung mit berücksichtigt werden. Denn häufig ist nicht der Inhalt der Aussagen entscheidend^{101,146,156}, sondern wie der Inhalt vermittelt wird^{68,69,130}. Durch eine adäquate Vermittlung von Informationen kooperieren Patient:innen eher und arbeiten aktiv mit.

Jedoch umfassen die bisher durchgeführten Studien sehr kleine Stichproben, so dass in der überarbeiteten deutschen Leitlinie zur Behandlung von postoperativen Schmerzen noch keine eindeutige Empfehlung zur psychologischen Schmerzbehandlung bei postoperativen Schmerzen ausgesprochen werden kann. Deswegen wird auch in der aktualisierten Fassung der deutschen Leitlinie die Empfehlung ausgesprochen, dass ein multimodaler Ansatz der perioperativen Schmerztherapie integriert werden sollte und die Interventionen individualisiert und altersgruppenspezifisch in dem perioperativen Schmerzmanagement durchgeführt werden sollen. Als nächstes sind großangelegte, qualitativ hochwertige Studien erforderlich, welche die Effektivität der einzelnen Methoden und die Methoden im Vergleich untersuchen.

Opioide in der postoperativen Schmerzbehandlung

Gegenwärtig dominiert die medikamentöse Schmerztherapie bei der postoperativen Schmerzbehandlung. In der stationären medikamentösen Schmerztherapie werden häufig Opioide eingesetzt^{31,87,90}. Es mangelt jedoch an einem systematischen Entlassmanagement, so

dass die weitere Einnahme von Opioiden auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus weitverbreitet ist ³¹. Dies mündet schnell in einem längeren Gebrauch von Opioiden und anderen Schmerzmedikamenten ^{105,114}. Die vermehrte Verschreibung und Einnahme von Opioiden nach Operationen hat in den USA unter anderem die Opioidkrise ausgelöst ^{97,152} und hat verheerende Folgen für Betroffene und das Gesundheitssystem. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Schmerzerwartungen durch eine gezielte Informationsvermittlung in eine für das Schmerzerleben förderliche Art gelenkt werden kann und Schmerzen und die Medikamenteneinnahme signifikant beeinflusst ^{127,202}. Bisher fehlen jedoch experimentelle und klinische Modelle, um diese zentralen psychologischen Faktoren in ihrer Wechselwirkung mit somatischen und biologischen Faktoren zu untersuchen.

1.4 Akute postoperative Schmerzen nach Knieendotalprothese

Ein wichtiger Bereich, in dem starke postoperative Schmerzen auftreten können, ist die Endoprothetik. Patient:innen, die sich z.B. einer Implantation einer Knieendotalprothese (Knie-TEP) unterziehen müssen, haben vor und nach der Operation starke bis sehr starke Schmerzen und damit einhergehend Bewegungseinschränkungen ⁸⁰. Zumeist sind die Schmerzen, die unter anderem ein Auslöser für die Endoprothetik-Operationen sind, auf Arthrose zurückzuführen. In der Altersgruppe über 65 Jahre, ist in Deutschland jede zweite Frau und jeder dritte Mann von Arthrose, der am häufigsten vorkommenden Gelenkerkrankung, betroffen ^{76,77}. In den USA leidet die Hälfte der Bevölkerung über 65 Jahre an Arthrose im Knie, der sogenannten Gonarthrose ⁷⁴. Gonarthrose wird zunächst konservativ (z.B. Physiotherapie, Schmerzmedikamente) und nicht-operativ behandelt. Konservative Behandlungen sind langwierig und im Verlauf meist mit hohem subjektivem Leidensdruck verknüpft.

Auswirkungen – Kniegelenksschmerzen

Die bisherige Forschung konnte zeigen, dass Kniegelenksschmerzen und eine fortgeschrittene Gonarthrose die Stimmung negativ beeinflussen und so zu einer reduzierten Lebensqualität führen ^{3,194}. Diese Umstände können mit ökonomische Konsequenzen verbunden sein ^{117,164}. Betroffene Patient:innen sind häufig wegen der Knieschmerzen bei ihrer Arbeit eingeschränkt und es können kostenintensive und behandlungsbedürftige Folgeerkrankungen auftreten. Wenn die konservativen Behandlungsmöglichkeiten für Gonarthrose ausgeschöpft wurden und weiterhin ein Schmerz- und Leidensdruck besteht, wird eine Knie-TEP implantiert ¹⁸³. Die Inzidenz der Patient:innen mit Gonarthrose und damit einhergehender Kniegelenksschmerzen nimmt jährlich zu, so dass auch die Anzahl der Knie-TEP Operationen stetig steigen ¹⁸³. Es wird vermutet, dass in den USA die Inzidenz der Knie-TEP Operation zwischen 2005 und 2030 um 601% ansteigen wird ¹³⁷. Aufgrund ihrer Häufigkeit, zählt die Knie-TEP Operation zu den Routineoperationen und eine stetige Optimierung der Behandlungsergebnisse ist besonders wichtig. Traditionell konzentriert sich die Optimierung von Knie-TEP Operationen auf das Material, die Operationstechnik und die postoperativen Rehabilitationsmaßnahmen ¹⁰. Innovative Ansätze können aber auch durch die Berücksichtigung psychologischer Faktoren beim perioperativen Schmerzmanagement entwickelt werden ¹⁰³.

Postoperative Schmerzverarbeitung – Knieendototalprothese

Die postoperativen Schmerzen nach einem Einsatz einer Knie-TEP sind bei 15-30%^{12,104,115} der Patient:innen direkt nach der Operation stark oder sehr stark. Bei 20% der Patient:innen sind die Schmerzen auch nach einem Jahr noch präsent^{12,58}. Deswegen sind Methoden zur postoperativen Schmerzreduktion zwingend notwendig. Postoperative Schmerzen nach dem Einsatz einer Knie-TEP werden standardmäßig mit Analgetika (schmerzlindernde Medikamente) behandelt. Trotz standardisierter Medikation variieren jedoch die Schmerzen inter- und intraindividuell⁹⁸. Der Grad der Schmerzlinderung wird demnach nicht nur von dem Medikamentenwirkstoff bewirkt, sondern auch von dem Kontext, der Gedanken und der Bewertungen der Patient:innen. Bei der Aufrechterhaltung der Schmerzen spielen bei Arthrose-Schmerzen, nach dem bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell, verschiedene Faktoren eine Rolle²³¹. Zum einen beeinflussen die psychologischen Faktoren das Schmerzerleben und den Gelenkverschleiß^{96,110,111,113,129}. Vor allem eine depressive Symptomatik ist eine häufige Begleiterkrankung bei rheumatoider Arthritis^{133,145,217} und verstärkt das Schmerzerleben⁵². So führen katastrophisierende Gedanken und eine geringe Ausprägung von Bewältigungsstrategien vor der Operation zu einem höheren postoperativen Schmerzlevel¹¹. Die depressiven Symptome beeinflussen jedoch das Schmerzerleben nicht nur vor, sondern auch nach der orthopädischen Operation^{10,217}. Patient:innen, die vor einer Knie-TEP Operation, aufgrund von fortgeschrittener Gonarthrose geringere Werte in der emotionalen Gesundheit aufweisen, gewinnen postoperativ nur gering an physiologischen Funktionskapazität dazu⁷⁴. Ein besseres Verständnis von der Beziehung zwischen psychologischen Faktoren, Gonarthrose und Behandlungsergebnissen nach einer Knie-TEP Operation sind außerordentlich wichtig, um Patient:innen perioperativ mit Gonarthrose effektiv zu behandeln¹⁰.

1.5 Placebo-Effekte und Behandlungserwartungen

Dass positive Formulierungen einen positiven Einfluss auf die Genesung der Patient:innen haben, hat bereits Platon (427–347 v. Chr.) beobachten können. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Placebo-Effekten im klinischen Kontext begann mit den publizierten Erkenntnissen von Henry Beecher (1904-1976). Der Chirurg Henry Beecher hatte aus Mangel an Morphin stark verwundeten Soldaten im zweiten Weltkrieg Kochsalzlösungen injiziert^{16,17}. Die Patient:innen hatten trotz der unwirksamen Kochsalzlösung eine scheinbare starke Schmerzreduktion.

Placebo-Effekte

Seit den publizierten Studienergebnissen von Henry Beecher ist viel an dem Placebo-Effekt geforscht worden. Placebo-Effekte und Placebo-Reaktionen werden allgemein als positive Veränderungen des Gesundheitszustandes, die im Kontext einer Behandlung auftreten, verstanden⁸⁹. Die Effekte entstehen aufgrund der Interaktion von psychologischen und physiologischen Mechanismen und können systematisch ausgelöst werden⁸⁹. Der am besten untersuchte Placebo-Effekt ist die Placeboanalgesie (oder analgetischer Placebo-Effekt), der die körpereigene Schmerzhemmung inkludiert. In der Placeboanalgesie können Placebo-Effekte in der schmerztherapeutischen Behandlung die therapeutische Wirkung additiv und/oder synergetisch verstärken und machen einen Anteil von bis zu 70% des gesamten Behandlungseffektes aus¹⁶². In Meta-Analysen konnte nachgewiesen werden, dass ein Großteil der Symptomreduzierung auf positive Erwartungseffekte zurückzuführen und

ein Mechanismus des Placebo-Effekts sind ^{106,176}. Die Erwartungen wirken sich nicht nur positiv auf subjektive Ergebnisse, die von Patient:innen angegeben werden, aus, sondern auch auf objektive physiologische Parameter wie Herzschlagfrequenz, Lungenkapazität oder Immunfunktionen ^{81,119,157,174}. Um Placebo-Effekte zielführend einsetzen zu können, gibt es in der Forschung und klinischen Anwendung verschiedene Methoden. Am bekanntesten ist der Einsatz von Substanzen, die äußerlich dem echten Medikament gleichen, aber keine pharmakologische Wirkkomponente beinhalten. Jedoch schließt der Überbegriff „Placebo“ neben Scheinmedikamenten auch andere Behandlungen und Behandlungsbestandteile mit ein. Placebo-Effekte konnten nicht nur in medikamentösen Therapien nachgewiesen werden, sondern auch in diversen anderen therapeutischen Kontexten ^{29,163,199,224}. Um Placebo-Effekte zu erzeugen, können beispielsweise Behandlungen durch Scheinbehandlungen ersetzt werden (z.B. Scheinmedikament, Kochsalzlösung oder Schein („Sham“) Operation), aber es können auch Kontextfaktoren (z.B. positive Suggestionen, Auftreten der Behandler:innen) Erwartungen erzeugen, die den Placebo-Effekt auslösen und die Behandlung positiv verstärken. Erwartungen können sich jedoch nicht nur positiv auf das Operationsergebnis auswirken, sondern können die Behandlungseffekte auch mindern. Negative Erwartungen beziehen sich häufig auf das mögliche Eintreten von unerwünschten Nebenwirkungen oder negativen Behandlungsergebnissen. Diese können negative Effekte auslösen und werden Nocebo-Effekte genannt. Die biologischen Mechanismen von Placebo-Effekten unterscheiden sich wahrscheinlich zu denen von Nocebo-Effekten ^{26,64}.

Psychologische Aspekte – Erwartungseffekte

Der Kernfaktor „Behandlungserwartungen der Patient:innen“ beeinflusst das Behandlungsergebnis maßgeblich und wird wiederum durch verschiedene psychologische Aspekte aufgebaut und moduliert. Erwartungen werden vor allem durch die Faktoren der klassischen Konditionierung, dem sozialen Beobachtungslernen, der Instruktionen und dem therapeutischen Kontext beeinflusst ¹²⁴. Diese Faktoren können jedoch nicht immer klar voneinander abgegrenzt werden, so dass es möglich ist, dass eine Kombination aus den Faktoren, die Behandlungserwartungen beeinflusst. Wenn Erwartungen durch klassische Konditionierung beeinflusst werden, können unbewusste Behandlungserwartungen konditionierte Reaktionen auslösen ¹⁰⁰. So kann die Einnahme eines Schmerzmedikaments (unkonditionierter Stimulus) zur Schmerzlinderung als unkonditionierte Reaktion (pharmakologische Wirkung) führen ⁴⁶. Anschließend wird der vorher neutrale Stimulus (z.B. Aussehen des Schmerzmedikaments, Geruch von Schmerztabletten) durch assoziatives Lernen mit der Schmerzlinderung verknüpft und wird zum konditionierten Stimulus. Wenn Patient:innen zukünftig dieses Medikament oder ein ähnlich aussehendes Medikament sehen, kann dies zu einer konditionierten Reaktion führen, die die tatsächliche Schmerzreduktion verstärkt. Neben eigenen Erfahrungen, können sich Erwartungen durch die Beobachtung anderer Personen im klinischen oder sozialen Kontext bilden oder verändern ⁴⁵. In einer klinischen Studie haben Colloca und Benedetti ³⁹ nachgewiesen, dass bei gesunden Personen die Placeboanalgesie verstärkt wird, wenn ein:e Modellpatient:in sichtbar von der Behandlung profitiert. Der Effekt ist ähnlich stark, als wenn die Personen die Schmerzreduktion selbst erleben ³⁹. Soziales Beobachtungslernen beeinflusst demnach die Behandlungserwartungen positiv, wenn Patient:innen andere Patient:innen sehen, die von der spezifischen Behandlung profitieren ^{39,132,219,255}. Beobachtungslernen findet häufig im therapeutischen Kontext statt, da Patient:innen regelmäßig mit anderen Mitpatient:innen und Bekannten kommunizieren und sich über Erfahrungen von medizinischen Behandlungen austauschen. Des Weiteren werden

Behandlungserwartungen durch verbale und schriftliche Instruktionen beeinflusst^{108,202}. Der therapeutische Kontext (z.B. äußeres Erscheinungsbild der Behandler:innen und Art der Behandlung) spielt in vielen Situationen eine zusätzliche Rolle für die Behandlungserwartungen.

Neurobiologische Aspekte – Erwartungseffekte

Die neurobiologischen Mechanismen, die bei Placebo-Effekten und Erwartungen für die Effekte verantwortlich sind, sind noch nicht abschließend erforscht. Jedoch konnte mittels Neuroimaging in experimentellen Studien zur Placeboanalgesie bereits nachgewiesen werden, dass die absteigenden Schmerzbahnen, einschließlich der dorsale präfrontale Kortex, der rostrale anterior cingulate Kortex und das periaquäduktale Grau für den Effekt verantwortlich sind^{177,244}, da sie die Schmerzverarbeitung in der Insula und den somatosensorischen Kortexen und dem Rückenmark anregen^{62,63}.

1.6 „Add-on“ zum postoperativen Schmerzmanagement

In der aktuellen Placebo Forschung zu akuten postoperativen Schmerzen wird derzeit untersucht, welche Kontextfaktoren Einfluss auf die Schmerzreduktion haben. Wie beschrieben, werden Schmerzen durch kognitive Prozesse, Bewertungen und wahrgenommener eigener Kontrolle der Patient:innen beeinflusst. Die Erwartungen von den Patient:innen, gehen mit einer Endorphin-Ausschüttung einher und führen zu einer Schmerzlinderung⁴³.

Open-hidden medication paradigm

Die Verstärkung des analgetische Effekts zeigt sich auch bei der Einnahme von Schmerzmedikamenten, so dass die Wirkung von Medikamenten durch positive Erwartungen der Patient:innen verstärkt werden kann. Diesen Effekt konnten Benedetti et al.²⁰ und Colloca et al.⁴⁴ nachweisen. Sie haben das Paradigma der „open-hidden-medication“ (verdeckte vs. offene Medikation) aufgestellt und untersucht. Die Studien der Arbeitsgruppe zeigen, dass eine offene Medikation („open-medication“) signifikant bessere Ergebnisse erzielen als eine verdeckte („hidden medication“) Medikation. Bei der offenen Medikation werden Analgetika bewusst und in einem positiven Kontext mit Zuwendung und Information durch den Arzt oder Ärztin eingenommen. Wohingegen bei der verdeckten Medikation die Patient:innen nicht wissen, welche Medikation sie erhalten oder wie diese wirkt^{5,20,44}. Die Hälfte des analgetischen Effektes der Behandlungseffekte konnte auf Erwartungseffekte und nicht auf die pharmakologische Wirkkomponente zurückgeführt werden^{5,142}. Ähnliche Effekte konnten auch in anderen Behandlungen bestätigt werden^{44,159}. Somit erzielen Analgetika, die wahrnehmbar verabreicht werden (z.B. durch Betonung des Aussehens, Geruchs und gezielter Informationsvermittlung) in einem positiven Kontext stärkere analgetische Effekte⁹⁸. Aufbauend auf dem Paradigma des open-hidden-medication paradigms setzt sich die Wirkung von Schmerzmedikamenten aus der pharmakologischen und der psychologischen (Placebo-) Wirkkomponente zusammen²⁰. Gegenwärtig kann davon ausgegangen werden, dass die standardisierte postoperative Schmerztherapie im klinischen Alltag eher „verdeckt“ abläuft – die Patient:innen wissen in der Regel nicht, welche Medikamente sie einnehmen und wie diese wirken.

Limitationen in der bisherigen Forschung – postoperative Schmerzen

Die Therapie von akuten und die Prävention von chronischen Schmerzen nach Operationen weisen bis heute deutliche Defizite auf. Die deutsche Schmerzgesellschaft weist auf diese Mängel in ihrer Forschungsagenda hin. Es mangelt an Forschung, die Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung postoperativer Schmerzen sowie deren effektive Präventionsmaßnahmen aufzeigt und es fehlt eine Integration der psychologischen Expertise⁵¹. Diese Situation verdeutlicht die Dringlichkeit, mit der in diesem Bereich Forschung durchgeführt werden muss. Um den Placeboanteil zu untersuchen, wurden bisher primär experimentelle und nicht klinische Studien durchgeführt. Aufbauend auf den aktuellen Forschungsstand ist nun zu erforschen, wie eine offene Medikation in den Klinikalltag implementiert werden kann und ob es auch in der klinischen Anwendung zu einer Schmerzlinderung führt. Aus dem Grund wurden in dieser Dissertation verschiedene Strategien und Methoden, die Einfluss auf das postoperative Schmerzerleben haben, entwickelt und evaluiert.

Auswirkungen – Erwartungen

Wenn Behandlungsbestandteile, zum Beispiel positive verbale Suggestionen, der Behandlung hinzugefügt werden, werden diese als „add-on“ bezeichnet. Die S3-Leitlinie zur „Behandlung akuter und perioperativer posttraumatischer Schmerzen“ empfiehlt den Placebo-Effekt in der Schmerztherapie durch „positive und realistische Information so weit wie möglich auszuschöpfen“ und „Noceboeffekte durch Vermeidung negativer oder angsterzeugender Informationen so weit wie möglich zu reduzieren“²⁰¹. Somit besteht nicht die Absicht bestehende Medikamente durch Scheinpräparate zu ersetzen. Sondern die Wirkung der Schmerzmedikamente soll durch gezielte Informationsvermittlung und Interventionen optimiert werden, um die Wirkung der Analgetika über die pharmakologische Wirkung hinaus zu steigern. Es ist zusätzlich relevant, dass die bisherigen Forschungsergebnisse und Erkenntnisse in den klinischen Alltag integriert werden und die Umsetzung wiederum wissenschaftlich untersucht wird.

1.7 Nichtmedikamentöse Behandlungen

Um die Forschungsergebnisse in den klinischen Alltag zu integrieren, werden unterschiedliche Implementierungsmöglichkeiten benötigt. In diesem Kontext zeigt die wissenschaftliche Evidenz, dass der zusätzliche Einsatz von nichtmedikamentösen Behandlungen bei perioperativen Akutschmerzen den Behandlungserfolg steigern kann²²¹. Psychologische Interventionen können die postoperativen Schmerzen reduzieren^{126,200} und die Bewegungseinschränkungen mit anhaltenden Effekten steigern^{21,188,192}. Interventionen, die postoperative Schmerzen lindern, beginnen meistens bereits präoperativ.

E-Health Methoden

Eine Möglichkeit, um die analgetische Effektivität von medikamentösen Behandlungen zu verstärken, ist der gezielte Einsatz von digitalen Gesundheits-Applikationen. Durch den digitalen Wandel und die Möglichkeiten der digitalen Anwendungen, gewinnen e-Health Interventionen in der medizinischen Behandlung immer mehr an Bedeutung^{59,70}. E-Health Anwendungen ermöglichen es, Patient:innen mehr in die Behandlung mit einzubeziehen und den Patient:innen einen aktiveren Part in der eigenen Behandlung übernehmen zu lassen¹⁵.

Somit werden e-Health Interventionen auch im perioperativen Kontext vermehrt angewendet um einerseits die Patient:innen präoperativ ^{60,94,154} auf die Behandlung vorzubereiten und um andererseits die postoperative Erholung durch telemedizinische Maßnahmen zu beschleunigen ^{173,206}. Bisher werden digitale Anwendungen oft angewendet, um edukative oder unterstützende Informationen zu übermitteln. Zusätzlich gibt es digitale Tools um die Behandler:innen zu unterstützen ^{48,49}. E-Health Anwendungen können die postoperative Erholung optimieren, indem sie der Standardbehandlung hinzugefügt oder anstelle der Standardbehandlung eingesetzt werden ²³⁸. Bisher wurde jedoch noch keine digitale Applikation, die Patient:innen im perioperativen Setting unterstützt, entwickelt und wissenschaftlich überprüft.

Therapeutische Beziehung

Eine erfolgreiche Schmerzbehandlung beinhaltet zusätzlich eine produktive Patient:innen-Behandler:innen-Beziehung ⁹⁵. Zahlreiche Aspekte der perioperativen Schmerzbehandlung hängen mit einer funktionierenden Kommunikation zusammen. Ob nun Schmerzen erhoben werden, Behandlungspläne ausgewählt werden oder die Effektivität der Ergebnisse erhoben wird, eine gute Kommunikation ist unumgänglich ⁹⁵. Jedoch empfinden Patient:innen und Behandler:innen Diskussionen über Schmerzmanagement und Opioidverschreibungen häufig frustrierend und unproduktiv ^{22,67,95,116,233}. Positive Konsequenzen einer effektiven Patient:innen-Behandler:innen-Beziehung sind eine verstärkte postoperative Zufriedenheit ^{83,193,251}, Therapie-Akzeptanz ^{30,79,121,197} und positive klinische Ergebnisse ^{30,170,185,210}. Positiv formulierte Beschreibungen führen zu geringeren Schmerzen und zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen auftreten ¹⁶⁰. Im Gegensatz dazu haben Nocebo-Effekte einen negativen Einfluss auf klinische Ergebnisse ⁴¹, wie das Schmerzerleben, Beweglichkeit und Ängstlichkeit ⁴⁶. Deswegen sollten Nocebo-Effekte im Zusammenhang mit der Patient:innen-Behandler:innen Kommunikation reduziert werden ⁴¹. Nocebo-Effekte werden unter anderem durch negative Informationen und vorherige nicht als erfolgreich erlebte Behandlungen erzeugt. Deshalb muss eine Balance zwischen der notwendigen Kommunikation bezüglich klinischer Informationen bestehen und sichergestellt sein, dass negative Instruktionen und negativer Therapiekontext so minimal wie möglich gehalten werden. Zusätzlich beeinflusst die genaue Formulierung und Wortwahl bei verschiedenen medizinischen Maßnahmen die erwartete Symptomatik ²⁴⁰. Insgesamt sollte die Kommunikation ganzheitlich betrachtet, als Teil der Behandlung inkludiert und in jede Behandlung mit einbezogen werden ¹⁹⁶.

2 Dissertationsvorhaben

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit bezieht sich auf den Nutzen der Placebo-Effekte und deren Einsatz in der klinischen Praxis im postoperativen Schmerzmanagement. Es stellt sich demnach die Frage, welche Möglichkeiten im perioperativen Setting bestehen, um die Placebo-Effekte im postoperativen Schmerzmanagement zu implementieren.

Somit ergibt sich die Forschungsfrage „Wie können Placebo-Effekte in der klinischen Praxis für das postoperative Schmerzmanagement genutzt werden?“.

2.1 Fragestellungen

Die Forschungsfrage setzt sich aus mehreren Teilfragen zusammen, die relevant für die Zielsetzung dieser Dissertation sind und durch die veröffentlichten Artikel beantwortet werden:

- [1] Welche Relevanz haben Placebo-Effekte für postoperativen Schmerzen im perioperativen Setting?
- [2] Welchen Einfluss haben die Behandlungserwartungen im perioperativen Schmerzmanagement?
- [3] Welchen Einfluss hat eine offene und bewusste Analgetika-Einnahme (open-medication) auf die subjektive Bewertung der akuten postoperativen Schmerzen?
- [4] Welchen Einfluss hat eine offene und bewusste Analgetika-Einnahme auf objektive Parameter der postoperativen Schmerzsituation, z.B. Menge der eingenommenen Opioide, im stationären postoperativen Setting?
- [5] Welchen Einfluss hat eine offene und bewusste Analgetika-Einnahme auf den subjektiven Behandlungserfolg?
- [6] Wie können die Effekte der postoperativen Erholung im perioperativen Setting umfassend erhoben werden?

2.2 Zielsetzung

Ziel der Dissertation ist es, die Wirkweise der postoperativen Schmerztherapie für akute Schmerzen mit Hilfe additiver, analgetischer Placebowirkung zu optimieren. Konkret sollen in dieser Dissertation spezifische Implikationen und Anwendungen von Placebo-Effekten im postoperativen Setting entwickelt und evaluiert werden, um zur Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements beizutragen. Der wissenschaftliche Stand und die spezifischen Implikationen und Anwendungen werden in fünf publizierten Studien dargestellt.

2.3 Arbeitsmodell

Als Basis für die Dissertation wird das Arbeitsmodell (Abbildung 1) herangezogen, das eine adaptierte Form des Modells von Klinger und Flor ¹²⁵ ist und publiziert wurde in Stuhldreier und Klinger ²¹⁴. Das Arbeitsmodell fasst die Mechanismen und die derzeitigen Erkenntnisse des analgetischen Placebo-Effekts zusammen. Die fünf veröffentlichten Artikel dieser Dissertation orientieren sich an dem Modell und untersuchen die jeweiligen Teilaspekte. Dies wird in der Abbildung durch die Artikelangaben kenntlich gemacht.

Das Arbeitsmodell setzt sich aus dem generellen und dem spezifischen Kontext zusammen. Der generelle Kontext setzt sich zusammen aus früheren Erfahrungen und den generellen Einstellungen. Beispielsweise erwarten Patient:innen, die positive Erfahrungen mit Schmerzmitteln gemacht haben, auch in weiteren Situationen, dass ihnen Schmerzmittel die Schmerzen lindern werden. Die Erwartungen und Einstellungen können sich ändern, verstärken oder vermindert werden durch verschiedene Kontextfaktoren in der spezifischen Situation. So kann die Information über die postoperative entzündungshemmende Wirkung von Schmerzmedikamenten die Erwartung auslösen, dass Schmerzmedikamente helfen, nach einer Operation weniger Schmerzen zu empfinden. Basis für die Erwartungen zu der Schmerzmedikation sind soziales Lernen, klassische Konditionierung/Vorerfahrungen, Instruktionen/verbale Suggestionen, der therapeutische Kontext und der Wunsch sowie die Gewissheit über die Schmerzlinderung. Je nachdem, ob die einzelnen Aspekte positiv oder negativ oder als hoch oder gering erlebt werden, werden die Erwartungen der Patient:innen beeinflusst. Basierend auf dem generellen und spezifischen Kontext entwickeln Patient:innen eine Prognose bezüglich des Verlaufs der Schmerzreduktion im perioperativen Setting. Anschließend wird mittels selektiver Aufmerksamkeit die Schmerzhemmung durch die Freisetzung von endogenen Opioiden und Nicht-Opioiden aktiviert. Der analgetische Effekt von Schmerzmedikamenten im perioperativen Setting setzt sich zusammen aus dem pharmakologischen und dem (psychologischen) Placebo-Effekt. Je nachdem, wie die Aspekte von den einzelnen Patient:innen erlebt und verarbeitet werden und wie der pharmakologische und der Placebo-Effekt zusammen wirken, empfinden die Patient:innen stärkere oder geringere Schmerzen.

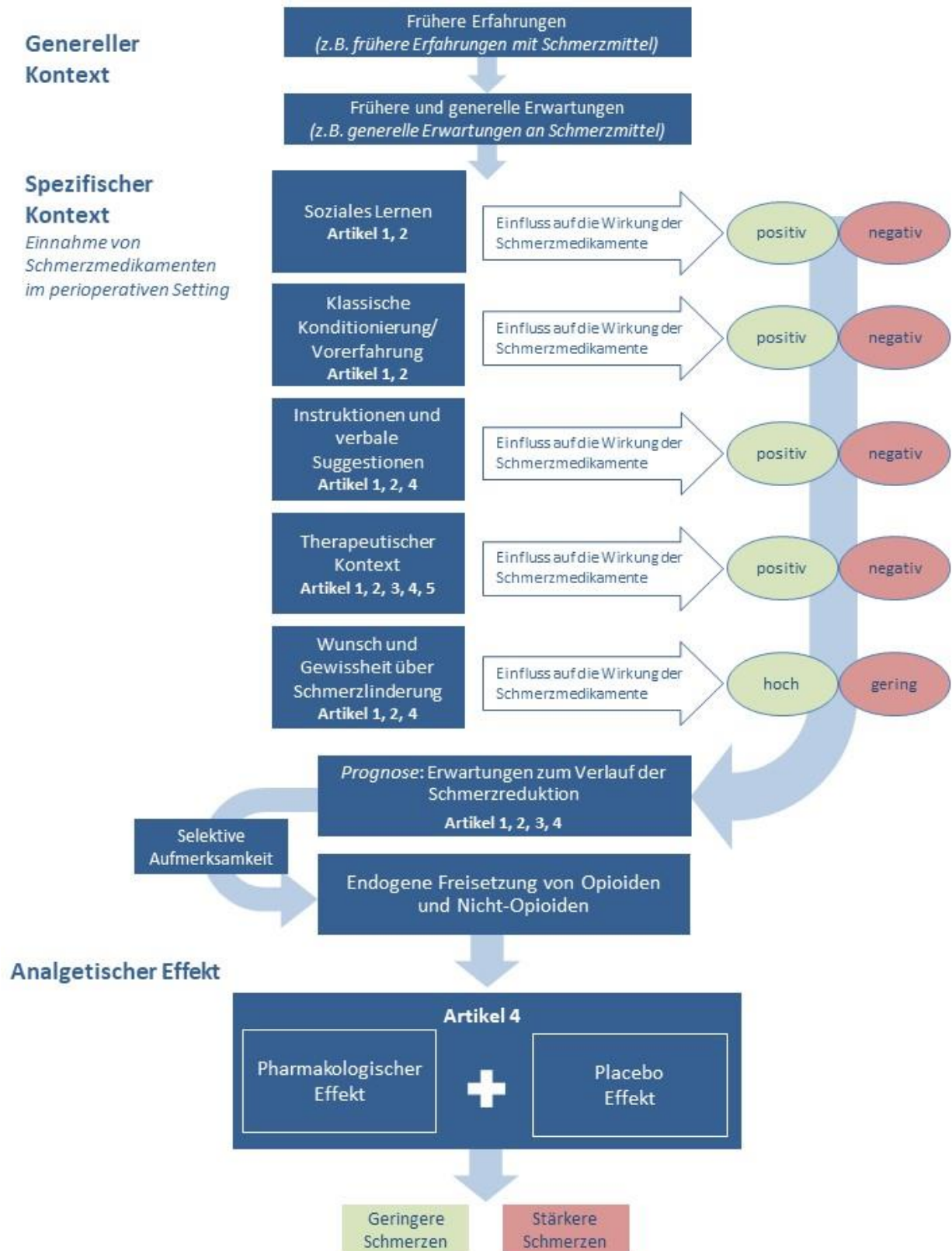


Abbildung 1. Adaptiertes Arbeitsmodell des analgetischen Placebo-Effekts nach Klinger und Flor (2014).

3 Methodik

Um die Fragestellung (s. 2.1 Fragestellungen) zu beantworten, wurden fünf Artikel (s. 4 Ergebnisse – Zusammenfassung der Ergebnisse) veröffentlicht. Die nachstehenden Zahlen für die Fragen [1] bis [6] beziehen sich auf die Nummerierung der Fragen in 2.1.

Artikel 1 und 2 (Reviews): Die Reviews fassen den aktuellen wissenschaftlichen Stand bezüglich der Placebo-Effekte und Behandlungserwartungen im perioperativen Setting zusammen. Artikel 1 befasst sich mit psychologischen Faktoren im Kontext des perioperativen Settings bezogen auf Knie- und Gelenkschmerzen. Wohingegen in Artikel 2 der Einfluss von Behandlungserwartungen im klinischen postoperativen Setting untersucht wurde.

Bezug zur Fragestellung: Die beiden Reviews beziehen sich auf die Fragen [1] und [2] und beziehen sich insbesondere auf die Relevanz von Placebo-Effekten und Behandlungserwartungen im perioperativen Setting bei postoperativen Schmerzen und auf den Einfluss der Behandlungserwartungen im perioperativen Setting.

Artikel 3 (Originalartikel): In dieser Studie wird der der Einfluss von präoperativer Stimmung und Behandlungserwartung auf postoperative Schmerzen untersucht.

Bezug zur Fragestellung: Dieser Artikel bezieht sich auch auf die Frage [2] und befasst sich insbesondere damit, wie die Behandlungserwartungen bezogen auf postoperative Schmerzen bei Patient:innen mit Knie-TEP im perioperativen Setting entstehen.

Artikel 4 (Originalartikel): In einer kontrollierten, randomisierten klinischen Studie wurde eine innovativ entwickelte digitale Methode zur „open-medication“ wissenschaftlich untersucht. Die Studie wurde im Rahmen des DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) – Projektes (mit der Kennung: FOR 1328 Transregional DFG Research Unit; KL 1350/3-1) und in Kooperation mit der Schön Klinik Hamburg Eilbek durchgeführt.

Bezug zur Fragestellung: Dieser Artikel bezieht sich auf den Einfluss einer offenen und bewussten Analgetika-Einnahme auf subjektive [3] und objektive Parameter [5] im Vergleich zur standardisierten postoperativen Schmerztherapie [4].

Artikel 5 (Originalartikel): Dieser Originalartikel befasst sich mit der Entwicklung und Validierung eines Inventars für die Erhebung der postoperativen Erholung im perioperativen Setting.

Bezug zur Fragestellung: Dieser Artikel beantwortet die Frage [6], wie die Effekte der postoperativen Erholung im Rahmen des perioperativen Settings umfassend erhoben werden können.

4 Ergebnisse – Zusammenfassung der Artikel

Nachfolgend werden die Artikel zusammengefasst und die individuellen Stärken und Schwächen näher erörtert. Zusätzlich wird in den kurzen Schlussfolgerungen auf die jeweilige Teilfrage der Forschungsfrage näher eingegangen.

4.1 Artikel 1: *Psychologische Faktoren im perioperativen Kontext*

Titel: Psychologische Faktoren im Kontext perioperativer Knie- und Gelenkschmerzen: die Rolle der Behandlungserwartungen für den Schmerzverlauf

Zitierung: Klinger, R., Stuhldreier, J., Schmitz, J., Zöllner, C., Roder, C., & Krug, F (2019). Psychologische Faktoren im Kontext perioperativer Knie- und Gelenkschmerzen: die Rolle der Behandlungserwartungen für den Schmerzverlauf. *Der Schmerz*, 1-8. doi: 10.1007/s00482-021-00575-0 ¹²⁹

Zusammenfassung

Mehr als ein Viertel aller Frauen und Männer geben an, dass sie akute Gelenkschmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden hatten ⁷⁶. Ein Großteil von ihnen fühlt sich deswegen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und leidet unter den Schmerzen und Bewegungseinschränkungen. Gelenkschmerzen in den Knien hängen häufig mit Gonarthrose zusammen ⁵³ und werden zunächst mit konservativen und nicht-medikamentösen Behandlungsmethoden behandelt. Wenn die konservativen Behandlungsmethoden nicht mehr die erwünschte Wirkung erzielen, kann eine Gelenkersatzoperation in Form einer Knie-TEP indiziert sein mit dem Ziel, Symptome zu reduzieren, Funktionen zu steigern und Prävention und Sicherheit zu erreichen ^{140,141}. Jedoch erleben 15-30% der Patient:innen nach der Operation ^{12,104,115} signifikante Schmerzen, die bei 20% der Patient:innen auch noch ein Jahr nach der Operation anhalten ¹². Die Schmerzen werden gemäß des bio-psycho-sozialen Schmerzmodells ²³¹ durch verschiedene Faktoren verstärkt ²³² und sollten deswegen interdisziplinär behandelt werden. Zu den psychologischen Faktoren ^{96,110-112} zählen depressive Symptome ¹³⁵, katastrophisierende Gedanken ²¹⁷, Gefühle der Hilf- und Hoffnungslosigkeit ^{133,217}, Bewegungsängste und Vermeidung von körperlichen Aktivitäten ²⁴¹. Alle genannten Faktoren führen zu einem höheren postoperativen Schmerzlevel ¹¹. Die postoperative Schmerzbehandlung kann durch eine präoperative medikamentöse Behandlung ¹³ und eine psychologische Schmerzbehandlung ^{33,246} unterstützt werden. Des Weiteren konnte eine Studie an Kniearthroskopien zeigen, dass subjektive (z.B. Schmerzen, Funktionen) und objektive (z.B. Gehen, Treppensteigen) Verbesserungen auch durch eine Placebo-Operation erreicht werden konnten ¹⁶³. Diese Ergebnisse sind dadurch begründbar, dass präoperative Erwartungen und Wirksamkeitsüberzeugungen ¹⁵⁰ bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen eine große Rolle spielen und das Behandlungsergebnis maßgeblich beeinflussen können ¹²⁴. Durch einen gezielten Aufbau von Erwartungen können Schmerzen gelindert und funktionsbezogene Ergebnisse verbessert werden ^{78,175}. Erwartungen sind der zentrale Mechanismus von Placebo-Effekten ^{19,120,181} und können die Ausschüttung endogener Opioid- und Nicht-Opioid-Substanzen auslösen und Behandlungsängste mindern ¹²⁴. Andererseits können negative Behandlungserwartungen Behandlungsängste auslösen und den Behandlungseffekt reduzieren ²⁵. Erwartungen werden beeinflusst durch Prozesse der klassischen Konditionierung ^{1,120,128}, des sozialen Lernens ²¹⁹ und der verbalen Anweisungen ²⁰². Patient:innen bauen ihre Erwartungen gemäß der Anweisungen der Behandler:innen auf und

gleichen den tatsächlichen Verlauf mit dem prognostizierten Verlauf ab ²⁴⁹. Patient:innen, deren Erwartungen sich erfüllen, haben eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität ⁸². Aufgrund der großen Bedeutung von Erwartungen auf das Behandlungsergebnis sollten Erwartungen in die Behandlung mit einbezogen werden. Um dies zu erreichen, ist eine vertrauensvolle Patient:innen-Behandler:innen-Beziehung von großer Bedeutung, um die Compliance der Patient:innen zu verstärken und das Therapieziel zu erreichen ^{50,88}. Eine positive Patient:innen-Behandler:innen-Beziehung ist geprägt durch Vertrauen, Wärme und Empathie und mündet in einer therapeutischen Allianz ^{92,141}. Für eine funktionierende therapeutische Allianz ist es wichtig, dass sich Patient:innen respektiert und umsorgt fühlen ⁶⁶, Ärzt:innen optimal informieren, Einfühlungsvermögen für Patient:innen zeigen, Patient:innen ihre Bedenken äußern können und Patient:innen Hoffnungen, Zuversicht und Würde vermittelt bekommen. Dies fördert ein gemeinsames Verständnis zwischen Ärzt:innen und Patient:innen und ermöglicht Patient:innen eine fundierte Entscheidung bezüglich ihrer Behandlung treffen zu können. Dies fördert das emotionale Wohlbefinden ^{195,222} und erhöht das Engagement der Patient:innen für die Behandlung ⁵⁴.

4.2 Artikel 2: Behandlungserwartungen bei postoperativen Schmerzen

Titel: Behandlungserwartungen bei postoperativen Schmerzen

Zitierung: Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2021). Behandlungserwartungen bei postoperativen Schmerzen. *Der Schmerz*. doi: 10.1007/s00482-021-00575-0 ²¹⁴

Zusammenfassung

Operationen werden durchgeführt, um Symptome wie Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen zu verbessern. Das postoperative Behandlungsergebnis wird dabei unter anderem durch die präoperativen Behandlungserwartungen beeinflusst. Positive Behandlungserwartungen der Patient:innen führen zu geringeren postoperativen Schmerzen, beeinflussen das Behandlungsergebnis positiv ⁸ und sind ein wesentlicher Mechanismus des Placebo-Effekts ^{42,75,179}. Dagegen können negative Behandlungserwartungen einen gewünschten Behandlungserfolg verhindern ²⁴⁵ und einen wesentlichen Mechanismus des Nocebo-Effekts darstellen. Der Einfluss von Behandlungserwartungen kann anhand von subjektiven Parametern (z.B. Schmerzen) und objektiven Parametern (z.B. Blutmarker, Herzschlagfrequenz) gemessen werden ^{119,157}. Beeinflusst werden die Behandlungserwartungen, die durch die Mechanismen der klassischen Konditionierung, dem sozialen Lernen, Instruktionen und den therapeutischen Kontext gebildet werden ¹²⁴ vor allem durch Kontextfaktoren ^{102,207}. Vorerfahrungen können zu generellen Einstellungen führen, die in spezifischen Behandlungssituationen oder durch neue Erfahrungen, wie bei einer anstehenden Operation angepasst und revidiert werden können. Zum Beispiel können abhängig von der Einstellung zu Schmerzmedikamenten (z.B. „Schmerzmedikamente werden meine Schmerzen lindern“) positive Hoffnungen und Erwartungen an das postoperative Schmerzmanagement ausgelöst werden. Dies führt zu einer endogenen Freisetzung von Opioiden und Nicht-Opioiden, verstärkt den analgetischen Effekt und verändert das Schmerzerleben. Die Einbeziehung von Erwartungen ist bei der Knie- und Hüftendoprothetik einer der am meisten untersuchten prognostischen Faktoren in klinischen Studien ¹³⁹. Die Prädiktoren, die am stärksten postoperative Schmerzen und die postoperative Lebensqualität vorhersagen, sind Schmerzkatastrophisierung, Optimismus, Schmerzerwartungen, Neurotizismus, Ängstlichkeit, negative Auswirkungen und Depressionen ⁸. Deswegen ist es

besonders wichtig, dass negative Aspekte der Situation nicht übertrieben, aber positive Aspekte der Behandlung hervorgehoben werden ²⁰⁸. Ferner hat das zugrunde liegende Erwartungskonzept einen Einfluss auf die Vorhersagekraft der Effekte ⁸. Problematisch bei der Vergleichbarkeit von Studien, die Behandlungserwartungen untersuchen, ist, dass Erwartungen in den klinischen Studien unterschiedlich erhoben werden und es kein einheitlich verwendetes Messinstrument gibt. Mögliche Behandlungserwartungen im perioperativen Kontext sind: Allgemeine Behandlungserwartungen, allgemeine operationsspezifische Erwartungen, operationstechnikspezifische Erwartungen, Erwartungen bezogen auf die Symptomatik, die zur Operation führt, Erwartungen bezogen auf den postoperativen Wundschmerz und Erwartungen bezogen auf die symptom-spezifischen kurz- und langfristigen postoperativen Situationen. Je nach Fragestellung werden unterschiedliche Messinstrumente verwendet, die häufig vorher nicht getestet oder validiert wurden. Validierte Messinstrumente, um allgemeine Behandlungserwartungen zu erheben sind der Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS) ²⁵⁴, Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects (GEEE) ¹⁹¹, Revised Life Orientation Test (LOT-R), Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R), BREAST-Q ¹⁸² für Brustoperationen und Knee Society Scoring System für Knieoperationen ¹⁶⁹. Für symptom-spezifische Behandlungserwartungen gibt es unterschiedliche Ansatzpunkte, die sich als praktikabel und änderungssensitiv (vgl. Schmitz et al. ²⁰²) erwiesen haben, aber noch nicht abschließend validiert wurden. Die meisten Studien untersuchen Behandlungserwartungen prospektiv, ohne die Erwartungen zu manipulieren. Vereinzelt haben Studien Interventionen getestet, um die Erwartungen im perioperativen Setting zu beeinflussen (vgl. Benson et al. ²¹, Rief et al. ¹⁹²). Ein Hilfsmittel, um Erwartungen in die klinische Praxis zu integrieren, ist die Einbeziehung von e-Health ²³⁷ Interventionen. Zukünftige Studien sollten untersuchen, mit welchen Maßnahmen Behandlungserwartungen beeinflusst werden können und welche Personengruppen davon besonders profitieren ³⁷.

Stärken der Reviews

Die Stärken der Reviews sind, dass sie sich mit den psychologischen Faktoren im postoperativen Setting auseinandersetzen und somit Möglichkeiten der Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements aufzeigen. Es werden sowohl wissenschaftliche als auch praxis-relevante Themen aufgefasst und bei der Darstellung des wissenschaftlichen Hintergrunds berücksichtigt. Durch den methodisch-systematischen Ansatz werden die relevantesten Artikel in die Reviews mit einbezogen. Durch die Reviews wird ersichtlich, welche weiteren Studien notwendig sind und weshalb die Studien psychologische Aspekte, wie Erwartungen, mit einbeziehen sollten.

Limitationen der Reviews

Bei der Interpretation der Reviews muss berücksichtigt werden, dass es keine Meta-Analysen sind und somit zwar der derzeitige theoretische Hintergrund durch die Reviews beleuchtet wird, aber keine neuen Ergebnisse berechnet werden. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Studien unterschiedliche Methoden und Messinstrumente herangezogen haben, um Erwartungen zu messen und somit eine detaillierte Übersicht über den theoretischen Stand schwierig ist. Zusätzlich beziehen sich die Reviews zwar auf die psychologischen Aspekte im perioperativen Setting, jedoch werden die bisher durchgeführten Studien mit digitalen Applikationen nicht gezielt untersucht.

Kurze Schlussfolgerung

Die Reviews (Artikel 1 und 2) beziehen sich größtenteils auf Beantwortung der ersten Teilfrage [1] (s. 2.1 Fragestellungen). Somit beschäftigen sich die Reviews mit der Relevanz der Placebo-Effekte auf postoperative Schmerzen und Behandlungserwartungen im perioperativen Setting. Die Reviews zeigen, dass die Einbeziehung von Placebo-Effekten im perioperativen Setting außerordentlich wichtig ist, da präoperative Erwartungen sowohl die postoperativen Schmerzen als auch die Lebensqualität beeinflussen. Bisher werden in Studien Erwartungen jedoch in den meisten Fällen lediglich als Ausgangswert (Baseline) berücksichtigt, aber nicht für den perioperativen Kontext beeinflusst und/oder optimiert. Placebo-Effekte können helfen das postoperative Schmerzmanagement zu verbessern. Dabei könnten vor allem die Effekte vom Einsatz der offenen Medikation genutzt werden (open hidden-medication paradigm).

4.3 Artikel 3: Präoperative Stimmung, Behandlungserwartung und postoperative Schmerzen

Titel: The influence of preoperative mood and treatment expectations on early postsurgical acute pain after a total knee replacement (TKR)

Zitierung: Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2022). The influence of preoperative mood and treatment expectations on early postsurgical acute pain after a total knee replacement. *Frontiers in Psychiatry*, 13:840270. doi: 10.3389/fpsy.2022.840270 ²¹³

Teilnehmende Patient:innen

Es wurden 122 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren und eine primäre Knie-TEP aufgrund von Gonarthrose an der Schön Klinik Hamburg Eilbek erhalten haben. Patient:innen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, wenn sie kognitiv eingeschränkt waren, keine ausreichenden Deutschkenntnisse besaßen (mündlich und schriftlich), unter einer psychischen Störung litten (ICD-10, Ausnahme F45.41), bewusstseinsverändernde Medikamente einnahmen oder an Schmerzen litten, die eine spezielle Behandlung erforderten (z.B. tumorbedingte Schmerzen). Alle Patient:innen haben freiwillig an der Studie teilgenommen, wurden über die Studie informiert und haben eine schriftliche Einverständniserklärung ausgefüllt.

Studiendesign und Materialien

In dieser prospektiven Studie wurden Patient:innen bezüglich ihrer präoperativen Stimmung einen Tag vor der Operation mittels des Befindlichkeitsteils des Pain and State of Health Inventory (PHI) ²¹², ihrer Behandlungserwartungen mittels des SETS ²⁵⁴ und dem präoperativen Schmerz auf einer NRS 0-10 (0 = kein Schmerz; 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) befragt. Einen Tag nach der Operation wurden die Patient:innen nach ihren postoperativen Schmerzen auf einer NRS 0-10 befragt.

Statistische Analyse und Endpunkte

Um den Zusammenhang zwischen Stimmung, Behandlungserwartungen und postoperativen Schmerzen zu ermitteln wurden Regressionen und Mediatoranalysen berechnet. Die unabhängigen Variablen waren die Befindlichkeitsvariablen aus dem PHI, der Mediator war

die Behandlungserwartung, die abhängige Variable war der postoperative Schmerz einen Tag nach der Operation und es wurde für präoperative Schmerzen kontrolliert.

Ergebnisse

Die berechneten Regressionen haben gezeigt, dass präoperative Befindlichkeiten mit negativen Behandlungserwartungen zusammenhängen. Des Weiteren resultieren stärkere postoperative Schmerzen aus negativen Behandlungserwartungen. Die Befindlichkeiten Ängstlichkeit, Benommenheit und Gereiztheit haben den stärksten und einen signifikanten Einfluss auf negative Behandlungserwartungen. Müdigkeit und Schwächegefühl haben den geringsten Einfluss auf negative Behandlungserwartungen. Die Mediatoranalyse hat gezeigt, dass die Befindlichkeiten (traurig, ängstlich, müde, benommen, schwach und gereizt sein) den Mediator (negative Behandlungserwartungen) signifikant vorhersagen, der wiederum postoperative Schmerzen signifikant vorhersagt. Die Beziehung zwischen den präoperativen Befindlichkeiten (traurig, ängstlich, benommen und gereizt) und dem postoperativen Schmerz wird durch negative Behandlungserwartungen vollständig mediiert. Die Beziehung zwischen präoperativen Befindlichkeiten (müde, benommen und schwach) und postoperativen Schmerzen wird hingegen durch negative Behandlungserwartungen teilweise mediiert. Positive Behandlungserwartungen werden durch die untersuchten Befindlichkeitsparameter nicht beeinflusst.

Diskussion

Die Studie zeigt, dass Behandlungserwartungen ein wichtiger Mediator für postoperative Schmerzen sind. Negative Behandlungserwartungen korrelieren mit den negativen Befindlichkeiten traurig, ängstlich, müde, benommen, schwach und gereizt. Dies bestätigt auch die vorherige Forschung, in der gezeigt wurde, dass der präoperative Gemütszustand mit postoperativen Schmerzen korreliert²⁸. Zusätzlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass vor allem Ängstlichkeit, Benommenheit und Gereiztheit negative Behandlungserwartungen vorhersagen. Deswegen sollten zukünftige perioperative Behandlungsmethoden sich auf die Reduktion von negativen Behandlungserwartungen konzentrieren und die präoperativen Befindlichkeiten mit einbeziehen. Die zugrundeliegenden Mechanismen für die gefundenen Ergebnisse können bisher nur spekuliert werden. Eine Möglichkeit könnte sein, dass das Nocebosystem aktiviert und das Placebosystem deaktiviert wird. Zusätzlich könnte die selektive Wahrnehmung ein wichtiger Modulator sein. Es ist wichtig, dass der Einfluss von Befindlichkeiten und Behandlungserwartungen in die zukünftige Forschung einbezogen werden, da diese zu einem größeren Verständnis über die postoperativen Schmerzen führen und zukünftige innovative Behandlungsmethoden im perioperativen Setting zur Schmerzreduktion gefunden werden können.

Stärken der Studie

Dies ist die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen Befindlichkeiten, Behandlungserwartungen und postoperativen Schmerzen in einer klinischen Stichprobe und nicht an gesunden Proband:innen untersucht hat. Studien an einer klinischen Stichprobe sind besonders wichtig, weil Schmerzbahnen, Erfahrungen und Behandlungserwartungen sich zwischen gesunden Proband:innen und einer klinischen Stichprobe unterscheiden können. Mit dieser Studie konnten wir nachweisen, dass die Befindlichkeiten traurig, ängstlich,

benommen, schwach und gereizt individuelle und in Kombination negative Behandlungserwartungen beeinflussen. Wir konnten zusätzlich Behandlungserwartungen als Mediator zwischen präoperative Befindlichkeiten und postoperativen Schmerzen ermitteln. Deswegen können die Erkenntnisse aus dieser Studie als Basis für zukünftige innovative Behandlungen genutzt werden, die dringend notwendig sind für eine optimale postoperative Schmerzbehandlung.

Limitationen der Studie

Schwächen der Studie sind, dass die erhobenen und ausgewerteten Daten ausschließlich aus Selbstauskünften bestehen. Schmerz kann allerdings nur subjektiv und nicht objektiv gemessen werden. Des Weiteren wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die eine Knie-TEP erhalten haben, das häufig mit starken Schmerzen assoziiert ist. Patient:innen, die eine Knie-TEP erhalten, haben häufig schon seit einer längeren Zeit starke Schmerzen und wurden bereits konservativ behandelt. Deswegen können die Ergebnisse nicht per se auf andere Operationen generalisiert werden, aber sie sind ein guter Indikator für Patient:innen mit einer Knie-TEP. Es wurden ausschließlich Patient:innen mit Gonarthrose eingeschlossen. Jedoch wurde nicht nach dem Schweregrad der Gonarthrose unterschieden, so dass über dessen Einfluss keine Aussage getroffen werden kann. Behandlungserwartungen wurden nur allgemein erfasst und nicht symptomspezifisch. Jedoch wurde dafür ein validierter Fragebogen verwendet. Als möglicher Störfaktor wurde ausschließlich der präoperative Schmerz einbezogen, jedoch sind postoperative Schmerzen komplex und es sind noch weitere Störfaktoren möglich.

Kurze Schlussfolgerung

Die Studie beschäftigt sich mit der zweiten Teilfrage [2] (s. 2.1 Fragestellungen), welchen Einfluss Behandlungserwartungen im perioperativen Setting haben. Diese Studie hat aufgezeigt, dass bei Patient:innen, die eine Knie-TEP erhalten, der Zusammenhang zwischen postoperativen Schmerzen und präoperativen Befindlichkeiten durch negative Behandlungserwartungen mediiert wird. Deswegen sollten neue und innovative Behandlungsmethoden mit dem Ziel der Reduktion von postoperativen Schmerzen auf negative Behandlungserwartungen fokussieren und dabei die präoperativen Befindlichkeiten mit inkludieren. Ein differenziertes und spezialisiertes Erwartungsmanagementprogramm sollte darauf abzielen die Befindlichkeiten traurig, ängstlich, benommen, müde, schwach und gereizt sein zu reduzieren. Solch ein spezialisiertes Behandlungsprogramm könnte die negativen Behandlungserwartungen mildern und die postoperativen Schmerzen positiv beeinflussen.

4.4 Artikel 4: Digitale Applikation und zugewandte Arztvisiten

Titel: Digital App and physician visits to reduce postoperative pain and opioid consumption after primary total knee replacement (TKR): A randomized clinical trial

Zitierung: Stuhldreier, J., Roder, C., Krug, F., Zöllner, C., Flor, H., & Klinger, R. (2022). A digital application and augmented physician rounds reduce postoperative pain and opioid consumption after primary total knee replacement (TKR): A randomized clinical trial. *BMC Med*, 20(1), 469. doi:10.1186/s12916-00-02638-0 ²¹⁵

Teilnehmende Patient:innen

Es wurden 96 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Die Patient:innen wurden in der Studie eingeschlossen, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren und eine Knie-TEP aufgrund von Gonarthrose an der Schön Klinik Hamburg Eilbek erhalten haben. Patient:innen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, wenn sie kognitiv eingeschränkt waren, nicht ausreichende Deutschkenntnisse besaßen (mündlich und schriftlich), unter einer psychischen Störung litten (ICD-10, Ausnahme F45.41), bewusstseinsverändernde Medikamente einnahmen oder an Schmerzen litten, die eine spezielle Behandlung erforderten (z.B. tumorbedingte Schmerzen). Alle Patient:innen haben freiwillig an der Studie teilgenommen, wurden über die Studie informiert und haben eine schriftliche Einverständniserklärung ausgefüllt.

Studiendesign und Materialien

Es wurden vier Gruppen (drei Behandlungs- und eine Kontrollgruppe) untersucht. Die Behandlungsphase betrug vier postoperative Tage, beginnend einen Tag nach der Operation. Die offene Medikation wurde entweder durch spezielle Arztvisiten oder eine speziell entwickelten iPad-basierten Gesundheits-Applikation umgesetzt. Die drei Behandlungsgruppen (APP, DOC, APP+DOC) haben, im Gegensatz zu der Kontrollgruppe (TAU), die Informationen bezüglich ihrer Analgetika offen erhalten. Die Gruppen haben sich folgendermaßen unterschieden: APP und APP+DOC haben die Informationen bezüglich ihrer Analgetika durch eine Gesundheits-Applikation vermittelt bekommen. Diese Applikation vermittelte den Patient:innen Informationen zu ihren Analgetika, erinnerte die Patient:innen durch visuelle und akustische Hinweisreize an die Einnahme ihrer Analgetika und ermöglichte es den Patient:innen, dass sie ihren eigenen Schmerzschutz ablesen konnten. In der DOC und APP+DOC Gruppe wurden Informationen bezüglich der Analgetika durch einen speziell geschulten Studienarzt vermittelt, der für die vier postoperativen Tage eine fünf-minütige Visite bei den Patient:innen durchgeführt hat. In der TAU Gruppe haben die Patient:innen die krankenhausübliche Behandlung erhalten. Zusätzlich wurde für die zeitliche Einnahme durch eine separate Gruppe kontrolliert, in der die Patient:innen einen Dispenser mit spezifische Zeitangaben erhalten, damit die Patient:innen ihre Schmerzmedikamente immer zu denselben Uhrzeiten einnahmen. Da die Gruppe sich nicht von der Kontrollgruppe unterschieden hat und keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, wurden sie, um die Ergebnisse prägnant zu halten nicht in die Ergebnispräsentation mit inkludiert. Die Ergebnisse werden aber im Appendix des Artikels mit veröffentlicht.

Studienablauf

Alle Patient:innen, die in der Schön Klinik Hamburg Eilbek zwischen Oktober 2015 und März 2019 eine Knie-TEP erhalten haben, wurden bezüglich der Einschlusskriterien überprüft und bei Eignung gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Wenn die Patient:innen der Teilnahme zustimmten, über die Studie vollkommen aufgeklärt wurden und die Einverständniserklärung ausgefüllt haben, wurde einen Tag vor der Operation eine Ausgangserhebung (Baseline) durchgeführt. Nach der Operation haben die Patient:innen die Intervention, je nach Gruppe, erhalten und für vier Tage in Folge ein Schmerztagebuch ausgefüllt. Nach vier Tagen wurde eine Abschlusserhebung durchgeführt. Alle Patient:innen haben dieselbe Standardbehandlung erhalten, bestehend aus regelmäßiger Physiotherapie, Arztvisiten und standardisierten Analgetika.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt war postoperativer Knieschmerz auf einer NRS 0-10. Die Schmerzangaben wurden von den Patient:innen im Schmerztagebuch selbstständig dokumentiert. Die sekundären Endpunkte waren die postoperativ eingenommene Oxycodonmenge (in mg) und Behandlungszufriedenheit basierend auf den Behandlungserwartungen.

Ergebnisse

Die postoperativen Knieschmerzen haben sich bei allen Gruppen im Laufe der vier Tage signifikant reduziert. Zusätzlich hat sich die Differenz zwischen postoperativen Schmerzen am vierten postoperativen Tag und präoperativen Schmerzen signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. Patient:innen in der APP+DOC Gruppe hatten eine deutlich größere Schmerzreduktion im Vergleich zu DOC und TAU.

Auch die Oxycodonmenge hat sich signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. APP+DOC und DOC haben deutlich weniger Oxycodon nach der Operation benötigt als TAU. Zusätzlich war APP+DOC signifikant zufriedener mit der Behandlung im Vergleich zu TAU.

Diskussion

Die neu entwickelte Applikation, die eine offene Medikation im perioperativen Setting ermöglicht, führt in Kombination mit zugewandten Arztvisiten zu einer stärkeren Schmerzreduktion, einer Reduktion der Opioidaufnahme und einer verstärkten Behandlungszufriedenheit. Eine mögliche Erklärung für die Effekte ist, dass durch Strategien, mit der die Medikamente vergeben wurden, positive Erwartungen aufgebaut wurden, die das Behandlungsergebnis beeinflusst haben. Eine weitere Erklärung ist, dass durch die Applikation und den persönlichen Arztgesprächen Unsicherheiten beseitigt wurden und das Sicherheitsgefühl der Patient:innen gestärkt werden konnte.

Die Ergebnisse stimmen mit anderen Studienergebnissen überein, die zeigen, dass persönlicher Kontakt zu besseren Behandlungsergebnissen führt. Zusammenfassend konnten mit dieser Studie gezeigt werden, dass es möglich ist, durch eine digitale Anwendung das postoperative Schmerzmanagement zu verbessern.

Stärken der Studie

Dies ist die erste Studie, die eine digitale Gesundheits-Applikation beinhaltet, die dafür erstellt wurde, Patient:innen und Behandler:innen im perioperativen Setting zu unterstützen und Schmerzen und Opioidaufnahme zu reduzieren. Durch den Aufbau der Studie ist es möglich die rein digitale Anwendung mit ausschließlich persönlichen Arztvisiten und der Kombination beider miteinander zu vergleichen. Die Studie bietet eine Möglichkeit der Einbeziehung der offenen Medikation und dessen Umsetzung im klinischen Alltag.

Limitationen der Studie

Eine Schwäche von der Studie ist, dass die Opioidaufnahme nur während des stationären Aufenthalts erfasst wurde. Somit kann nicht festgestellt werden, ob die verringerte Opioidaufnahme auch nach dem stationären Aufenthalt aufrechterhalten werden konnte. Eine weitere Einschränkung ist, dass die Erwartungen der Patient:innen nur in der Baseline-Erhebung erhoben wurden, aber nicht nach der mitgeteilten Gruppenzuweisung. Deswegen ist es nicht möglich zu eruieren, ob das Wissen über die Gruppen bereits Erwartungen induziert und sich verändern oder ob die Effekte rein durch die Intervention zustande kommen.

Kurze Schlussfolgerung

Die Studie beschäftigt sich mit der dritten [3], vierten [4] und fünften [5] Teilfrage (s. 2.1 Fragestellungen). Die Studie bezieht sich auf den Einfluss einer offenen und bewusste Analgetika-Einnahme, auf die subjektive Bewertung der akuten postoperativen Schmerzen auf einer NRS 0-10. Zusätzlich wird die objektive Einnahme von Opioiden im stationären postoperativen Setting eruiert. Des Weiteren wurde untersucht, welchen Effekt die offene Medikation auf den subjektiven Behandlungserfolg im Vergleich zum standardisierten postoperativen Schmerzmanagement hat. Die Studie konnte zeigen, dass patient:innen-orientierte digitale Methoden das postoperative Schmerzmanagement zwar verbessern, aber den persönlichen Kontakt nicht ersetzen können. Eine Gesundheits-Applikation kann sehr gut genutzt werden, um Informationen zu vermitteln und die offene Medikation in den Klinikalltag zu implementieren. Jedoch werden die besten Ergebnisse erzielt, wenn die Stärken der Digitalisierung und der patient:innen-orientierten Arztvisite kombiniert werden. Dies könnte eine effektive Möglichkeit sein, um das postoperative Schmerzmanagement zu optimieren.

4.5 Artikel 5: Inventar für das perioperative Setting

Titel: Development and Validation of Pain and State of Health Inventory (PHI)

Zitierung: Stuhldreier, J., Klinger, R. (2021). Development and Validation of the Pain and State of Health Inventory (PHI): Application for the Perioperative Setting. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1965. doi: 10.3390/jcm10091965 ²¹²

Teilnehmende Patient:innen

Es wurden 132 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Die Patient:innen wurden in der Studie eingeschlossen, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren und eine Knie-TEP aufgrund von Gonarthrose erhalten haben. Patient:innen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen,

wenn sie kognitiv eingeschränkt waren, nicht ausreichende Deutschkenntnisse besaßen (mündlich und schriftlich), unter einer psychischen Störung litten (ICD-10, Ausnahme F45.41), bewusstseinsverändernde Medikamente einnehmen oder an Schmerzen litten, die eine spezielle Behandlung erforderten (z.B. tumorbedingte Schmerzen). Alle Patient:innen haben freiwillig an der Studie teilgenommen, wurden über die Studie informiert und haben eine schriftliche Einverständniserklärung ausgefüllt.

Studiendesign und Materialien

Die Patient:innen wurden bezüglich der Einschlusskriterien überprüft und haben Informationen zur Studie erhalten. Die Patient:innen, die einer Studienteilnahme zugestimmt haben, haben den präoperativen Teil des Fragebogens vor der Operation und den postoperativen Teil nach der Operation erhalten. Zusätzlich wurden die demographischen Daten der Patient:innen erfasst. Um den Fragebogen zu validieren, wurden zusätzlich die Fragebögen von Von Korff et al.²⁴³ zur Einschätzung der Schwere von Schmerzen, der FSS um die schmerzbezogenen hinderlichen Selbst-Instruktionen⁷¹ und den PHQ-4¹⁴⁷ mit erhoben.

Das Inventar

Zuerst wurden mehrere Studien und Befragungen durchgeführt, um die passenden Aspekte (Items) zu ermitteln. Deswegen konnte basierend auf den Ergebnissen der vorher durchgeführten Studien, die finalisierte Version des Inventars erstellt werden. Das Inventar besteht aus zwei Teilen – der erste wird präoperativ ausgefüllt und der zweite postoperativ. Die Items waren in drei Abschnitte im präoperativen Teil (Schmerzen, seelische Befindlichkeiten, genereller Gesundheitszustand) und in vier Abschnitte (Schmerzen, seelische Befindlichkeiten, genereller Gesundheitszustand, somatische Parameter) für den postoperativen Verlaufsfragebogen unterteilt. Der Abschnitt über die Schmerzen beginnt mit einer Filterfrage, mittels der die Patient:innen nach derzeitigen Schmerzen befragt werden. Wenn Patient:innen verneinen derzeit Schmerzen zu haben, werden sie direkt zum Abschnitt zur seelischen Befindlichkeit weiter geleitet. Wenn Patient:innen derzeit Schmerzen haben, werden sie nach dem Ort, Intensität, Dauer und Häufigkeit der Schmerzen und ob die Schmerzen mit der bevorstehenden Operation in Zusammenhang stehen, gefragt. In dem Abschnitt über die seelische Befindlichkeit werden die Patient:innen gefragt, wie traurig, ängstlich, müde, benommen, schwach oder gereizt sie sind und wie ihre generelle Stimmung ist. Im Anschluss erfolgt die Frage nach dem allgemeinen Zustand, die sich an der Clinical Global Impression Skala orientiert⁸⁶. Im postoperativen Verlaufsfragebogen wird zusätzlich nach der Bewegung, ob sie sich mehr/weniger Bewegung zugetraut hätten, nach der Ernährung und ob sie mehr/weniger Nahrung vertragen hätten, gefragt. In einem Extrabogen gibt es zusätzlich erweiterte Fragen für die beteiligten Behandler:innen.

Ergebnisse

Das entwickelte Inventar war für die Patient:innen leicht verständlich, wurde gut angenommen und zeigt die Veränderungen im perioperativen Setting auf. Es ist änderungssensitiv und hat das Schmerzbild und das seelische Befinden im perioperativen Setting gut abgebildet. Die von den Patient:innen als wichtig genannten Parameter wurden dabei inkludiert. Darüber hinaus zeigt das Inventar eine hohe Validität.

Diskussion

In dem Artikel werden die Entwicklung und Validierung von dem PHI beschrieben. Das PHI ist ein Tool, das hilft, die Erholung im perioperativen Setting zu erheben. Es ist sehr wichtig, die Erholungsqualität im postoperativen Setting zu steigern, da das postoperative Schmerzmanagement noch inadäquat ist ⁶. Um die Erholung zu messen, werden die für die Patient:innen wichtigsten Qualitätskriterien abgefragt: Schmerzen, allgemeiner Gesundheitsstatus (inklusive emotionale Befindlichkeit) und somatische Parameter (Mobilität und Ernährung). Zusätzlich umfasst es das gesamte perioperative Setting und ermöglicht einen Vergleich zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Zustand. Es ermöglicht die eigene Erfassung der Patient:innen und ermöglicht den Vergleich mit einer externen Einschätzung. Deswegen kann bei regelmäßiger Anwendung auf individuelle Bedürfnisse schnell und umfassend eingegangen werden. Des Weiteren wurden mehrere Disziplinen bei der Erstellung sowie der Auswertung einbezogen. Dies ist relevant, da Schmerz ein multidimensionales Phänomen ist ^{99,220} und somit ein interdisziplinärer Ansatz notwendig ist ²⁴⁸.

Stärken der Studie

Die Studie präsentiert ein Inventar, das die Qualität der postoperativen Erholung erfasst. Dadurch wird zusätzlich ermöglicht, dass im perioperativen Setting erhoben wird, ob Patient:innen weitere Unterstützung bei der Schmerzbewältigung, eine emotionale Unterstützung, Veränderungen in der Beweglichkeit oder der Ernährung benötigen. Das ist besonders aufgrund des bekannten Mangels des adäquaten postoperativen Schmerzmanagements wichtig ^{6,34,85,167}. In der Entwicklungsphase des Inventars wurden die Bewertungen und Meinungen von den Patient:innen umfassend erhoben und berücksichtigt. Somit kann geschlussfolgert werden, dass das Inventar wirklich die Aspekte beinhaltet, die für die Patient:innen am relevantesten sind. Zusätzlich ist das Inventar umfassend getestet und validiert worden, so dass auch sicher gestellt wurde, dass das Inventar von den Patient:innen akzeptiert wird, Veränderungen im perioperativen Setting aufweisen kann und im klinischen Alltag einfach anzuwenden ist.

Limitationen der Studie

Das Inventar bezieht bisher keine Parameter ein, die sich auf die Folgen der Anästhesie beziehen (z.B. Übelkeit). Aus dem Grund ist geplant, ein primär medizinisches Tool ¹⁰⁷ und den PHI miteinander zu verknüpfen, so dass die wichtigen Bereiche, die zum perioperativen Setting gehören mit inbegriffen sind.

Kurze Schlussfolgerung

Diese Studie bezieht sich auf die sechste Teilfrage [6] (s. 2.1 Fragestellungen) und beantwortet die Fragestellung, wie die Effekte der postoperativen Erholung im perioperativen Setting umfassend erhoben werden können. Die Studie konnte zeigen, dass das PHI ein gutes generelles und schnell anwendbares Tool ist, das sich auf eine detaillierte Erfassung von Schmerz und Gesundheitsparameter im perioperativen Setting bezieht. Es ermöglicht eine Erfassung der Erholungsqualität und unterstützt die Zuweisung von schneller und adäquater interdisziplinärer Unterstützung im postoperativen Schmerzmanagement.

5 Diskussion

Diese Dissertation hat das Ziel, konkrete Implikationen und Anwendungen von Placebo-Effekten im postoperativen Setting aufzuzeigen, um zur Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements beizutragen. Die durchgeführten Studien sind einordbar in das Arbeitsmodell von Klinger und Flor ¹²⁵ (s. 2.3 Arbeitsmodell). Die Literaturlauswertung durch die Reviews (Artikel 1 und 2) zeigt, dass Placebo-Effekte im postoperativen Setting einen erheblichen Einfluss haben, denn präoperative Erwartungen beeinflussen postoperative Schmerzen und die Lebensqualität. Jedoch werden Erwartungen bisher nicht präoperativ bewusst moduliert, sondern lediglich erhoben. Zusätzlich werden präoperative Befindlichkeiten durch negative Behandlungserwartungen mediiert und insbesondere präoperative Erwartungen beeinflussen die postoperativen Schmerzen (Artikel 3). Die gewonnenen Erkenntnisse (aus Artikel 1 – 3) werden in Artikel 4 umgesetzt, indem die Erkenntnisse zu Placebo-Effekten in Form einer innovativen Behandlungsmethode durch eine entwickelte Gesundheits-Applikation integriert und die Effekte untersucht wurden (Artikel 4). Um Erwartungseffekte zu untersuchen, ist die Betrachtung des Placebo-Effektes, der durch Erwartungen beeinflusst wird, unerlässlich. Die in dieser Dissertation durchgeführte Studie (Artikel 4) ist die erste, die die Implementation von Placebo-Effekten und induzierten Erwartungen im perioperativen Setting im klinischen Alltag mit Hilfe von einer digitalen Anwendung untersucht. In unserer Studie wurde die Erwartung beeinflusst und die Patient:innen in ihrem postoperativen Schmerzmanagement unterstützt, so dass die Patient:innen weniger postoperative Schmerzen hatten, weniger Opioide eingenommen haben und zufriedener mit ihrer Behandlung waren. Um auch in zukünftiger Forschung und im klinischen Alltag die Effekte bewerten zu können und auf relevante Kriterien einzugehen, wurde ein kurzes Messinstrument entwickelt, das im perioperativen Setting eingesetzt werden kann (Artikel 5). Mit diesem nunmehr validierten Inventar wird ermöglicht, die Effekte der postoperativen Erholung von verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen und im klinischen Alltag zu nutzen.

Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Dissertation sind von Relevanz, weil vorherige Studien und Untersuchungen gezeigt haben, dass eine Verbesserung des postoperativen Schmerzmanagements unerlässlich ist, um die Lebensqualität von Patient:innen und spätere Funktionskapazität zu steigern ⁵⁷ und chronischen Schmerzen entgegenzuwirken. Denn um das postoperative Schmerzmanagement zu optimieren, sollten neben den medizinischen Maßnahmen auch psychologische Aspekte mit einbezogen werden. Durch die Erkenntnis, dass Erwartungen eine Kernkomponente für das Schmerzerleben sind und im postoperativen Schmerzmanagement berücksichtigt werden sollten, gewinnen psychologische Aspekte in der Anästhesiologie und bei Operationen zunehmend an Bedeutung.

5.1 Psychologische Aspekte

Patient:innen, die eine medizinische Behandlung erfahren, haben Erwartungen, die sich auf den Ablauf oder die Effektivität der Behandlung beziehen. Die Erwartungen werden durch bewusste oder unbewusste Vorerfahrungen gebildet und moduliert (z.B. durch Konditionierung ^{120,161}). So haben Patient:innen, die zum Beispiel positive Erfahrungen mit einer vorherigen Operation gemacht haben eine andere Erwartungshaltung als Patient:innen mit negativen Vorerfahrungen. Zusätzlich können berichtete oder beobachtete Erfahrungen von Behandler:innen, anderer Patient:innen oder Bekannten die Erwartungshaltung der

jeweiligen Patient:innen beeinflussen^{39,219}. Beeinflusst wird die Behandlung aber auch durch den klinischen Kontext, die gewählten Instruktionen und Sprache der Behandler:innen²⁰² und Beziehung zum Behandler:in¹⁷¹. Dies konnte auch in dieser Dissertation durch eigene Studien bestätigt werden. In einer Studie konnte der Zusammenhang zwischen präoperativen Befindlichkeiten und negativen Behandlungserwartungen und postoperativen Schmerz aufgezeigt werden (Artikel 3). In einer weiteren Studie haben die Behandlungserwartungen der Patient:innen den untersuchten Effekt moduliert. Wenn Patient:innen die gezielte Intervention der digitalen Applikation, den persönlichen Kontakt ihre Medikamenteneinnahme und deren Schmerzschutz visuell nachvollziehen konnten, haben sich Erwartungen bezüglich des analgetischen Effektes aufgebaut. Außerdem konnten Unsicherheiten und Fragen durch den Studienarzt geklärt werden, wodurch der perioperative Verlauf unterstützt wurde (Artikel 4). Durch die Erfassung verschiedener Schmerz- und Befindlichkeitsvariablen (Artikel 5) können die Effekte effizient miteinander verglichen werden und es kann zügig und unmittelbar auf die Bedürfnisse der Patient:innen im perioperativen Setting eingegangen werden. Somit sind die psychologischen Faktoren ein großes Potential für das postoperative Schmerzmanagement, wenn sie in die Behandlung mit einbezogen werden, da sie sehr entscheidend sind für den Behandlungsverlauf im perioperativen Setting.

5.2 Digitale Gesundheitsanwendungen

Durch die technische Weiterentwicklung und fortschreitende Digitalisierung gibt es vermehrt neue digitale Möglichkeiten für das Gesundheitswesen. Mobile Interventionen bieten die Möglichkeit mit fortschrittlichen und einfachen Tools, um die perioperative Versorgung zu verbessern¹⁴⁸. Jedoch ist ein häufiger Kritikpunkt, dass bei der Entwicklung von existierenden Gesundheits-Applikationen professionelles Gesundheitspersonal nicht einbezogen und Applikationen nicht wissenschaftlich ausreichend überprüft werden². Wenn eine wissenschaftliche Überprüfung der entwickelten Applikationen durchgeführt wird, untersuchen die meisten Studien die Effektivität von digitalen Anwendungen, indem sie die Anwendungen entweder mit einer Warteliste oder der Standardbehandlung vergleichen. Es gibt sehr wenige Studien, die eine digitale Anwendung in Kombination mit persönlichen Kontakten untersuchen. Zusätzlich sind die wenigen digitalen Anwendungen, die für Schmerzen entwickelt wurden, bisher nicht für das perioperative Setting entwickelt worden, sondern richten sich an Personen mit chronischen Schmerzen. Jedoch bieten auch im perioperativen Setting die digitalen Applikationen Möglichkeiten, den postoperativen Schmerz und die Behandlung positiv zu beeinflussen.

Unsere Studienergebnisse (Artikel 4) verdeutlichen, dass zusätzlich zu der reinen digitalen Anwendung menschliche Bedürfnisse (z.B. menschlicher Kontakt, Gefühl der Sicherheit) bei der technischen Weiterentwicklung mit einbezogen werden sollten^{155,216}. In unserer Studie haben wir unter anderem verglichen, inwieweit die offene Medikation durch eine digitale Gesundheits-Applikation umgesetzt werden kann und welche Effekte die Applikation allein oder in Kombination mit persönlichem Arztkontakt, gegenüber der Standardbehandlung und zu persönlichen Arztvisiten hat. Unsere Studie offenbart, dass die persönliche Behandlung nicht durch eine reine digitale Anwendung ersetzt werden sollte. Gleichwohl konnte ein großer Nutzen der digitalen Gesundheits-Applikation für die Verbesserung des postoperativen Schmerzmanagement erfasst werden, wenn die Stärken der Gesundheits-Applikation und des persönlichen Kontaktes miteinander kombiniert werden. Zum einen konnte die eingenommene Opioidmenge und die postoperativen Schmerzen

reduziert werden. Zum anderen hat sich gezeigt, dass die Patient:innen-Gruppe mit der digitalen Applikation plus dem unterstützenden persönlichen Arztgespräch zufriedener mit ihrer Schmerzbehandlung waren. Die Ergebnisse verdeutlichen eindrücklich, dass digitale Gesundheits-Applikationen den persönlichen Kontakt zu Behandler:innen nicht ersetzen können, sondern miteinander kombiniert werden sollten.

Digitale Anwendung kombiniert mit persönlichem Kontakt

Patient:innen bestätigen, dass die digitale Applikation auch in die traditionelle persönliche Behandlung mehr mit einbezogen werden sollten und so die Behandlung erweitern könnte²³⁴. Digitale Applikationen und e-Health ermöglichen eine Steigerung der Selbstwirksamkeit und können die Zugänglichkeit zu Behandlungsmethoden erleichtern. Dadurch wird die therapeutische Allianz verstärkt, Patient:innen können informierte Entscheidungen treffen und die postoperative Therapie kann unterstützt werden²³⁴. Behandlungsformen, die aus einer digitalen Anwendung kombiniert mit persönlichen Behandlungsbestandteilen bestehen, wurden bereits in anderen Gesundheitsbehandlungen (Angst²⁵², bei chronischen Erkrankungen¹³¹, Stress²⁷, und Depressionen^{134,239}) untersucht und führten zu ambivalenten Ergebnissen. Die interaktionelle Einbeziehung von persönlichen Kontakten bei digitalen Anwendungen ist allerdings im Rahmen des Placebo-Effektes bisher noch nicht untersucht worden.

Limitationen bei der wissenschaftlichen Überprüfung

Es ist nur eingeschränkt möglich, die bisher durchgeführten kombinierten digitalen und persönlichen Behandlungen miteinander zu vergleichen. Gründe hierfür sind, die sehr unterschiedliche Gestaltung der digitalen Anwendungen und die uneinheitliche Form des persönlichen Kontaktes. Bei der Behandlung mit digitalen Methoden nennen Patient:innen als Haupthindernisse, dass sich durch die Einbeziehung von Applikationen die Bildschirmzeit erhöhe, der persönliche Kontakt verloren gehe, die Informationen nicht regelmäßig aktualisiert werden und die Applikation schlecht konzipiert seien²³⁶. Diese Hindernisse sind bei der getesteten Methode (Artikel 4) nicht relevant, denn der Bildschirm ist unterstützend und Patient:innen brauchen sich nicht über längere Zeiten mit der Applikation beschäftigen. Des Weiteren soll der persönliche Kontakt nicht verloren gehen, nur der Ablauf und Aufbau soll verändert werden, um den positiven Effekt zu maximieren. Dennoch könnte das Haupthindernis für die Integration von digitalen Anwendungen, die fehlende Akzeptanz von Behandler:innen bestehen bleiben²²⁵.

Vorzüge für kombinierte Behandlungen

Digitale Behandlungen, die mit persönlichen Behandlungsanteilen kombiniert werden, sind deutlich besser akzeptiert als rein digitale Anwendungen. Zusätzlich bieten sie einen großen zusätzlichen Nutzen und erhöhen die Behandlungsqualität²²⁵. Oft wird die Qualität der postoperativen Erholung in Kosten-Nutzen-Analysen analysiert⁵⁵, denn die Ressourcen des Gesundheitspersonals sind limitiert und sollten effizient genutzt werden. Bei einer kombinierten Behandlung können Behandlungsbestandteile von digitalen Anwendungen übernommen werden, so dass das Gesundheitspersonal freie Ressourcen hat, um die therapeutische Allianz zu verstärken und sich auf die therapeutischen Aspekte zu konzentrieren, die persönlich stattfinden sollten.

5.3 Bedeutung für den Placebo-Effekt

Gut belegt ist, dass Erwartungen als Mechanismus für Placebo-Effekte die Behandlungsergebnisse stark beeinflussen. Placebo-Effekte gewinnen im perioperativen Setting immer mehr an Bedeutung, da zusätzlich und in Interaktion mit der medizinischen operativen Behandlung und dem pharmakologischen Wirkstoff die subjektiven und objektiven Zielvariablen unterstützt werden können. Deswegen ist es wichtig zu erforschen, wie und mit welchen Methoden die Erwartungen als Mechanismus für Placebo-Effekte beeinflusst werden können. In unserer Studie (Artikel 4) wurde die Erwartung durch die implementierte offene Medikation, umgesetzt durch die digitale Applikation und den persönlichen Kontakt zum Studienarzt, positiv beeinflusst. Dies hat dazu geführt, dass Patient:innen weniger postoperative Schmerzen erlebt, weniger Opioide konsumiert und eine größere Behandlungszufriedenheit empfunden haben. Diese Studienergebnisse sind von großer Bedeutung, weil sie die Bedeutung für Placebo-Effekte im perioperativen Setting hervorheben, was bisher in sehr wenigen klinischen Studien untersucht wurde. Eine weitere Studie, die auch das Ziel verfolgte, die Erwartungen positiv zu beeinflussen, ist die PSY-HEART Studie ¹⁹². In der PSY-HEART Studie wurden Patient:innen, die eine Koronarterien-Bypass Operation erhalten haben, zufällig drei Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe (EXPECT) hat ein spezielles präoperatives psychologisches Erwartungsmanagementgespräch erhalten, die zweite Gruppe (SUPPORT) wurde präoperativ psychologisch unterstützt, ohne Bezug auf Erwartungen zu nehmen und die dritte Gruppe (SMC) hat die krankenhausübliche Standardbehandlung erhalten. Die Ergebnisse offenbaren, dass die Patient:innen in der EXPECT-Gruppe auch noch 6 Monate nach der Operation signifikant weniger eingeschränkt waren, stärkere mentale Lebensqualität aufwiesen und arbeitsfähiger waren. Zusätzlich waren bei der EXPECT-Gruppe und bei der SUPPORT-Gruppe Entzündungswerte im Vergleich zur SMC-Gruppe reduziert. Demzufolge zeigt diese Studie, wie präoperative Erwartungen beeinflusst werden können, dass eine Zusammenarbeit zwischen unterschiedlichen Disziplinen notwendig ist und dass die Effekte auch noch 6 Monate nach der Operation zu einem verbesserten Behandlungsergebnis führen. Das impliziert auch, dass die Mechanismen des Placebo-Effekts großes Potential haben, Behandlungsergebnisse bei invasiven Eingriffen langfristig zu verbessern ¹⁹². Eine weitere Studie, die die Bedeutung von Placebo-Effekten und einem perioperativen Erwartungsmanagement zeigt, ist die Studie von Benson et al. ²¹. Benson et al. ²¹ haben bei einer Operation, in der Patientinnen eine brusterhaltende Operation erhalten haben, ergänzend zur Opioidmedikation eine kurze psychologische Erwartungsintervention durchgeführt. Die kurze psychologische Erwartungsintervention hat im Verlauf zu einer Reduktion von postoperativen Schmerzen geführt. Bei der Studie wurden die Effekte von positiven mit neutralen Suggestionen verglichen. Diese Studie zeigte, dass Erwartungen, die durch positive Suggestionen beeinflusst werden, die von Patient:innen berichtete Behandlungsergebnisse verbessert. Eine weitere Studie hat personalisierte e-Health Methoden untersucht um Patient:innen nach einer laparoskopischen Cholezystektomie, Leistenbruchoperation oder laparoskopischen Adnesoperation zu unterstützen ²³⁷. Patient:innen in der Interventionsgruppe hatten Zugang zu einem perioperativen, personalisierten e-Health Programm, das Erholungserwartungen und personalisierte postoperative Methoden zur Verfügung stellte. Die Patient:innen in der Kontrollgruppe hingegen hatten Zugang zu einer Placebo-Webseite, die generelle Informationen bereitgestellt hat. Die Patient:innen in der Interventionsgruppe haben signifikant schneller zu normalen Aktivitäten zurückgefunden. Somit dokumentiert auch diese Studie, dass Placebo-Effekte eine

große Bedeutung in der klinischen perioperativen Behandlung haben und durch entsprechende e-Health Methoden unterstützt werden können. Diese Studie verdeutlicht ebenso, welche Möglichkeiten e-Health Behandlungen bieten, um Erwartungen postoperativ zu beeinflussen und dadurch positive Auswirkungen auf den Placebo-Effekt und das Behandlungsergebnis haben. Damit bestätigen diese Studien den Effekt, den auch wir gefunden haben (Artikel 4), dass Placebo-Effekte eine große Bedeutung für das postoperative Schmerzmanagement haben und ein großes Potential für positive Behandlungsergebnisse sind.

5.4 Einbettung in aktuelles Gesundheitsthema (Corona Pandemie)

Eine zwingende Notwendigkeit und ein historischer Wendepunkt für den Ausbau von digitalen Anwendungen im Gesundheitswesen ist die Corona Pandemie. Innerhalb von kürzester Zeit wurden viele Behandlungen auf eine rein digitale oder telefonische Behandlung umgestellt und die Behandlung somit den Umständen entsprechend angepasst⁵⁶. Aber auch hier hat sich gezeigt, dass vor allem die kombinierte Behandlung aus e-Health und persönlichen Angeboten einen großen positiven Einfluss auf die Akzeptanz von e-Health Angeboten hatte¹⁸⁶. Jedoch sind die digitalen Angebote meistens für chronische Erkrankungen in ambulanter Behandlung entwickelt worden und nicht für Behandlungen im perioperativen Setting. Die Konsequenzen von den geänderten Behandlungsstrategien können noch nicht vorhergesehen werden und werden derzeit laufend untersucht^{61,205}. Jedoch ist bereits bekannt, dass sich in der Corona Pandemie mehr Personen einsam fühlten als vor der Corona Pandemie²³. Das Gefühl der Einsamkeit führt zu depressiven Symptomen¹⁶⁵ und im weiteren Verlauf kann dieses Gefühl das Schmerzerleben beeinflussen. Zusätzlich hat sich seit der Pandemie der Ausdruck von menschlichen Grundbedürfnisse verstärkt und der Wunsch nach höherliegenden Zielen verringert²¹⁶. Ob und welche weiterführenden Konsequenzen sich aus der Pandemie für zukünftige Veränderungen im perioperativen Setting ergeben, wird sich im weiteren Verlauf zeigen. Ein verwendbarer Aspekt der Corona Pandemie könnte sein, dass die Erfahrungen der Patient:innen mit digitalen Angeboten im ambulanten Kontext für das perioperative Setting genutzt werden könnten. Seit der Pandemie sind die e-Health Kenntnisse gestiegen und dadurch konnten sich präventive Verhaltensweisen verbessern¹⁴³. Deswegen konnten sich Patient:innen vermehrt an die Einbeziehung von digitalen Angeboten gewöhnen und können zukünftig dieses Vorwissen auch im perioperativen Setting adaptieren. Zusätzlich haben sich aber auch hier die Ergebnisse unserer Studie bestätigt, dass die Behandlungen, die digitale und persönliche Anteile verbinden, besser akzeptiert werden und größere Effekte erzielen (Artikel 4).

5.5 Postoperative Erholung

Um die Effekte von Studien miteinander vergleichen zu können, sind vergleichbare Behandlungen und passende Messinstrumente notwendig. Dafür ist es entscheidend, dass die Messinstrumente den perioperativen Kontext mit einbeziehen und die Kriterien erheben, die Patient:innen als wichtig erachten. Aus dem Grund haben wir ein kurzes, aber umfassendes Inventar für das perioperative Setting entwickelt und validiert (Artikel 5). Das Inventar bezieht sich auf die von den Patient:innen wesentlichsten Kriterien für die postoperative Erholung: Schmerzen, emotionale Befindlichkeit, Gesundheitszustand und somatische Parameter. Das Messinstrument ermöglicht die Beobachtung der Erholung im perioperativen Setting, eine unmittelbare und angemessene Reaktion auf individuelle Änderungen im perioperativen Setting und den Vergleich der Effekte miteinander. Das Inventar hat

verdeutlicht, dass die Zusammenarbeit im perioperativen Setting zwischen den verschiedenen Disziplinen besonders bedeutsam ist. Die Zusammenarbeit zwischen Mediziner:innen und Psycholog:innen ist auch bei der Weiterentwicklung des Inventars geplant, indem zwei Tools miteinander kombiniert werden sollen um ein umfassendes Tool zu entwickeln, das sowohl die psychologischen und auch die medizinischen Parameter inkludiert (Fischer, M., Zöllner, C. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04528537 ¹⁰⁷).

5.6 Limitationen und Stärken der Artikel

Die individuellen Limitationen und Stärken der einzelnen Artikel wurden bereits im Ergebnisteil hinsichtlich des jeweiligen Artikels näher erörtert. Deswegen bezieht sich dieser Abschnitt auf generelle Limitationen und Stärken in Hinblick auf die Forschungsfrage.

Eine Limitation der Studien ist, dass es bisher keine vergleichbare Studie gibt und der Placebo-Effekt selten an klinischen Populationen erforscht wurde ¹²³. Dadurch können die Ergebnisse dieser Dissertation nur eingeschränkt mit anderen Studienergebnissen verglichen werden. Zusätzlich können noch keine abschließenden detaillierten Aussagen über zugrundeliegenden Mechanismen der Effekte getätigt werden. Der Placebo-Effekt wird derzeit intensiv erforscht und auch die Behandlungserwartungen der Patient:innen rücken vermehrt in den Forschungsmittelpunkt (z.B. im Rahmen des SFBs TRR289 Treatment Expectation). Jedoch werden auch in dem genannten SFB primär experimentelle Studien entweder an gesunden Proband:innen und klinische oder experimentelle Studien an chronisch erkrankten Patient:innen durchgeführt. Es wird nur in wenigen Studien der Zusammenhang zwischen Erwartungen und postoperativen Schmerzen näher betrachtet und in nur sehr wenigen Studien wird untersucht, inwieweit die Erwartungen beeinflussbar sind und für das postoperative Schmerzmanagement genutzt werden können. Zusätzlich setzt sich bisher keine Studie mit der Einbeziehung von technischen Möglichkeiten im stationären Setting im perioperativen Schmerzmanagement auseinander. Dies ist jedoch auch eine Stärke dieser Dissertation. Denn diese Dissertation bietet die Möglichkeit erste Aussagen zum Einsatz von digitalen Applikationen allein und auch in Verbindung mit persönlichen Kontakten im perioperativen Setting zu tätigen. Das Studiendesign wurde im klinischen perioperativen Setting durchgeführt. Somit kann es mit der Standardbehandlung verglichen werden und es erlaubt somit Aussagen über den zusätzlichen Effekt von Placebo-Effekten. Erkenntnisse aus den Studien geben Hinweise für eine weitere Erforschung der Thematik und tragen zur Aufstellung wissenschaftlich überprüfbarer Modelle bei.

Eine weitere Limitation ist, dass es bisher noch keine einheitlichen Erkenntnisse gibt, inwieweit der Placebo-Effekt für das postoperative Schmerzmanagement genutzt werden kann und welche Patient:innen primär davon profitieren. In dieser Dissertation wurden keine Prädiktoren untersucht, sondern lediglich die Effektivität der verschiedenen Interventionen mittels einer Intervention und einem Gruppenvergleich. Es wäre jedoch zusätzlich von Relevanz zu untersuchen, welche Subgruppen von der Behandlung profitieren und welche Subgruppen eine andere Unterstützung benötigen.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass der primäre Endpunkt der Studien (Artikel 3 und Artikel 4) postoperative Schmerzen auf der NRS 0-10 ist und es sich somit um eine subjektive Angabe handelt, die durch weitere externe Faktoren beeinflusst wird ⁴⁰. Schmerz ist jedoch ein multidimensionales Geschehen und wird subjektiv empfunden. Hierfür gibt es derzeit keine objektiven Messverfahren, die an Stelle der NRS herangezogen werden könnten. Die NRS hat sich zur Erfassung von Schmerz als valide und reliabel herausgestellt ^{32,109}.

Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Antworten durch externe Faktoren oder durch eine Verzerrung hinsichtlich der sozialen Erwünschtheit beeinflusst wurden. Die Stärke der Studie (Artikel 4) ist jedoch, dass nicht nur die subjektiven postoperativen Schmerzen als Endpunkt zur Erfassung der Effekte herangezogen werden, sondern auch der objektive Konsum von Opioiden ein sekundärer Endpunkt ist. Somit werden subjektive und objektive Parameter für die Auswertung verwendet.

Die Vergleichbarkeit der Studie (Artikel 4) mit anderen Studien ist noch unzureichend, da die Erwartungen in den Studien unterschiedlich gemessen werden (Artikel 2). Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass Erwartungen einen Einfluss auf das postoperative Schmerzerleben haben. Allerdings ist das Ausmaß des Einflusses noch nicht bekannt und es ist auch nicht bekannt, ob die Erwartungseffekte mit dem pharmakologischen Effekt der Analgetika addiert werden oder miteinander interagieren. Das Ausmaß des Effektes hängt unter Umständen auch davon ab, welches Erwartungskonstrukt erhoben und ausgewertet wird. In der Studie (Artikel 4) wurde der validierte und reliable Erwartungsfragebogen SETS²⁵⁴ verwendet, der sich auf positive und negative Behandlungserwartungen bezieht. Durch den Einsatz von nachgewiesenen validen und reliablen Messverfahren kann sichergestellt werden, dass Studienergebnisse miteinander vergleichbar sind. Jedoch wurde dieses Messinstrument bisher in wenigen Studien eingesetzt, so dass es noch nicht viele Studien gibt, mit denen die Ergebnisse verglichen werden können. Zusätzlich werden in den Studien Patient:innen als Stichprobe herangezogen, die eine Knie-TEP eingesetzt bekommen haben. Um die Ergebnisse auf andere Patient:innengruppen zu generalisieren, müssen weitere großangelegte Studien durchgeführt werden.

5.7 Klinische Bedeutung und zukünftige Ausrichtung

Die „S3-Leitlinie zur Behandlung akuter und perioperativer posttraumatischer Schmerzen“ empfiehlt, den Placebo-Effekt in der Schmerztherapie durch „positive und realistische Informationen so weit wie möglich auszuschöpfen“ und „Noceoeffekte durch Vermeidung negativer oder angsterzeugender Informationen so weit wie möglich zu reduzieren“²⁰¹. Placebo-Effekte sollen in der perioperativen Schmerzbehandlung genutzt werden, indem positive Effekte hervorgehoben werden und abgewogen wird, wie und welche potentiellen negativen Effekte den Patient:innen mitgeteilt werden. Dies bedeutet, dass der Placebo-Effekt theoretisch bereits derzeit in der klinischen Versorgung miteinbezogen werden sollte, um die Behandlungsergebnisse zu optimieren. Bisher gibt es aber noch keine konkreten standardisierten Implementationsmethoden, um die Placebo-Effekte in den perioperativen klinischen Alltag zu integrieren. Es mangelt an Forschung zur Entstehung und Aufrechterhaltung der postoperativen Schmerzen und der Integration von psychologischer Expertise in effektive Präventionsmaßnahmen⁵¹. Die vorliegende Dissertation zeigt, wie Placebo-Effekte in den perioperativen Kontext mit einbezogen, als „add-on“ genutzt und auch überprüft werden können. Dies hat eine starke klinische Bedeutsamkeit, da dadurch unter anderem die postoperativen Schmerzen reduziert, die Opioidaufnahme verringert, der Gesundheitszustand im perioperativen Setting erfasst und verglichen und die passende Unterstützung angeboten werden kann. In der zukünftigen wissenschaftlichen Ausrichtung sollte interdisziplinär nach Möglichkeiten der Einbeziehung von Placebo-Effekten im perioperativen Setting geforscht werden und Erwartungen verstärkt in die Behandlung mit einbezogen werden. Die großangelegten Studien können dann auch in die nationalen Leitlinien mit aufgenommen werden, um eine angemessene und optimale Behandlung zu gewährleisten. Spezifisch für die entwickelte und getestete Implementation bei der

entwickelten Applikation (Artikel 4) könnte die entwickelte Applikation adaptiert werden und auch für andere Operationen genutzt und getestet werden. Die Applikation kann erweitert werden, so dass die Patient:innen einerseits bereits präoperativ und andererseits über den stationären Aufenthalt hinaus medial unterstützt werden können. Der Schnittpunkt zwischen persönlichem Kontakt und der Applikation könnte für die Verstärkung der positiven Effekte genutzt werden. Weiterhin sollten die zugrundeliegenden Mechanismen erforscht werden, so dass diese besser systematisch genutzt werden können, um durch eine intensivere Einbeziehung der Placebo-Effekte die perioperative Schmerzbehandlung zu optimieren. Dafür werden auch Studien mit bildgebenden Verfahren von Relevanz sein, um zu überprüfen, welche Rolle das endogene Opioidsystem bei den aufgebauten Erwartungen spielt und wie die schmerzhemmenden Bahnen aktiviert werden. Schlussendlich sollte zukünftig erforscht werden, ob und wie die erzielten positiven Effekte über den stationären Aufenthalt hinaus aufrechterhalten werden können.

6 Schlussfolgerung

Die Kombination von psychologischen und physiologischen Faktoren ist relevant für das postoperative Schmerzmanagement und beeinflusst das Schmerzerleben maßgeblich. Die psychologischen Faktoren geraten in experimentellen Studien vermehrt in den Fokus und gewinnen an Bedeutung für das postoperative Schmerzmanagement (Artikel 1 und 2). Präoperative Stimmungen und Erwartungen beeinflussen postoperative Schmerzen (Artikel 3). Eine Möglichkeit, psychologische Faktoren in das standardisierte postoperative Schmerzmanagement zu implementieren, sind innovative digitale Gesundheits-Applikationen. Die technische Weiterentwicklung ermöglicht es, Erwartungen in das perioperative Setting mit einzubeziehen und Einfluss auf den perioperativen Verlauf zu nehmen. Dabei sollte der Mensch mit all seinen Bedürfnissen bei der Entwicklung von entsprechenden innovativen Behandlungsmethoden einbezogen werden. Dies ist jedoch bisher interaktionell bei der Placeboforschung noch nicht erfasst worden. Die Corona Pandemie hat die Gewöhnung und Entwicklung der e-Health Behandlungsmethoden im ambulanten Setting vermutlich beschleunigt, was sich auch positiv auf die Akzeptanz von e-Health Methoden im perioperativen Setting auswirken könnte. Diese Dissertation hat aufgezeigt, dass die Bedürfnisse nach direktem Kontakt nicht durch digitale Anwendungen ausgetauscht werden sollten (Artikel 4), sondern dass eine Kombination aus persönlichem Kontakt und digitaler Applikation zu einem maximierten Effekt führt, in dem der rein pharmakologische Effekt verstärkt werden kann durch die Einbeziehung von Behandlungserwartungen. Um solche Effekte zu erfassen und miteinander vergleichen zu können, ist ein einheitliches Inventar (Artikel 5) notwendig, das die notwendigen Kriterien für die beteiligten Behandler:innen und Patient:innen beinhaltet. Auch für zukünftige Untersuchungen zur Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements ist es wichtig, dass verschiedene Disziplinen wie Mediziner:innen und Psycholog:innen zusammenarbeiten und gemeinsame Behandlungen und Kriterien für dessen Beurteilung erarbeiten und durchführen um den maximierten Nutzen für das postoperative Schmerzmanagement zu erwirken. Somit hat sich in dieser Dissertation eindrücklich gezeigt, dass die klinische Implikation und Anwendung von Placebo-Effekten ein großes Potential für das postoperative Schmerzmanagement besitzen.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
µm	Mikrometer
APP	Interventionsgruppe, die durch eine digitale Applikation begleitet wurde (in Artikel 4)
APP+DOC	Interventionsgruppe, die durch eine digitale Applikation und einen Studienarzt begleitet wurde (in Artikel 4)
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DOC	Interventionsgruppe, die durch den Studienarzt begleitet wurde (in Artikel 4)
e-Health	Electronic Health
EXPECT	Gruppe, die sich auf Patient:innen-Erwartung fokussiert (in PSY-HEART Studie)
FSS	Fragebogen: Schmerzbezogenen hinderlichen Selbst-Instruktionen
GEEE	Fragebogen: Generic Rating Scale for Previous Treatment Experiences, Treatment Expectations, and Treatment Effects
IASP	Internationale Assoziation der Schmerzforschung
ICD-10	International statistische Klassifikation der Krankheiten, Version 10
IPQ-R	Fragebogen: Revised Illness Perception Questionnaire
Knie-TEP	Knieendtotalprothese
LOT-R	Fragebogen: Revised Life Orientation Test
m/s	Meter pro Sekunde
mg	Milligramm
NRS 0-10	Numerische Ratingskala (0 = kein Schmerz; 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)
PHI	Fragebogen: Pain and State of Health Inventory
PHQ-4	Fragebogen: Patient Health Questionnaire-4
s.	siehe
SETS	Fragebogen: Stanford Expectation of Treatment
SFB	Sonderforschungsbereich
SMC	Standard of Care (in PSY-HEART Studie)
SUPPORT	Aufmerksamkeitskontrollgruppe (in PSY-HEART Studie)
TAU	Treatment as Usual (in Artikel 4)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
vgl.	Vergleiche
z.B.	Zum Beispiel

8 Literaturverzeichnis

1. Ader R. Conditioned responses in pharmacotherapy research. *Psychol Med* 1993;23:297-9.
2. Alexander JC, Joshi GP. Smartphone applications for chronic pain management: a critical appraisal. *Journal of pain research* 2016;9:731-4.
3. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardicoglu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Modern rheumatology* 2014;24:166-71.
4. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain research* 2004;1000:40-56.
5. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001;90:205-15.
6. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and analgesia* 2003;97:534-40.
7. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-84.
8. Auer CJ, Glombiewski JA, Doering BK, et al. Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *Int J Behav Med* 2016;23:49-62.
9. Axelrod FB, Hilz MJ. Inherited autonomic neuropathies. *Seminars in neurology* 2003;23:381-90.
10. Ayers DC, Franklin PD, Ring DC. The role of emotional health in functional outcomes after orthopaedic surgery: extending the biopsychosocial model to orthopaedics: AOA critical issues. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2013;95:e165.
11. Baert IA, Lluch E, Mulder T, Nijs J, Noten S, Meeus M. Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:213-23.
12. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ, National Joint Registry for E, Wales. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:893-900.
13. Bannwarth B, Kostine M. Targeting nerve growth factor (NGF) for pain management: what does the future hold for NGF antagonists? *Drugs* 2014;74:619-26.
14. Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002;125:310-9.
15. Barello S, Triberti S, Graffigna G, et al. eHealth for Patient Engagement: A Systematic Review. *Front Psychol* 2015;6:2013.
16. Beecher HK. Pain in Men Wounded in Battle. *Annals of surgery* 1946;123:96-105.
17. Beecher HK. The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association* 1955;159:1602-6.
18. Benedetti F. Placebo analgesia. *Neurol Sci* 2006;27 100-2.
19. Benedetti F. *Placebo Effects: Understanding the Mechanisms in Health and Disease*. Oxford: OUP Oxford; 2009.
20. Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 1995;346:1231.

21. Benson S, Hagen S, Hoffmann O, et al. Can a brief psychological expectancy intervention improve postoperative pain? A randomized, controlled trial in patients with breast cancer. *Pain* 2019;160:1562-71.
22. Bergman AA, Matthias MS, Coffing JM, Krebs EE. Contrasting tensions between patients and PCPs in chronic pain management: a qualitative study. *Pain medicine* 2013;14:1689-97.
23. Betsch C, Korn L, Felgendreff L, et al. German COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO)-Welle 15 (23.06. 2020). *PsychArchives* 2020.
24. Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology* 2008;23:371-80.
25. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 2011;3:70ra14.
26. Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain reports* 2017;2.
27. Borjalilu S, Mazaheri MA, Talebpour A. Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Management in The Mental Health of Iranian University Students: A Comparison of Blended Therapy, Face-to-Face Sessions, and mHealth App (Aramgar). *Iran J Psychiatry Be* 2019;13.
28. Broderick JE, Junghaenel DU, Schneider S, Bruckenthal P, Keefe FJ. Treatment expectation for pain coping skills training: relationship to osteoarthritis patients' baseline psychosocial characteristics. *Clin J Pain* 2011;27:315-22.
29. Brody H, Brody D. *Der Placebo-Effekt: die Selbstheilungskräfte unseres Körpers*: Deutscher Taschenbuch Verlag; 2002.
30. Brown JB, Stewart M, Ryan BL. Outcomes of patient-provider interaction. *The Routledge Handbook of Health Communication*: Routledge; 2003:155-76.
31. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA surgery* 2017;152:e170504.
32. Brunelli C, Zecca E, Martini C, et al. Comparison of numerical and verbal rating scales to measure pain exacerbations in patients with chronic cancer pain. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:42.
33. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:502-11.
34. Chang CB, Cho WS. Pain management protocols, peri-operative pain and patient satisfaction after total knee replacement: a multicentre study. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:1511-6.
35. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The journal of pain* 2017;18:359 e1-e38.
36. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The journal of pain* 2016;17:131-57.
37. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382:554-61.
38. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124:126-33.
39. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009;144:28-34.

40. Colloca L, Benedetti F, Pollo A. Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *Eur J Pain* 2006;10:659-65.
41. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012;307:567-8.
42. Colloca L, Jonas WB, Killen J, Miller FG, Shurtleff D. Reevaluating the placebo effect in medical practice. *Z Psychol* 2014;222:124-7.
43. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154:511-4.
44. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:679-84.
45. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:1859-69.
46. Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008;136:211-8.
47. Crook J, Rideout E, Browne G. The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain* 1984;18:299-314.
48. D'Haese PF, Pallavaram S, Li R, et al. CranialVault and its CRAVE tools: a clinical computer assistance system for deep brain stimulation (DBS) therapy. *Med Image Anal* 2012;16:744-53.
49. de Visser H, Watson MO, Salvado O, Passenger JD. Progress in virtual reality simulators for surgical training and certification. *Med J Aust* 2011;194:S38-40.
50. Del Re AC, Fluckiger C, Horvath AO, Symonds D, Wampold BE. Therapist effects in the therapeutic alliance-outcome relationship: a restricted-maximum likelihood meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:642-9.
51. Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Forschungsagenda - Perspektive Schmerzforschung Deutschland Version 1. 2017;1.
52. Dickens C, Jackson J, Tomenson B, Hay E, Creed F. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 2003;44:209-15.
53. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365:965-73.
54. DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychol* 1993;12:93-102.
55. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet* 2017;390:415-23.
56. Doraiswamy S, Abraham A, Mamtani R, Cheema S. Use of telehealth during the COVID-19 pandemic: scoping review. *Journal of medical Internet research* 2020;22:e24087.
57. Dubljanin Raspopovic E, Meissner W, Zaslansky R, Kadija M, Tomanovic Vujadinovic S, Tulic G. Associations between early postoperative pain outcome measures and late functional outcomes in patients after knee arthroplasty. *PloS one* 2021;16:e0253147.
58. Dunbar MJ. Subjective outcomes after knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand Suppl* 2001;72:1-63.
59. Duplaga M. The acceptance of e-health solutions among patients with chronic respiratory conditions. *Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association* 2013;19:683-91.
60. Eaton L, Walsh C, Magnuson T, et al. On-line bariatric surgery information session as effective as in-person information session. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:225-9.

61. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, et al. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain* 2020;161:889-93.
62. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009;63:533-43.
63. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009;326:404.
64. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008;59:195-206.
65. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *The Journal of medicine and philosophy* 1981;6:101-23.
66. Epstein R, Street RL. Patient-centered communication in cancer care: promoting healing and reducing suffering. Berkeley, Vereinigte Staaten: National Cancer Institute, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Bethesda, MD; 2007.
67. Esquibel AY, Borkan J. Doctors and patients in pain: Conflict and collaboration in opioid prescription in primary care. *Pain* 2014;155:2575-82.
68. Evers AWM, Colloca L, Blease C, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychotherapy and psychosomatics* 2018;87:204-10.
69. Evers AWM, Colloca L, Blease C, et al. What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychotherapy and psychosomatics* 2021;90:49-56.
70. Fairbrother P, Ure J, Hanley J, et al. Telemonitoring for chronic heart failure: the views of patients and healthcare professionals - a qualitative study. *J Clin Nurs* 2014;23:132-44.
71. Flor H, Turk D. Chronic back pain and rheumatoid arthritis: Relationship of pain-related cognitions, pain severity, and pain behaviors. *Journal of Behavioral Medicine* 1988;11:251-65.
72. Foulkes T, Wood JN. Pain genes. *PLoS Genet* 2008;4:e1000086.
73. Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC, Remy F. Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *NeuroImage* 2001;14:827-36.
74. Franklin PD, Li W, Ayers DC. The Chitranjan Ranawat Award: functional outcome after total knee replacement varies with patient attributes. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:2597-604.
75. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F. Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials. *Pain Ther* 2017;6:107-10.
76. Fuchs J, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017;2.
77. Fuchs J, Prütz F. Prävalenz von Gelenkschmerzen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017;2:66-71.
78. Gandhi R, Davey JR, Mahomed N. Patient expectations predict greater pain relief with joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009;24:716-21.
79. Garrity TF. Medical compliance and the clinician-patient relationship: a review. *Social science & medicine Part E, Medical psychology* 1981;15:215-22.
80. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain Intensity on the First Day after Surgery A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2013;118:934-44.

81. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002;16:1869-73.
82. Gonzalez Sáenz de Trejada M, Escobar A, Herrera C, García L, Aizpuru F, Sarasqueta C. Patient Expectations and Health-Related Quality of Life Outcomes Following Total Joint Replacement. *Value in Health* 2010;13:447-54.
83. Greene MG, Adelman RD, Friedmann E, Charon R. Older patient satisfaction with communication during an initial medical encounter. *Soc Sci Med* 1994;38:1279-88.
84. Grichnik KP, Ferrante FM. The difference between acute and chronic pain. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 1991;58:217-20.
85. Gunaratne R, Pratt DN, Banda J, Fick DP, Khan RJK, Robertson BW. Patient Dissatisfaction Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *J Arthroplasty* 2017;32:3854-60.
86. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, Maryland: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1976.
87. Habermann EB. Are Opioids Overprescribed Following Elective Surgery? *Advances in surgery* 2018;52:247-56.
88. Hack TF, Degner LF, Parker PA, Team SC. The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psychooncology* 2005;14:831-47.
89. Hadamitzky M, Sondermann W, Benson S, Schedlowski M. Placebo effects in the immune system. *International review of neurobiology: Elsevier*; 2018:39-59.
90. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesthesia and analgesia* 2017;125:1733-40.
91. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013;136:2751-68.
92. Hatcher R, Barends A. Thinking about the alliance in practice. *Psychotherapy, Therapy, Research, Practice, Training* 2006;41:7-10.
93. Haythronthwaite JA, Lawrence JW, Fauerbach JA. Brief cognitive interventions for burn pain. *Ann Behav Med* 2001;23:42-9.
94. Heikkinen K, Leino-Kilpi H, Vahlberg T, Salanterä S. Ambulatory orthopaedic surgery patients' symptoms with two different patient education methods. *Int J Orthop Trauma Nurs* 2012;16:13-20.
95. Henry SG, Matthias MS. Patient-Clinician Communication About Pain: A Conceptual Model and Narrative Review. *Pain medicine* 2018;19:2154-65.
96. Heuts PH, Vlaeyen JW, Roelofs J, et al. Pain-related fear and daily functioning in patients with osteoarthritis. *Pain* 2004;110:228-35.
97. Hirschfeld Davis J. Trump Declares Opioid Crisis a 'Health Emergency' Requests no Funds *The New York Times* 2017 October 26.
98. Hüppe M, Klinger R. Akuter Schmerz. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P, eds. *Schmerzpsychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017:73-85.
99. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009;111:657-77.
100. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X, et al. A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cerebral cortex* 2015;25:3903-10.
101. Johansson K, Nuutila L, Virtanen H, Katajisto J, Salanterä S. Preoperative education for orthopaedic patients: systematic review. *Journal of advanced nursing* 2005;50:212-23.

102. Jonas WB, Crawford C, Colloca L, et al. To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ open* 2015;5:e009655.
103. Jones CA, Beaupre LA, Johnston DW, Suarez-Almazor ME. Total joint arthroplasties: current concepts of patient outcomes after surgery. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2007;33:71-86.
104. Jones CA, Voaklander DC, Johnston DW, Suarez-Almazor ME. Health related quality of life outcomes after total hip and knee arthroplasties in a community based population. *J Rheumatol* 2000;27:1745-52.
105. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology clinics of North America* 2005;23:21-36.
106. Jutte R. The early history of the placebo. *Complementary therapies in medicine* 2013;21:94-7.
107. Kahl U, Gebhardt N, Brodersen K, et al. Validation of a translated Quality of Recovery-15 questionnaire in German patients undergoing elective noncardiac surgery. *British journal of anaesthesia* 2021:S0007-912 (21) 00501-8.
108. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 2014;6:218ra5.
109. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American journal of emergency medicine* 2018;36:707-14.
110. Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA, Caldwell DS. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain* 1989;37:51-6.
111. Keefe FJ, Caldwell DS, Martinez S, Nunley J, Beckham J, Williams DA. Analyzing pain in rheumatoid arthritis patients. Pain coping strategies in patients who have had knee replacement surgery. *Pain* 1991;46:153-60.
112. Keefe FJ, France CR. Pain. *Current Directions in Psychological Science* 2016;8:137-41.
113. Keefe FJ, Lefebvre JC, Egert JR, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain* 2000;87:325-34.
114. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
115. Kennedy DM, Hanna SE, Stratford PW, Wessel J, Gollish JD. Preoperative function and gender predict pattern of functional recovery after hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21:559-66.
116. Kenny DT. Constructions of chronic pain in doctor–patient relationships: bridging the communication chasm. *Patient Education and Counseling* 2004;52:297-305.
117. Kim S. Changes in surgical loads and economic burden of hip and knee replacements in the US: 1997-2004. *Arthritis Rheum* 2008;59:481-8.
118. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998;316:736-41.
119. Kirchhof J, Petrakova L, Brinkhoff A, et al. Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018;115:4223-7.
120. Kirsch I, Lynn SJ, Vigorito M, Miller RR. The role of cognition in classical and operant conditioning. *J Clin Psychol* 2004;60:369-92.
121. Kjellgren KI, Ahlner J, Säljö R. Taking antihypertensive medication — controlling or co-operating with patients? *International Journal of Cardiology* 1995;47:257-68.

122. Klinger R, Bingel U. Placeboeffekte in der Schmerzmedizin. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, eds. *Praktische Schmerzmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018:1-10.
123. Klinger R, Blasini M, Schmitz J, Colloca L. Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. *Pain reports* 2017;2.
124. Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H. Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 2014;155:1055-8.
125. Klinger R, Flor H. Clinical and Ethical Implications of Placebo Effects: Enhancing Patients' Benefits from Pain Treatment. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M, eds. *Placebo*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:217-35.
126. Klinger R, Geiger F, Schiltenswolf M. [Can failed back surgery be prevented? Psychological risk factors for postoperative pain after back surgery]. *Der Orthopade* 2008;37:1000, 2-6.
127. Klinger R, Kothe R, Schmitz J, Kamping S, Flor H. Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain* 2017;158:1893-902.
128. Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 2007;128:31-9.
129. Klinger R, Stuhldreier J, Schmitz J, Zöllner C, Roder C, Krug F. Psychologische Faktoren im Kontext perioperativer Knie- und Gelenkschmerzen: Die Rolle der Behandlungserwartungen für den Schmerzverlauf. *Der Schmerz* 2019;33:13-21.
130. Klinger R, Stuhldreier J, Schwartz M, Schmitz J, Colloca L. Clinical Use of Placebo Effects in Patients With Pain Disorders. *Int Rev Neurobiol* 2018;139:107-28.
131. Kloek C, Bossen D, de Bakker DH, Veenhof C, Dekker J. Blended Interventions to Change Behavior in Patients With Chronic Somatic Disorders: Systematic Review. *Journal of medical Internet research* 2017;19:e418.
132. Koban L, Jepma M, Lopez-Sola M, Wager TD. Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nature communications* 2019;10:4096.
133. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1018-24.
134. Kooistra LC, Wiersma JE, Ruwaard J, et al. Cost and Effectiveness of Blended Versus Standard Cognitive Behavioral Therapy for Outpatients With Depression in Routine Specialized Mental Health Care: Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research* 2019;21:e14261.
135. Kothe R, Kohlmann T, Klink T, Ruther W, Klinger R. Impact of low back pain on functional limitations, depressed mood and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 2007;127:103-8.
136. Krupat E, Fancey M, Cleary PD. Information and its impact on satisfaction among surgical patients. *Social Science & Medicine* 2000;51:1817-25.
137. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2007;89:780-5.
138. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.
139. Laferton JAC, Oeltjen L, Neubauer K, Ebert DD, Munder T. The effects of patients' expectations on surgery outcome in total hip and knee arthroplasty: a prognostic factor meta-analysis. *Health Psychol Rev* 2022;16:50-66.

140. Lange T, Rataj E, Kopkow C, Lutzner J, Gunther KP, Schmitt J. Outcome Assessment in Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Critical Appraisal. *J Arthroplasty* 2017;32:653-65 e1.
141. Lange T, Schmitt J, Kopkow C, Rataj E, Gunther KP, Lutzner J. What Do Patients Expect From Total Knee Arthroplasty? A Delphi Consensus Study on Patient Treatment Goals. *J Arthroplasty* 2017;32:2093-9 e1.
142. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984;312:755-6.
143. Li X, Liu Q. Social media use, eHealth literacy, disease knowledge, and preventive behaviors in the COVID-19 pandemic: Cross-sectional study on Chinese netizens. *Journal of medical Internet research* 2020;22:e19684.
144. Logan HL, Baron RS, Kohout F. Sensory Focus as Therapeutic Treatments for Acute Pain. *Psychosomatic Medicine* 1995;57:475-84.
145. Losina E, Walensky RP, Kessler CL, et al. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Archives of internal medicine* 2009;169:1113-21; discussion 21-2.
146. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. Preoperative education addressing postoperative pain in total joint arthroplasty: review of content and educational delivery methods. *Physiotherapy theory and practice* 2013;29:175-94.
147. Löwe B, Wahl I, Rose M, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord* 2010;122:86-95.
148. Lu K, Marino NE, Russell D, et al. Use of Short Message Service and Smartphone Applications in the Management of Surgical Patients: A Systematic Review. *Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association* 2018;24:406-14.
149. Lüking M, Martin A. Entspannung, Imagination, Biofeedback und Meditation. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P, eds. *Schmerzpsychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011:565-84.
150. Lutz GK, Butzlaff ME, Atlas SJ, Keller RB, Singer DE, Deyo RA. The relation between expectations and outcomes in surgery for sciatica. *J Gen Intern Med* 1999;14:740-4.
151. Magerl W, Treede R-D. Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P, eds. *Schmerzpsychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011:29-75.
152. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ* 2017;359:j4792.
153. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001;89:175-80.
154. Matthew DA. The use of a computer website prior to scheduled surgery (a pilot study): impact on patient information, acquisition, anxiety level, and overall satisfaction with anesthesia care. *AANA journal* 2005;73:29.
155. Max-Neef M. Development and human needs. *Development Ethics: Routledge*; 2017:169-86.
156. McDonald S, Page MJ, Beringer K, Wasiak J, Sprowson A. Preoperative education for hip or knee replacement. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:CD003526.
157. Meissner K. Placebo Responses on Cardiovascular, Gastrointestinal, and Respiratory Organ Functions. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M, eds. *Placebo*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:183-203.

158. Messlinger K. [What is a nociceptor?]. *Der Anaesthesist* 1997;46:142-53.
159. Metrik J, Rohsenow DJ, Monti PM, et al. Effectiveness of a marijuana expectancy manipulation: Piloting the balanced-placebo design for marijuana. *Experimental and clinical psychopharmacology* 2009;17:217-25.
160. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *The journal of sexual medicine* 2007;4:1708-12.
161. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997;72:107-13.
162. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tolle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. *Eur J Pain* 2014;18:67-75.
163. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
164. Muchmore L, Lynch WD, Gardner HH, Williamson T, Burke T. Prevalence of arthritis and associated joint disorders in an employed population and the associated healthcare, sick leave, disability, and workers' compensation benefits cost and productivity loss of employers. *Journal of occupational and environmental medicine* 2003;45:369-78.
165. Müller F, Röhr S, Reininghaus U, Riedel-Heller SG. Social isolation and loneliness during covid-19 lockdown: Associations with depressive symptoms in the German old-age population. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18:3615.
166. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain* 2003;101:213-9.
167. Nam D, Nunley RM, Barrack RL. Patient dissatisfaction following total knee replacement: a growing concern? *Bone Joint J* 2014;96-B:96-100.
168. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 2019;160:28-37.
169. Noble PC, Scuderi GR, Brekke AC, et al. Development of a new Knee Society scoring system. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:20-32.
170. Oates J, Weston WW, Jordan J. The impact of patient-centered care on outcomes. *Family practice* 2000;49:796-804.
171. Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995;40:903-18.
172. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Current opinion in supportive and palliative care* 2014;8:143-51.
173. Palombo D, Mugnai D, Mambrini S, et al. Role of interactive home telemedicine for early and protected discharge 1 day after carotid endarterectomy. *Annals of vascular surgery* 2009;23:76-80.
174. Park C, Pagnini F, Reece A, Phillips D, Langer E. Blood sugar level follows perceived time rather than actual time in people with type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113:8168-70.
175. Peerdeman KJ, van Laarhoven AIM, Keij SM, et al. Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *Pain* 2016;157:1179-91.
176. Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.
177. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737-40.

178. Phillips ML, Gregory LJ, Cullen S, et al. The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. *Brain* 2003;126:669-84.
179. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001;93:77-84.
180. Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *The Journal of investigative dermatology* 1977;69:167-71.
181. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual review of psychology* 2008;59:565-90.
182. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plastic and reconstructive surgery* 2009;124:345-53.
183. Rabenberg M. Themenheft 54 "Arthrose". Robert Koch-Institut; 2013.
184. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976-82.
185. Rao JK, Anderson LA, Inui TS, Frankel RM. Communication Interventions Make a Difference in Conversations between Physicians and Patients: A Systematic Review of the Evidence. *Medical Care* 2007;45:340-9.
186. Rauschenberg C, Schick A, Hirjak D, et al. Evidence Synthesis of Digital Interventions to Mitigate the Negative Impact of the COVID-19 Pandemic on Public Mental Health: Rapid Meta-review. *Journal of medical Internet research* 2021;23:e23365.
187. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:160-71.
188. Reichart R, Vogel I, Weiss T, Hennig S, Walter J, Kalff R. Short psychological intervention as a perioperative pain reduction treatment in spinal neurosurgery. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery* 2012;73:387-96.
189. Remy F, Frankenstein UN, Mincic A, Tomanek B, Stroman PW. Pain modulates cerebral activity during cognitive performance. *NeuroImage* 2003;19:655-64.
190. Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry* 2001;14:241-5.
191. Rief W, Nestoriuc Y, Mueller EM, Hermann C, Schmidt K, Bingel U. Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects (GEEE). *PsychArchives* 2021.
192. Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JA, et al. Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med* 2017;15:4.
193. Roter DL, Stewart M, Putnam SM, Lipkin M, Jr., Stiles W, Inui TS. Communication patterns of primary care physicians. *JAMA* 1997;277:350-6.
194. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging clinical and experimental research* 2005;17:255-63.
195. Salkeld G, Solomon M, Short L, Butow PN. A matter of trust--patient's views on decision-making in colorectal cancer. *Health Expect* 2004;7:104-14.
196. Salmon P, Young B. Creativity in clinical communication: from communication skills to skilled communication. *Medical education* 2011;45:217-26.
197. Sanson-Fisher RW, Campbell EM, Redman S, Hennrikus DJ. Patient-provider interactions and patient outcomes. *The Diabetes educator* 1989;15:134-8.

198. Schaible HG. Physiologische Grundlagen von Nozizeption und Schmerz. In: Meißner W, ed. Akutschmerz Taschenbuch: Konzepte, Methoden, Praxis. 2 ed. Germany: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014.
199. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67:697-730.
200. Schiltenswolf M, Klinger R. [Patients with pre-existing chronic pain and/or psychological problems]. *Der Orthopade* 2008;37:990, 2-6.
201. Schmerztherapie DIVf. S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen: Dt. Ärzte-Verlag; 2008.
202. Schmitz J, Muller M, Stork J, et al. Positive Treatment Expectancies Reduce Clinical Pain and Perceived Limitations in Movement Ability Despite Increased Experimental Pain: A Randomized Controlled Trial on Sham Opioid Infusion in Patients with Chronic Back Pain. *Psychotherapy and psychosomatics* 2019;88:203-14.
203. Schug SA, Palmer G, Scott D, Halliwell R, Trinca J, APM. APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015). 2015:409-514.
204. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust* 2016;204:315-7.
205. Shah S, Diwan S, Kohan L, et al. The Technological Impact of COVID-19 on the Future of Education and Health Care Delivery. *Pain physician* 2020;23:S367-S80.
206. Sharareh B, Schwarzkopf R. Effectiveness of telemedical applications in postoperative follow-up after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29:918-22 e1.
207. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 2013;369:2515-24.
208. Sobol-Kwapinska M, Babel P, Plotek W, Stelcer B. Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2016;20:1573-86.
209. Sternbach RA. Survey of Pain in the United States: The Nuprin Pain Report. *Clin J Pain* 1986;2:49-53.
210. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152:1423-33.
211. Strohbuecker B, Mayer H, Evers GC, Sabatowski R. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *Journal of pain and symptom management* 2005;29:498-506.
212. Stuhlreyer J, Klinger R. Development and Validation of the Pain and State of Health Inventory (PHI): Application for the Perioperative Setting. *J Clin Med* 2021;10:1965.
213. Stuhlreyer J, Klinger R. The Influence of Preoperative Mood and Treatment Expectations on Early Postsurgical Acute Pain After a Total Knee Replacement. *Front Psychiatry* 2022;13:840270.
214. Stuhlreyer J, Klinger R. [Treatment expectations for postoperative pain]. *Schmerz* 2022;36:157-65.
215. Stuhlreyer J, Roder C, Krug F, Zollner C, Flor H, Klinger R. A digital application and augmented physician rounds reduce postoperative pain and opioid consumption after primary total knee replacement (TKR): a randomized clinical trial. *BMC Med* 2022;20:469.
216. Suh J, Horvitz E, White RW, Althoff T. Population-Scale Study of Human Needs During the COVID-19 Pandemic. *Proceedings of the 14th ACM International Conference on Web Search and Data Mining. Virtual Event, Israel: Association for Computing Machinery; 2021:4-12.*

217. Sullivan M, Tanzer M, Stanish W, et al. Psychological determinants of problematic outcomes following Total Knee Arthroplasty. *Pain* 2009;143:123-9.
218. Sullivan MJL, Thorn B, Haythornthwaite JA, et al. Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain. *Clin J Pain* 2001;17:52-64.
219. Swider K, Babel P. The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 2013;154:1312-7.
220. Taenzer P, Melzack R, Jeans ME. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain* 1986;24:331-42.
221. Tedesco D, Gori D, Desai KR, et al. Drug-Free Interventions to Reduce Pain or Opioid Consumption After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA surgery* 2017;152:e172872.
222. Thorne S, Hislop TG, Kuo M, Armstrong EA. Hope and probability: patient perspectives of the meaning of numerical information in cancer communication. *Qual Health Res* 2006;16:318-36.
223. Thrush D. Congenital insensitivity to pain. *Brain* 1973;96:369-86.
224. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD002817.
225. Topooco N, Riper H, Araya R, et al. Attitudes towards digital treatment for depression: A European stakeholder survey. *Internet interventions* 2017;8:1-9.
226. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* 2010;16:1277-83.
227. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, et al. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2002;22:2748-52.
228. Treede RD. Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *Journal of neurology* 2003;250:1152-61.
229. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *The Journal of physiology* 1995;483 (Pt 3):747-58.
230. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160:19-27.
231. Turk DC, Monarch ES. *Biopsychosocial perspective on chronic pain*. New York: Guilford; 1996.
232. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011;377:2226-35.
233. Upshur CC, Bacigalupe G, Luckmann R. "They don't want anything to do with you": patient views of primary care management of chronic pain. *Pain medicine* 2010;11:1791-8.
234. Valentine L, McEnery C, Bell I, et al. Blended Digital and Face-to-Face Care for First-Episode Psychosis Treatment in Young People: Qualitative Study. *JMIR mental health* 2020;7:e18990.
235. Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain-an fMRI analysis. *Pain* 2004;109:399-408.
236. van der Meer HA, de Pijper L, van Bruxvoort T, et al. Using e-Health in the physical therapeutic care process for patients with temporomandibular disorders: a qualitative study on the perspective of physical therapists and patients. *Disability and rehabilitation* 2022;44:617-24.

237. van der Meij E, Anema JR, Leclercq WKG, et al. Personalised perioperative care by e-health after intermediate-grade abdominal surgery: a multicentre, single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:51-9.
238. van der Meij E, Anema JR, Otten RH, Huirne JA, Schaafsma FG. The Effect of Perioperative E-Health Interventions on the Postoperative Course: A Systematic Review of Randomised and Non-Randomised Controlled Trials. *PloS one* 2016;11:e0158612.
239. van der Vaart R, Witting M, Riper H, Kooistra L, Bohlmeijer ET, van Gemert-Pijnen LJ. Blending online therapy into regular face-to-face therapy for depression: content, ratio and preconditions according to patients and therapists using a Delphi study. *BMC psychiatry* 2014;14:355.
240. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Camann WR. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesthesia and analgesia* 2010;110:868-70.
241. Vlaeyen JWS, Kole-Snijders AMJ, Boeren RGB, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain* 1995;62:363-72.
242. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32:173-83.
243. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992;50:133-49.
244. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303:1162-7.
245. Waljee J, McGlenn EP, Sears ED, Chung KC. Patient expectations and patient-reported outcomes in surgery: a systematic review. *Surgery* 2014;155:799-808.
246. Wartolowska K, Judge A, Hopewell S, et al. Use of placebo controls in the evaluation of surgery: systematic review. *BMJ* 2014;348:g3253.
247. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *British journal of anaesthesia* 2014;113:1-4.
248. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010;112:220-5.
249. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 2016;354:584-7.
250. Wiech K, Seymour B, Kalisch R, et al. Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand. *NeuroImage* 2005;27:59-69.
251. Williams S, Weinman J, Dale J, Newman S. Patient expectations: what do primary care patients want from the GP and how far does meeting expectations affect patient satisfaction? *Family practice* 1995;12:193-201.
252. Witlox M, Garnefski N, Kraaij V, et al. Blended Acceptance and Commitment Therapy Versus Face-to-face Cognitive Behavioral Therapy for Older Adults With Anxiety Symptoms in Primary Care: Pragmatic Single-blind Cluster Randomized Trial. *Journal of medical Internet research* 2021;23:e24366.
253. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-64.
254. Younger J, Gandhi V, Hubbard E, Mackey S. Development of the Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clin Trials* 2012;9:767-76.
255. Zhang H, Zhou L, Wei H, Lu X, Hu L. The sustained influence of prior experience induced by social observation on placebo and nocebo responses. *Journal of pain research* 2017;10:2769-80.

256. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2005;25:7754-62.

9 Publikationen

Im Folgenden ist das Schriftenverzeichnis von den mir veröffentlichten Artikeln und Buchbeiträgen zu finden. Die Artikel, die für die vorliegende kumulierte Dissertation herangezogen wurden, sind fett hervorgehoben.

9.1 Schriftenverzeichnis

Originalarbeiten

Stuhldreier, J., Roder, C., Krug, F., Zöllner, C., Flor, H., & Klinger, R. (2022). A digital application and augmented physician rounds reduce postoperative pain and opioid consumption after primary total knee replacement (TKR): A randomized clinical trial. *BMC Med*, 20(1), 469. doi:10.1186/s12916-00-02638-0

Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2022). The influence of preoperative mood and treatment expectations on early postsurgical acute pain after a total knee replacement. *Frontiers in Psychiatry*, 13:840270. doi: 10.3389/fpsy.2022.840270

Stuhldreier, J., Klinger, R. (2021). Development and Validation of the Pain and State of Health Inventory (PHI): Application for the Perioperative Setting. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1965. doi: 10.3390/jcm10091965

Blakey, R., Askelund, A. D., Boccanera, M., Immonen, J., Plohl, N., Popham, C., ... & Stuhldreier, J. (2018). No Differential Effects of Neural and Psychological Explanations of Psychopathy on Moral Behavior. *Frontiers in Psychology*, 9. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01317

Übersichtsarbeiten

Schwartz, M., Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2022). Seeing others is believing – Analgetische Placebo Effekte durch soziales Lernen?. *Der Schmerz* 36, 196-204. doi: 10.1007/s00482-022-00646-w

Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2021). Behandlungserwartungen bei postoperativen Schmerzen. *Der Schmerz*. doi: 10.1007/s00482-021-00575-0

Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2020). Klinische Aspekte von Placebo. *Der Schmerzpatient* 2020, 3, 172-178. doi: 10.1055/a-1205-5303

Klinger, R., Stuhldreier, J., Schmitz, J., Zöllner, C., Roder, C., & Krug, F (2019). Psychologische Faktoren im Kontext perioperativer Knie- und Gelenkschmerzen: die Rolle der Behandlungserwartungen für den Schmerzverlauf. *Der Schmerz*, 1-8. doi: 10.1007/s00482-021-00575-0

Studienprotokolle

Stuhldreier, J., Schwartz, M., Friedheim, T., Zöllner, C., & Klinger, R. (2022). Optimizing treatment expectation in chronic low back pain by observing others: a study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open*, 12:e059044. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059044

Blakey, R., Askelund, A. D., Boccanera, M., Immonen, J., Plohl, N., Popham, C., ... & Stuhldreier, J. (2017). Protocol of two experimental studies: Communicating the neuroscience of psychopathy and its influence on moral behavior. *Frontiers in Psychology, 8*, 294. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00294

Buchbeiträge

Ruggeri, K., Stuhldreier, J., Immonen, J., Mareva, S., Friedemann, M., Paul, A., Lee, M., Shelton, R., Robbiani, A., Thielen, F., Gelashvili, A., Cavassini, F., & Naru, F. (2021). Policy evaluation and behavioral economics. In Ruggeri (eds.), *Psychology and Behavioral Economics*. Taylor & Francis Group

Hecht, M., Plohl, N., Veckalov, B., Stuhldreier, J., Ruggeri, K., van der Linden, S. (2021). Communications and behavioral economics. In Ruggeri (eds.), *Psychology and Behavioral Economics*. Taylor & Francis Group

Klinger, R., Stuhldreier, J., Schwartz, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2018). Clinical Use of Placebo Effects in Patients With Pain Disorders. *Int Rev Neurobiol, 139*, 107-128. doi:10.1016/bs.irm.2018.07.015

Plohl, N., Ruggeri, K., Stuhldreier, J., & Matz, S. (2018). Communication and Public Engagement. In Ruggeri (eds.), *Behavioral insights for public policy: Concept and cases*. Taylor & Francis Group

Ruggeri, K., Stuhldreier, J., Immonen, J., Mareva, S., Paul, A., Robbiani, A., Thielen, F., Gelashvili, A., Cavassini, F., & Naru, F. (2018). What is good policy? Management, evaluation, monitoring, and scoring. In K. Ruggeri (eds.), *Behavioral insights for public policy: Concept and cases*. Taylor & Francis Group

Sonstige Artikel

Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2019). Postoperatives Schmerzmanagement nach Knieendoprothesen (Knie-TEP)- Operationen. Erste Ergebnisse einer Studie zu klinischen Implikationen und Anwendung von „Open-Medication“. *Die Nadel, 1-2019*, 15 – 18.

9.2 Poster und Präsentationen

Die Ergebnisse der publizierten Artikel habe ich auf mehreren Konferenzen und Kongressen mittels Poster und Präsentationen vorgestellt.

Poster

2021. The combination of an app and physician visits reduces postoperative pain and opioid consumption bei der American Psychological Association (APA) Convention

2019. Droge Arzt - der Arztkontakt beeinflusst den Erfolg der perioperativen Schmerztherapie bei dem Nachwuchstag Versorgungsforschung CHCR in Hamburg

2019. Post-operatives Schmerzmanagement: Klinische Implikationen und Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten bei der Tagung der DGPSF in Gießen

2019. Physician acts as a drug – physician visits impact the success of the perioperative pain therapy bei der International Convention of Psychological Science in Paris

2019. Physician acts as a drug – physician visits impact the success of the perioperative pain therapy bei der Society in Placebos Studies (SIPS) Conference

2018. Droge Arzt - der Arztkontakt beeinflusst den Erfolg der perioperativen Schmerztherapie bei dem Deutschen Schmerzkongress in Mannheim

2018. Does the Public Approve of Educating Offenders in Neuroscience? Dropping 800 Postcards in 16 London Boroughs – a lost letter Experiment bei der American Psychological Association (APA) Convention in San Francisco

2018. No differential effects of neural and psychological explanations of psychopathy on moral behavior bei der American Psychological Association (APA) Convention in San Francisco

2018. Post-operatives Schmerzmanagement: Klinische Implikationen und Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten bei der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie und –Forschung e.V. (DGPSF) in Mannheim

Präsentationen

2021. Innovative Strategien: Mechanismen der Placebo- und Motivationsforschung nutzen bei den Wissenschaftstagen der Deutschen Schmerzgesellschaft in Berlin

2021. Kontextfaktoren reduzieren postoperative Schmerzen und Opioidverbrauch bei dem Deutschen Schmerzkongress in Mannheim

2021. Open medication applied via App-based intervention combined with patient-oriented physician visits leads to significant added value for total knee replacement (TKR) surgery bei der Society in Placebos Studies (SIPS) Conference

2021. Digitale Applikation und zuwendende Arztvisiten reduzieren postoperative Schmerzen und Opioidverbrauch bei den Wissenschaftlichen Arbeitstagen für Schmerzmedizin der DGAI

2020. Stopp – ruhig bleiben! Entspannungstechniken bei akuter Schmerzzunahme bei Aktionstag gegen den Schmerz

2019. Digitale Technologie und Empathie in der Interaktion zwischen Behandler*in und Patient*in bei Deutscher Schmerzkongress in Mannheim

2019. Klinische Implikationen und Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten bei Fortbildung für Assistenzärzte der Anästhesiologie und Intensivmedizin in Hamburg

2018. Einfluss des Arztkontaktes auf die subjektive Einschätzung des Behandlungserfolgs nach Knie-TEP bei den Norddeutschen Anästhesie-Tage in Hamburg

2018. Progressive Muskelentspannung nach Jacobsen in der Schmerztherapie – Einführung und praktische Durchführung bei dem Interdisziplinären Schmerz- und Palliativtag in Hamburg

2018. Klinische Implikationen und Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten – erste Ergebnisse bei der Fortbildung für Assistenzärzte der Anästhesiologie und Intensivmedizin in Hamburg

2018. Psychopaths amongst us: Distribution and correlates of psychopathy in the general population bei American Psychological Association (APA) Convention in San Francisco

2018. Klinische Implikationen und Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten bei der Juniorakademie der Deutschen Schmerzgesellschaft in Berlin

2018. Klinische Implikationen und Anwendung von Placebo-Effekten bei dem Nachwuchstag der Versorgungsforschung, Center for Healthcare Research in Hamburg

9.3 Artikel 1

Klinger, R., Stuhreyer, J., Schmitz, J., Zöllner, C., Roder, C., & Krug, F (2019). Psychologische Faktoren im Kontext perioperativer Knie- und Gelenkschmerzen: die Rolle der Behandlungserwartungen für den Schmerzverlauf. *Der Schmerz*, 1-8. doi: 10.1007/s00482-021-00575-0

Artikel – Psychologische Faktoren im Kontext perioperativer Knie- und Gelenkschmerz: die Rolle der Behandlungserwartungen für den Schmerzverlauf: Entfällt, da der Artikel nicht unter Open-Access-Bedingungen veröffentlicht ist.

9.4 Artikel 2

Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2021). Behandlungserwartungen bei postoperativen Schmerzen. *Der Schmerz*. doi: 10.1007/s00482-021-00575-0

Schmerz 2022 · 36:157–165
<https://doi.org/10.1007/s00482-021-00575-0>
Angenommen: 12. Juli 2021
Online publiziert: 30. August 2021
© Der/die Autor(en) 2021, korrigierte Publikation
2022



Behandlungserwartungen bei postoperativen Schmerzen

Julia Stuhlreyer · Regine Klinger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Entstehung von Erwartungen**
Klassische Konditionierung • Soziales Lernen • Instruktionen und verbale Suggestionen • Therapeutischer Kontext
- **Einfluss von Erwartungen auf postoperative Schmerzen und Lebensqualität**
Zusammenhang von Erwartungen mit postoperativen Schmerzen • Einfluss präoperativer Erwartungen auf die Lebensqualität
- **Messinstrumente für präoperative Erwartungen**
- **Interventionen zur Beeinflussung von Behandlungserwartungen im klinischen Kontext**
- **Zukünftige Forschung**

Zusammenfassung

Hintergrund: Präoperative Behandlungserwartungen haben einen deutlichen Einfluss auf die postoperativen Schmerzen und Behandlungsergebnisse. Positive Erwartungen sind ein wichtiger Mechanismus von Placeboeffekten und negative Erwartungen ein wichtiger Mechanismus von Noceboeffekten.

Fragestellung: Welchen Einfluss haben Behandlungserwartungen, wie werden diese im klinischen Setting erhoben und wie können diese Erkenntnisse in der klinischen Praxis umgesetzt werden?

Material und Methoden: Es wurde eine Literatursuche für klinische Studien mit den Schlagwörtern „expectation“ AND („postoperative“ OR „surgery“) durchgeführt. Ausgewählt wurden alle aktuellen englischen und deutschen Artikel. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der gefundenen Artikel untersucht und mit aufgenommen.

Ergebnisse: Insgesamt 158 Artikel wurden gefunden, von denen 49 Artikel Erwartungen erheben und ein postoperatives Behandlungsergebnis einbeziehen. Die meisten Artikel untersuchen Erwartungen in der Baseline-Erhebung, um nachzuweisen, dass sich Gruppen in Gruppenvergleichen präoperativ nicht voneinander unterscheiden. Die Studien, die den Einfluss von Erwartungen prospektiv untersuchen, verwenden sehr unterschiedliche Messverfahren, um das Konstrukt „Erwartung“ zu erheben. Somit ist ein Vergleich zwischen den Studien schwer möglich. Es gibt wenige Studien, die untersuchen, ob und wie die Erwartungen perioperativ beeinflusst werden können, und die praxisrelevante Interventionen zu deren Veränderung entwickelt haben.

Schlussfolgerung: Für eine fundierte Untersuchung der Behandlungserwartung sollten in klinischen Studien valide und reliable Messverfahren verwendet werden. Weitere Studien sollten sich mit Interventionsmöglichkeiten auseinandersetzen, damit Behandlungserwartungen auch in die klinische Standardbehandlung einbezogen werden können.

Schlüsselwörter

Messung der Behandlungserwartungen · Akutschmerz · Perioperative Situation · Placeboeffekt · Noceboeffekt

Positive Behandlungserwartungen der Patienten führen zu geringeren postoperativen Schmerzen und beeinflussen das Behandlungsergebnis positiv [1]. Negative Erwartungen können dahingegeben das Behandlungsergebnis mindern oder sogar das Behandlungsziel verhindern [29]. Jedoch werden Erwartungen nicht einheitlich erhoben, sodass verschiedene Konstrukte zur Erwartung gemessen werden. Dennoch wäre es schon derzeit möglich, Studienerkenntnisse zur Optimierung der Behandlungsergebnisse

in die Standardbehandlung einzubeziehen. Neuere Studien zeigen, dass Erwartungen präoperativ beeinflusst werden und so die Behandlungsergebnisse maximiert werden können [26].

Viele Patienten treffen ihre Entscheidung zu einer Operation aufgrund der Erwartung, dass sich ihr Gesundheitszustand dadurch verbessert. Patienten bewerten die zukünftigen Effekte der Operation und schätzen ein, ob und wie sie sich von der Operation erholen werden [29]. Das allein



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

zeigt bereits den Einfluss der präoperativen Erwartungen von Patienten bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation. Der Einfluss der Erwartungen bezüglich der Wirkung und der Effekte einer medizinischen Behandlung (sogenannte Behandlungserwartungen) endet nicht bei der Entscheidung, ob eine Operation überhaupt durchgeführt werden soll. Die Erwartung der Patienten beeinflusst über die Operation hinaus das Behandlungsergebnis maßgeblich. Positive Erwartungen können das Behandlungsergebnis positiv beeinflussen und sind ein wesentlicher Mechanismus des Placeboeffekts [20]. Negative Erwartungen der Patienten können den Behandlungserfolg dagegen verhindern oder unterdrücken und sind somit ein wesentlicher Mechanismus des Noceboeffekts. Die Einflüsse von Placebo- und Noceboeffekten sind sowohl in subjektiven (z. B. Schmerz) als auch in objektiven Parametern (wenige Studien; z. B. Blutmarker, Herzrate) nachweisbar [12, 17].

» Der analgetische Effekt im postoperativen Schmerzmanagement kann durch Behandlungserwartungen beeinflusst werden

Der Einfluss von Kontextfaktoren konnte auch bei Operationen nachgewiesen werden [10]. Sihvonen et al. [25] haben herausgefunden, dass eine vorgetäuschte Kniearthroskopie („sham surgery“) bei Patienten mit Kniesymptomen, verursacht durch einen degenerativen medialen Meniskusris und nicht durch Osteoarthritis, zu einem vergleichbar guten Behandlungsergebnis führte wie eine echte Kniearthroskopie. Generell erscheint es im Kontext von Operationen möglich, die Behandlungseffekte zu verstärken, indem die Erwartungen der Patienten mit einbezogen werden. So kann der analgetische Effekt im postoperativen Schmerzmanagement durch Behandlungserwartungen beeinflusst werden [20]. Dabei kann der therapeutische Nutzen von Analgetika durch positive Erwartungen verstärkt und durch negative Erwartungen gehemmt werden [6, 8].

Entstehung von Erwartungen

Obwohl Erwartungen der Patienten als Mechanismen in der psychologischen Forschung häufig untersucht werden, ist das dahinterstehende Konzept von Behandlungserwartungen noch nicht abschließend erforscht. Mehrere Kontextfaktoren sind bekannt, die Erwartungen maßgeblich beeinflussen und auf diesem Wege die endogene Schmerzhemmung anregen (■ Abb. 1). Erwartungen können entstehen und werden beeinflusst durch klassische Konditionierung, soziales Lernen, Instruktionen und den therapeutischen Kontext [14]. Diese Faktoren können jedoch oft nicht voneinander abgegrenzt werden. Daher ist auch möglich, dass in manchen Fällen die Erwartungen durch eine Kombination der Kontextfaktoren beeinflusst werden.

Die Mechanismen der Wirkung von Erwartungseffekten auf die Wirksamkeit von Schmerzmitteln sind in ■ Abb. 1 dargestellt. Patienten haben generelle Einstellungen und Erwartungen basierend auf den erlebten Vorerfahrungen (z. B. „Ich nehme keine Schmerzmedikamente, weil sie mir langfristig schaden“). Diese Einstellungen können die Behandlungseffekte in einer spezifischen Behandlungssituation, etwa nach einer Operation, beeinflussen oder aber auch durch neue Erfahrungen revidiert werden. Die Einstellung zu Schmerzmedikamenten für diese spezifische Behandlungssituation kann sich ändern, wenn Patienten beispielsweise entsprechende Informationen erhalten („Postoperativ wirken Analgetika auch entzündungshemmend und das ist wichtig“). Die Einstellung (z. B. „Schmerzmedikamente werden mir helfen, weniger Schmerzen nach der Operation zu erleben“) löst positive Hoffnungen und Erwartungen an das postoperative Schmerzmanagement aus, die auch die Wahrnehmung von Schmerzmedikamenten selektiv beeinflussen. Im positiven Fall führt dies zu einer endogenen Freisetzung von Opioiden und Nichtopioiden, die den analgetischen Effekt verstärken und zu einer positiven Veränderung des Schmerzerlebens führen können. Demzufolge können Einflussfaktoren in der spezifischen Situation zu veränderten Erwartungen und Einstellungen führen,

die Einfluss auf die postoperativ erlebten Schmerzen haben. Dieser Prozess kann postoperativ verstärkt werden, indem die Patienten auch im speziellen postoperativen Setting in ihren Erwartungen und ihrem Sicherheitsbedürfnis bestärkt werden.

Klassische Konditionierung

Im Sinne der klassischen Konditionierung können Vorerfahrungen zu bewussten und unbewussten Behandlungserwartungen führen, die dann wiederum konditionierte Reaktionen auslösen [9]. So kann beispielsweise in einer medikamentösen Schmerzbehandlung die Einnahme eines Schmerzmedikaments (unkonditionierter Stimulus) zur Schmerzlinderung als unkonditionierte Reaktion (pharmakologische Wirkung) führen [7]. Hierbei kann ein eigentlich neutraler Stimulus (z. B. Aussehen des Schmerzmedikaments, Geruch von Schmerztabletten) durch assoziatives Lernen mit der Schmerzlinderung verknüpft werden und zum konditionierten Stimulus werden. Wenn die Patienten zukünftig das Medikament oder ein ähnlich aussehendes Medikament sehen, kann dies zu einer konditionierten Reaktion führen, die die tatsächliche Schmerzreduktion verstärkt. Der Effekt der klassischen Konditionierung kann mit mittleren bis großen Effekten bei akuten Schmerzen eingeschätzt werden [19].

Soziales Lernen

Eine weitere Möglichkeit, Behandlungserwartungen zu beeinflussen, bietet das soziale Lernen. Durch Interaktionen und das Beobachten sozialer Situationen können Behandlungserwartungen der Patienten „übertragen“ und verstärkt werden [5, 15, 31]. Dies geschieht beispielsweise, wenn Patienten andere Patienten beobachten, die von einer spezifischen Behandlung profitieren. In dem Fall ist es wahrscheinlicher, dass auch der beobachtende Patient von der Behandlung profitiert. Soziales Lernen findet häufig im therapeutischen Kontext statt, da Patienten sich regelmäßig im sozialen Austausch mit Behandlern, Mitpatienten und Bekannten befinden. Experimentelle Studien zeigen, dass sowohl positive als auch negative Erwartungen der

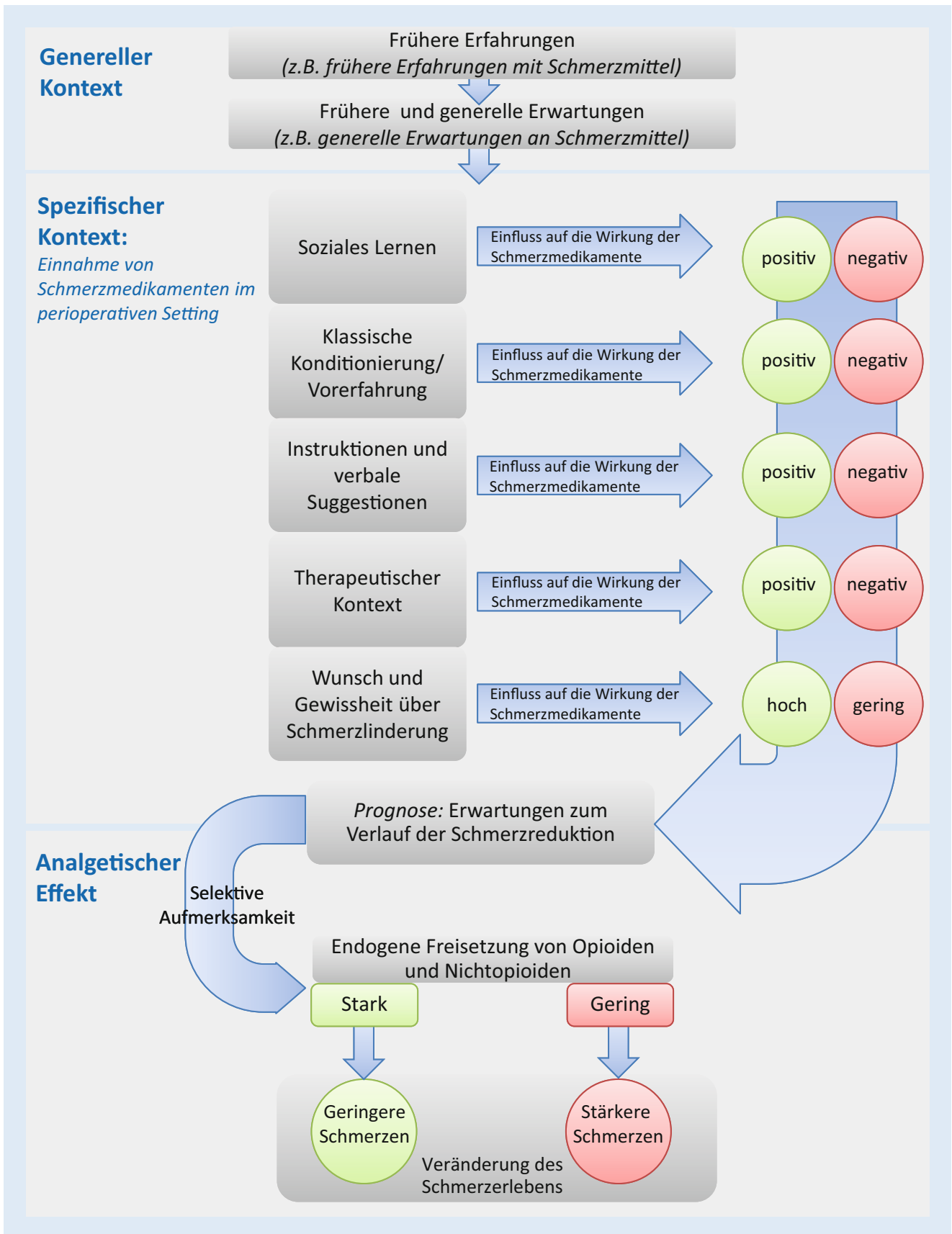


Abb. 1 ▲ Mechanismen der Wirkung von Erwartungseffekten auf die Wirksamkeit von Schmerzmitteln. Weitere Erläuterungen s. Haupttext

Patienten durch soziales Lernen entstehen können [2, 5].

Instruktionen und verbale Suggestionen

Zusätzlich werden Behandlungserwartungen stark durch Instruktionen und verbale Suggestionen beeinflusst [11, 24]. Instruktionen unterstützen den Patienten dabei, die Behandlung und die darauffolgenden Konsequenzen zu verstehen. Instruktionen können genutzt werden, um realistische Erwartungen aufzubauen. Wenn unrealistische Erwartungen provoziert werden, können die Patienten enttäuscht sein, wenn diese nicht in Erfüllung gehen [13]. Die Effekte der verbalen Suggestionen wurden häufig untersucht und können als mittel bis groß eingeschätzt werden [19].

Therapeutischer Kontext

Des Weiteren sind die Art der Intervention und der therapeutische Kontext relevant für die Entstehung von Behandlungserwartungen. Zum einen beeinflussen das Auftreten und äußere Erscheinungsbild des Behandlers die Erwartungen der Patienten, zum anderen werden größere Erwartungen in invasivere Verfahren gesetzt.

Einfluss von Erwartungen auf postoperative Schmerzen und Lebensqualität

Um zu untersuchen, welche Auswirkungen die präoperativen Behandlungserwartungen der Patienten auf die postoperativen Schmerzen haben, sind klinische Studien unumgänglich.

» Die Durchführung klinischer Studien ist unbedingt erforderlich

Der Einfluss von Erwartungen auf akuten Schmerz wird meist an gesunden Personen in einer kontrollierten Umgebung durchgeführt. Die Ergebnisse aus Laborstudien sind nicht ohne Weiteres auf Patienten und den klinischen Kontext zu übertragen. Deswegen ist es außerordentlich wichtig, dass klinische Studien durchgeführt werden, in denen Behandlungserwartungen im Zusammenhang mit akuten postoperativen

Schmerzen und den Behandlungsergebnissen untersucht werden.

Zusammenhang von Erwartungen mit postoperativen Schmerzen

Die Untersuchung und Einbeziehung der Erwartungen ist bei manchen Operationen weit verbreitet. In Bezug auf Knie- und Hüftendoprothetik gehören Erwartungen zu den am meisten untersuchten prognostischen Faktoren [16]. Eine Metaanalyse zeigt, dass der Zusammenhang zwischen der positiven präoperativen Erwartung und der postoperativen patientenorientierten Zielvariablen (z. B. Schmerz) bei Knie- und Hüftendoprothetik zwar klein, aber robust ist [16].

Sobol-Kwapinska et al. [26] haben in einer Metaanalyse den Zusammenhang von psychologischen Korrelaten und postoperativen Schmerzen untersucht. Von den untersuchten präoperativen psychologischen Variablen zeigte Schmerzkatastrophisierung den stärksten Zusammenhang mit postoperativen Schmerzen, gefolgt von Optimismus, Schmerzerwartungen, Neurotizismus, Angst als Charaktereigenschaft („trait“) und als Zustand („state“), negativen Auswirkungen und Depressionen. Also verstärken vor allem präoperativ katastrophisierende Gedanken bezüglich der postoperativen Schmerzen die erlebten postoperativen Schmerzen. Andererseits sind postoperative Schmerzen geringer, wenn die Patienten präoperativ optimistisch eingestellt sind. Deswegen ist für eine bessere postoperative Schmerzverarbeitung wichtig, dass negative Aspekte der Situation nicht übertrieben werden und positive Aspekte der Zukunft hervorgehoben werden [26].

Einfluss präoperativer Erwartungen auf die Lebensqualität

Auch andere Behandlungsergebnisse wie die Lebensqualität können durch präoperative Erwartungen beeinflusst werden. In einer Metaanalyse von Auer et al. [1] wurde der Einfluss präoperativer Erwartungseinstellungen auf die postoperative Lebensqualität untersucht. Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass die präoperativen Erwartungen und die generelle Lebensqualität mittelmäßig, Erwartungen und physische

Lebensqualität gering und Erwartungen und mentale Lebensqualität mittelmäßig miteinander korrelieren. Der Zusammenhang zwischen Erwartungen und genereller Lebensqualität ist nicht von der Art der Operation, dem Erwartungs-konstrukt oder dem verwendeten Messinstrument, um Erwartungen zu erheben, abhängig. In Bezug auf die mentale Lebensqualität ergab die Subgruppenanalyse, dass das zugrunde liegende Erwartungskonzept einen signifikanten Einfluss hat. Der Zusammenhang war am stärksten, wenn Optimismus als zugrunde liegendes Konstrukt verwendet wurde, und am kleinsten, wenn Pessimismus oder Erholungserwartungen untersucht wurden [1].

Messinstrumente für präoperative Erwartungen

Wenn Behandlungserwartungen in verschiedenen klinischen Studien erhoben werden, ist nicht garantiert, dass jeweils dieselben Erwartungen erhoben werden. Um Studien sinnvoll miteinander vergleichen zu können und sicherzustellen, dass auch tatsächlich vergleichbare Erwartungen erhoben werden, ist relevant, dass validierte und reliable Messinstrumente eingesetzt werden. Der Einsatz qualitativ höherwertiger Fragebögen zeigt, dass der Zusammenhang zwischen Erwartungen und patientenorientierten Endpunkten stärker ist [16]. Bisher werden jedoch häufig keine validierten Fragebögen oder validierten Einzelskalen zur Erhebung von Erwartungen eingesetzt. Die verwendeten nicht validierten Fragebögen oder Einzelfragen unterscheiden sich nicht nur inhaltlich, sondern auch in ihren Antwortmöglichkeiten.

Bei der Erhebung von Behandlungserwartungen im Kontext von Operationen ist es relevant zu entscheiden, worauf sich die Erwartung genau beziehen soll. Hier lassen sich unter anderem unterscheiden:

- Allgemeine Behandlungserwartungen (z. B. „Ich erwarte nur Gutes von medizinischen Behandlungen“)
- Allgemeine operationsspezifische Erwartungen (z. B. „Ich erwarte nur Gutes von meiner TEP-Operation“)
- Operationstechnikspezifische Erwartungen (z. B. „Ich erwarte, dass die Operateure den Eingriff an meinem

- Knie qualitativ hochwertig durchgeführt werden“)
- Erwartungen bezogen auf die Symptomatik, die zur Operation führte (z. B. „Ich erwarte, dass ich mein Knie nach der Operation wieder schmerzfrei bewegen kann“)
 - Erwartungen bezogen auf den postoperativen Wundschmerz (z. B. „Ich erwarte, dass die postoperativen Schmerzen, die durch den operativen Eingriff an sich verursacht werden, erträglich sein werden“)
 - Erwartungen bezogen auf die symptom-spezifische kurz- und langfristige postoperative Situation (z. B. „Ich erwarte, dass meine Knieschmerzen nach der Operation im Krankenhaus erträglich sind und auch danach zu Hause gar nicht mehr auftreten werden“)

Die erfragten Erwartungen bezogen auf die symptom-spezifischen kurz- und langfristigen postoperativen Situationen sollten auf den erwarteten postoperativen Schmerz, die körperliche Funktionskapazität und den Schmerzmittelverbrauch be-

zogen sein. Die Wahl der verwendeten Fragebögen hängt primär von der zu untersuchenden Fragestellung ab. In **Tab. 1** findet sich eine Übersicht gängiger Skalen und Instrumente, die verwendet werden, um Erwartungen im perioperativen Kontext zu erheben.

Allgemeine Behandlungserwartungen. Zur Erhebung genereller präoperativer Behandlungserwartungen eignet sich die validierte Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS) von Younger et al. [30]. Die Autoren konnten mit dem Messinstrument ermitteln, dass Behandlungserwartungen bei Patienten, die operiert werden, 12–18% der Ergebnisvarianz vorhersagen. Dieses Messinstrument ermöglicht einerseits, den Einfluss der Behandlungserwartungen in Studien statistisch abzugrenzen. Andererseits ist es mit der Skala möglich, im klinischen Alltag Patienten mit negativen Erwartungen zu identifizieren und entsprechend präoperativ zu unterstützen. Dieser Fragebogen wurde für alle Operationen entwickelt, sodass er nicht nur bei einer speziellen

Behandlung eingesetzt werden kann. Er bezieht sich allerdings lediglich auf die positiven und negativen Erwartungen einer Behandlung, berücksichtigt aber keine spezifischen Symptome.

Ein neueres Instrument, das derzeit noch auf Validität und Reliabilität überprüft wird, ist die „Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects“ (GEEE; [22]). Die GEEE lässt sich der Behandlung entsprechend anpassen, sodass die Skala sowohl im klinischen als auch im experimentellen Setting eingesetzt werden kann. Sie bezieht inhaltlich generelle Behandlungserwartungen und Vorerfahrung zur Behandlung ein und bietet die Möglichkeit, die Effekte regelmäßig zu überprüfen.

Auer et al. [1] empfehlen basierend auf ihrer Metaanalyse die Verwendung des Life Orientation Test (LOT[-R]) und Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R) als Erwartungsinstrument, da diese weitverbreitete und validierte Erhebungsinstrumente sind. Jedoch bezieht sich der LOT(-R) nicht auf spezifische Behandlungs-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

erwartungen, sondern erhebt Optimismus vs. Pessimismus als Persönlichkeitsvariablen. Auch der IPQ-R erhebt keine spezifischen Behandlungserwartungen, sondern erfasst kognitive Krankheitspräsentationen, Ängstlichkeit, Depressivität, allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung und Optimismus. Diese Unterschiede in der Möglichkeit, Erwartungen zu erheben, können zu kontroversen Studienergebnissen führen.

Es gibt derzeit noch nicht viele valide und reliable Messinstrumente, die für spezifische Operationen Erwartungen einbeziehen. Für die Brustrekonstruktion nach Brustkrebs gibt es den Fragebogen BREAST-Q, der ein Modul für die Erfassung der Erwartungen beinhaltet. Die Erwartungen beziehen sich beispielsweise auf den Schmerz oder die Verarbeitung der Operation [21]. Für Knieoperationen gibt es das Knee Society Scoring System [18], das die Erwartungen der Behandlung spezifisch für Schmerzen, täglichen Aktivitäten, prä- und postoperative Aktivitäten und die Erfüllung der Operationserwartungen erfragt. Diese seltene Einbindung von Erwartungen in operationsspezifische Fragebögen zeigt, dass Erwartungen noch nicht als fester Bestandteil in der Fragebogenkonstruktion und Behandlung etabliert sind.

Symptomspezifische Behandlungserwartungen. Um symptomspezifische Behandlungserwartungen (etwa in Bezug auf postoperative Schmerzen) zu erheben, gibt es noch kein abschließend validiertes Messinstrument. Daher werden derzeit verschiedene Einzelfragen verwendet, um postoperative Schmerzerwartungen zu erheben. Sinnvoll für den Bereich „Schmerz“ wäre eine Erhebung durch ein Messinstrument, das universell eingesetzt und somit für verschiedene Operationen flexibel angepasst werden kann. Wichtig ist, dass die Erwartungen präoperativ erhoben werden und sich auf die relevanten postoperativen Symptome beziehen, beispielsweise auf postoperative Schmerzen in Ruhe, postoperative Schmerzen in Aktivität und Wundschmerzen. Um eine genauere Auswertung zu ermöglichen, sollte eine numerische Rating-Skala von 0 bis 10 als Messskala verwendet werden. Ausgehend vom aktuellen Schmerz sollte

der erwartete, das heißt prognostizierte postoperative Schmerz und somit auch die erwartete Schmerzdifferenz erhoben werden (vgl. [24]). Die Erwartungen sollten nicht nur präoperativ erfasst, sondern auch postoperativ überprüft werden. Mit diesem Vorgehen lassen sich auch andere symptomsspezifische Erwartungen erheben, beispielsweise physische Funktionskapazität oder Medikamentengebrauch. Dieses Vorgehen zeigte sich auch in Studien zum analgetischen Placeboeffekt nach Scheinopioidgabe als änderungssensitiv [24]. Deswegen wird dieses Messverfahren derzeit weiterentwickelt, an das postoperative Setting angepasst und validiert.

Interventionen zur Beeinflussung von Behandlungserwartungen im klinischen Kontext

Der Zusammenhang zwischen präoperativen Erwartungen und postoperativen Schmerzen wird in den meisten Fällen prospektiv untersucht und die Behandlungserwartungen werden nicht bewusst und gezielt beeinflusst. Dass präoperative Erwartungen die postoperativen Schmerzen und das Behandlungsergebnis beeinflussen, ist mittlerweile gut belegt. Für die zukünftige Forschung ist es notwendig und wichtig, Möglichkeiten zu ermitteln, wie die Behandlungserwartungen beeinflusst werden können. Es gibt jedoch derzeit nur sehr wenige Studien, die mögliche perioperative Interventionen entwickeln und wissenschaftlich testen. Benson et al. [3] konnten bei Patientinnen, die einer brusterhaltenden Operation unterzogen wurden, ergänzend zur Opioidanalgesie mithilfe einer kurzen psychologischen Erwartungsintervention postoperative Schmerzen reduzieren. Sie verglichen den Einfluss positiver Suggestionen mit neutralen Suggestionen und untersuchten zusätzlich den Einfluss von Sham-Akupunktur. Positive Suggestionen reduzierten die postoperativen Schmerzen deutlich, unabhängig davon, ob Sham-Akupunktur durchgeführt wurde oder nicht. In einer anderen Studie unterstützten Rief et al. [23] Patienten, die einen Koronararterienbypass erhielten, durch ein spezielles perioperatives Erwartungsmanagement und verglichen sie sowohl mit einer Patientengruppe,

die zwar therapeutisch unterstützt, aber nicht speziell bezüglich der Erwartungen behandelt wurde, als auch mit einer Standardtherapiegruppe. Subjektive Parameter, wie Beeinträchtigung und Lebensqualität 6 Monate nach der Operation, aber auch objektive Immunparameter konnten durch die spezielle psychologische Intervention verbessert werden [23]. Die Ergebnisse zeigen die Relevanz der Einbeziehung der Erwartung in die Behandlung.

» Es fehlen innovative Interventionen, die Erwartungen einbeziehen

Ein weiteres Hilfsmittel, um Behandlungserwartungen zu beeinflussen, sind digitale Anwendungen. Personalisierte E-Health-Methoden konnten bei Bauchoperationen die Rückkehr zu normalen Aktivitäten beschleunigen [28]. In einer eigenen Studie an 120 Patienten, die eine Knieendoprothese erhalten haben, wurde bereits gezeigt, dass mithilfe einer speziellen Tablet-basierten Applikation im Zusammenhang mit patientenorientierten Schmerzvisiten die postoperativen Schmerzen und der postoperative Opioidkonsum reduziert werden konnten [27]. In dieser Studie konnten zusätzlich auch die Erfüllung der Erwartungen und die Zufriedenheit mit der Operation gesteigert werden. Durch den individualisierten Einsatz technischer Tools kombiniert mit einer positiven Arzt-Patienten Interaktion wurde hier das postoperative Schmerzmanagement optimiert [27].

Zukünftige Forschung

Klinische Studien im perioperativen Setting verfolgen zumeist das Ziel, das Operationsergebnis zu verbessern. Wird das Konstrukt „Erwartung“ einbezogen, zeigt sich, dass die Operationsergebnisse nicht nur von der Operationstechnik oder einer veränderten Medikation abhängig sind, sondern auch von der Veränderung der Kontextfaktoren. Dazu gehört, dass realistische und konkrete Erwartungen der Patienten in die Behandlung einbezogen werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, weitere hilfreiche Interventionen zu entwickeln und wissenschaftlich zu unter-

Tab. 1 Gängige Instrumente und Skalen zur Messung von Behandlungserwartungen			
Instrument oder Skala	Inhalt	Vorteil	Nachteil
Allgemeine Behandlungserwartungen			
<i>Validierte Fragebögen</i>			
Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS; [30])	Erhebt positive und negative Behandlungserwartungen	Validierte Skala	Behandlung ist an sich nicht näher definiert, sodass nicht zwischen den verschiedenen Behandlungen unterschieden wird (z. B. Operation, Medikamente)
	Beispielitem: „Diese Behandlung wird komplett effektiv sein.“	Für alle Operationen (universell) einsetzbar Schnelle Durchführung	
Life Orientation Test (LOT[-R])	Erhebt Optimismus vs. Pessimismus	Validierte Skala	Erhebt generelle Erwartungen und keine Behandlungserwartungen
	Beispielitem: „Auch in ungewissen Zeiten erwarte ich normalerweise das Beste.“	Sehr häufig eingesetzt bei der Erfassung von dispositionellem Optimismus	
Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R)	Erhebt kognitive Krankheitspräsentationen, Ängstlichkeit, Depressivität, allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung und Optimismus	Validierte Skala	Erhebt keine allgemeinen oder spezifischen Behandlungserwartungen
	Beispielitem: „Meine Krankheit wird lange Zeit andauern.“	Weit verbreitete Anwendung	
BREAST-Q	Patienteneinschätzungen, um Ergebnisse einer Brustoperation zu erheben	Validierte Skala	Ausschließlich einsetzbar für Brustoperationen
		Erfasst Erwartungen in verschiedenen Bereichen (z. B. Unterstützung des medizinischen Personals, Schmerzen)	Erwartungen sind ein Modul (von 6)
		Perioperative Anwendung (Instrument wird prä- und postoperativ ausgefüllt)	
Knee Society Scoring System	Erhebt primär die Funktion der Knieprothese und die Funktionskapazitäten der Patienten nach einer Knieendoprothesenoperation	Validierte Skala	Ausschließlich einsetzbar für Knieendoprothesenoperationen
	Beispielitem: „Erwarten Sie von Ihrer Kniegelenkersatz-Operation eine Linderung Ihrer Knieschmerzen?“	Perioperativer Einsatz (Instrument wird prä- und postoperativ ausgefüllt)	Erwartungen sind ein Modul (von 5)
<i>Nichtvalidierte Fragebögen</i>			
„Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects“ (GEEE; [22])	Screening-Tool für eine allgemeine Bewertung und Quantifizierung von Behandlungserwartungen und deren Auswirkung auf klinische Ergebnisse	Für viele Behandlungen (universell) einsetzbar	Noch nicht abschließend validiert
	Beispielitem: „Wie viel Verbesserung der (Primäres Outcome) erwarten Sie durch die Behandlung (Name der Behandlung)?“	Ermöglicht den Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungen	Wurde nicht für perioperative Behandlungserwartungen entwickelt
Selbstentwickelte Fragebögen oder Einzelskalen	Inhalt unterscheidet sich je nach Forschungsfrage	Können flexibel an die Forschungsfrage angepasst werden	Sind nicht als valide oder reliabel nachgewiesen, nur in Teilen des Instruments
	Beispielitem: „Was erwarten Sie, wie stark werden Ihre Schmerzen nach der Operation sein?“		Ergebnisse aus verschiedenen Studien können nicht miteinander verglichen werden
Symptomspezifischer Fragebogen			
Noch nicht abschließend entwickelt	Sollte flexibel an verschiedene Operationen anpassbar sein		
	Sollte sich auf symptomspezifische Behandlungserwartungen beziehen (z. B. Schmerzen)		
	Sollte prä- und postoperativ angewendet werden		
	Könnte sich inhaltlich am Vorgang von Schmitz et al. [24] orientieren		
	Sollte änderungssensitiv sein		
	Könnte bei einheitlicher Systematik der Fragestruktur Erwartungen zu unterschiedlichen medizinischen Behandlungen vergleichen		

suchen, um die Behandlungserwartungen zu beeinflussen und dadurch postoperative Schmerzen und andere relevante Behandlungsergebnisse positiv zu beeinflussen.

In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, mit welchen Interventionen die Behandlungserwartungen beeinflusst werden können. Darüber hinaus ist es wichtig, Personengruppen zu identifizieren, die von der Beeinflussung der Behandlungserwartung profitieren, um damit das postoperative Behandlungsergebnis positiv beeinflussen zu können [4].

Fazit für die Praxis

- Sowohl positive als auch negative Erwartungen sollten vor der Operation erfragt werden, am besten mit einem validierten Fragebogen und in einem persönlichen Gespräch.
- Das persönliche Gespräch sollte kompetent und empathisch durchgeführt werden, am besten durch speziell geschultes Personal.
- Lassen Sie den Patienten Erwartungen so konkret wie möglich ausformulieren.
- Es sollte eingeschätzt werden, wie realistisch die Erwartungen sind. Realistische Erwartungen werden verstärkt, um den Placeboeffekt zu maximieren.
- Bei unrealistischen Erwartungen sollte ein aufklärendes Gespräch geführt werden, um Erwartungen zu relativieren.
- Auf die Formulierung möglicher negativer Informationen (beispielsweise in Bezug auf Nebenwirkungen) sollte geachtet werden. Ein balancierter Vortrag ist wichtig, das heißt, die Anzahl negativer Informationen sollte mit der gleichen Anzahl positiver Informationen ausbalanciert werden, sodass Noceboeffekte möglichst vermieden werden können.
- Nach der Operation sollten die positiven Erwartungen für den weiteren Verlauf verstärkt werden.

Korrespondenzadresse

Julia Stuhleyer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
j.stuhleyer@uke.de

Förderung. Diese Forschung wurde gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit der Kennzahl SFB/TRR 289 Project No. 422744262.

Treatment expectations for postoperative pain

Background: Preoperative treatment expectations have a significant influence on postoperative pain and treatment outcomes. Positive expectations are an important mechanism of the placebo effect and negative expectations are an important mechanism of the nocebo effect.

Objectives: What is the influence of treatment expectations, how are they assessed in the clinical setting, and how can the findings be implemented in clinical practice?

Methods: A literature search was performed using the keywords “expectation” AND (“postoperative” OR “surgery”). All English and German articles were selected. In addition, the bibliographies of the articles found were examined and incorporated.

Results: A total of 158 articles were found, 49 of which investigate expectations and include postoperative treatment outcomes. Most articles investigate expectations only at baseline to ensure that groups do not differ preoperatively. The studies that prospectively examine the influence of expectations apply very different measurement methods to investigate expectancy constructs. Thus, comparison across studies is difficult. There are few studies examining whether and how expectations can be influenced perioperatively, and who developed practice-relevant interventions to change them.

Conclusion: Valid and reliable measurement tools should be applied in clinical trials for a more robust investigation of treatment expectations. Further studies should address possible intervention options so that treatment expectations can also be incorporated into standard clinical care.

Keywords

Measurement of treatment expectations · Acute pain · Perioperative setting · Placebo effect · Nocebo effect

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Stuhleyer und R. Klinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Auer CJ, Glombiewski JA, Doering BK et al (2016) Patients' expectations predict surgery outcomes: a meta-analysis. *Int J Behav Med* 23:49–62
2. Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A (2016) Increasing uncertainty in CNS clinical trials: the role of placebo, nocebo, and Hawthorne effects. *Lancet Neurol* 15:736–747
3. Benson S, Hagen S, Hoffmann O et al (2019) Can a brief psychological expectancy intervention improve postoperative pain? A randomized, controlled trial in patients with breast cancer. *Pain* 160:1562–1571
4. Colloca L, Barsky AJ (2020) Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 382:554–561
5. Colloca L, Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144:28–34
6. Colloca L, Jonas WB, Killen J et al (2014) Reevaluating the placebo effect in medical practice. *Z Psychol* 222:124–127
7. Colloca L, Sigauco M, Benedetti F (2008) The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 136:211–218
8. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F (2017) Why we should assess patients' expectations in clinical trials. *Pain Ther* 6:107–110
9. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X et al (2015) A neural mechanism for Nonconscious activation of conditioned placebo and Nocebo responses. *Cereb Cortex* 25:3903–3910
10. Jonas WB, Crawford C, Colloca L et al (2015) To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic

- review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open* 5:e9655
11. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM et al (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 6(218):218ra5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006175>
 12. Kirchhof J, Petrakova L, Brinkhoff A et al (2018) Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:4223–4227
 13. Klinger R, Blasini M, Schmitz J et al (2017) Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. *Pain Rep*. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000586>
 14. Klinger R, Colloca L, Bingel U et al (2014) Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 155:1055–1058
 15. Koban L, Jepma M, Lopez-Sola M et al (2019) Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nat Commun* 10:4096
 16. Laferton JaC, Oeltjen L, Neubauer K et al (2020) The effects of patients' expectations on surgery outcome in total hip and knee arthroplasty: a prognostic factor meta-analysis. *Health Psychol Rev*. <https://doi.org/10.1080/17437199.2020.1854051>
 17. Meissner K (2014) Placebo responses on cardiovascular, gastrointestinal, and respiratory organ functions. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (Hrsg) *Placebo*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 183–203
 18. Noble PC, Scuderi GR, Brekke AC et al (2012) Development of a new Knee Society scoring system. *Clin Orthop Relat Res* 470:20–32
 19. Peerdeman KJ, Van Laarhoven AJ, Keij SM et al (2016) Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *Pain* 157:1179–1191
 20. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A et al (2001) Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 93:77–84
 21. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM et al (2009) Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 124:345–353
 22. Rief W, Nestoriuc Y, Mueller EM et al (2021) Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects (GEEE). *PsychArchives*. <https://doi.org/10.23668/PSYCHARCHIVES.4717>
 23. Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JA et al (2017) Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med* 15:4
 24. Schmitz J, Müller M, Stork J et al (2019) Positive treatment expectancies reduce clinical pain and perceived limitations in movement ability despite increased experimental pain: a randomized controlled trial on sham Opioid infusion in patients with chronic back pain. *Psychother Psychosom* 88:203–214
 25. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A et al (2013) Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 369:2515–2524
 26. Sobol-Kwapinska M, Babel P, Plotek W et al (2016) Psychological correlates of acute postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 20:1573–1586
 27. Stuhreier J, Roder C, Krug F et al (2021) Digital app versus patient-oriented physician visits in postoperative pain and opioid management after total knee replacement: a randomized, controlled clinical trial (RCT) (Manuscript under Review)
 28. Van Der Meij E, Anema JR, Leclercq WKG et al (2018) Personalised perioperative care by e-health after intermediate-grade abdominal surgery: a multicentre, single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 392:51–59
 29. Waljee J, Mcglinn EP, Sears ED et al (2014) Patient expectations and patient-reported outcomes in surgery: a systematic review. *Surgery* 155:799–808
 30. Younger J, Gandhi V, Hubbard E et al (2012) Development of the Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clin Trials* 9:767–776
 31. Zhang H, Zhou L, Wei H et al (2017) The sustained influence of prior experience induced by social observation on placebo and nocebo responses. *J Pain Res* 10:2769–2780



Werden Sie Gutachter:in für *Der Schmerz*



Qualifizierte Gutachter:innen sind für die hohe Qualität und Objektivität der Beiträge in *Der Schmerz* essenziell. Werden auch Sie Gutachter:in und prüfen Sie im Rahmen des Peer-Review-Prozesses Manuskripte inhaltlich-wissenschaftlich und äußern Sie Ihre Empfehlungen zur konkreten Verbesserung.

➤ Jetzt registrieren

Registrieren Sie sich auf www.editorialmanager.com/DSCH und geben Sie unter „Classification“ die Bereiche Ihrer Expertise an.

Sie sind bereits registriert? Bitte prüfen Sie regelmäßig, ob Ihre Daten aktuell sind und Sie bereits „Classifications“ hinterlegt haben, damit die Herausgeber:innen Sie für ein Gutachten berücksichtigen können.

➤ Gutachter:innentätigkeit sichtbar machen

Ihre Expertise ist gefragt. Machen Sie dies sichtbar! Publons (www.publons.com) ist eine Onlineplattform, die es Wissenschaftlern ermöglicht, ihre Tätigkeit bei akademischen Fachzeitschriften sichtbar zu machen. Ziel von Publons ist es, das Peer Review als messbare wissenschaftliche Leistung anzuerkennen. Auf der Seite wird übersichtlich und nachvollziehbar dokumentiert, wie häufig die eigene Expertise in einem speziellen Fachgebiet nachgefragt wurde, was z. B. für Bewerbungsverfahren genutzt werden kann.

Um Ihr Review auf Publons anzugeben, registrieren Sie sich einmalig kostenfrei. Im Anschluss können Sie Ihr Gutachten direkt innerhalb Ihres Profils eingeben. Alternativ leiten Sie die englischsprachige E-Mail, mit der Ihnen der Erhalt des Gutachtens bestätigt wurde, an reviews@publons.com weiter.

Ihre Verlagsredaktion steht Ihnen bei allen Fragen gern zur Verfügung.

9.5 Artikel 3

Stuhldreier, J. & Klinger, R. (2022). The influence of preoperative mood and treatment expectations on early postsurgical acute pain after a total knee replacement. *Frontiers in Psychiatry*, 13:840270. doi: 10.3389/fpsy.2022.840270



The Influence of Preoperative Mood and Treatment Expectations on Early Postsurgical Acute Pain After a Total Knee Replacement

Julia Stuhreyer* and Regine Klingler

Department of Anaesthesiology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Jason Noel,
University of Maryland, Baltimore,
United States

Reviewed by:

Yang Wang,
University of Maryland, Baltimore,
United States
Tatsunori Ikemoto,
Aichi Medical University, Japan

*Correspondence:

Julia Stuhreyer
j.stuhreyer@uke.de

Specialty section:

This article was submitted to
Psychological Therapy
and Psychosomatics,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 20 December 2021

Accepted: 30 March 2022

Published: 26 April 2022

Citation:

Stuhreyer J and Klingler R (2022)
The Influence of Preoperative Mood
and Treatment Expectations on Early
Postsurgical Acute Pain After a Total
Knee Replacement.
Front. Psychiatry 13:840270.
doi: 10.3389/fpsy.2022.840270

Background: Reducing postoperative pain immediately after surgery is crucial because severe postoperative pain reduces quality of life and increases the likelihood that patients develop chronic pain. Even though postoperative pain has been widely studied and there are national guidelines for pain management, the postoperative course is differently from one patient to the next. Different postoperative courses could be explained by factors related to the treatment context and the patients. Preoperative emotional states and treatment expectations are significant predictors of postoperative pain. However, the interaction between emotional states and preoperative treatment expectations and their effect on postoperative pain have not yet been studied. The aim of our study was to identify the interaction between emotional states, treatment expectation and early postsurgical acute pain.

Methods: In this prospective clinical trial, we enrolled patients who had received a TKR at a German hospital between October 2015 and March 2019. Patients rated their preoperative pain on a numeric rating scale (NRS) 0–10 (0 = no pain and 10 = worst pain imaginable), their emotional states preoperatively on the Pain and State of Health Inventory (PHI), their preoperative treatment expectations on the Stanford Expectation of Treatment Scale (SETS), and their postoperative level of pain on a NRS 0–10.

Findings: The questionnaires were completed by 122 patients (57% female). Emotional states predict negative treatment expectation $F(6, 108) = 8.32, p < 0.001$, with an excellent goodness-of-fit, $R^2 = 0.31$. Furthermore, a mediator analysis revealed that the indirect effects and therefore relationship between the emotional states sad ($ab = 0.06$, 95% CI[0.01, 0.14]), anxious ($ab = 0.13$, 95% CI[0.04, 0.22]), and irritable ($ab = 0.09$, 95% CI[0.03, 0.17]) and postoperative pain is fully mediated by negative treatment expectations. Whereas the emotional states tired ($ab = 0.09$, 95% CI[0.03, 0.17]), dizzy/numb ($ab = 0.07$, 95% CI[0.01, 0.20]), weak ($ab = 0.08$, 95% CI[0.03, 0.16]) are partially mediated by negative treatment expectations.

Conclusion: The relationship between emotional states and postoperative pain is mediated by negative treatment expectations. Therefore, innovative treatment strategies to reduce postoperative pain should focus on eliminating negative treatment expectation through establishing a differentiated preoperative expectation management program that also focuses on emotional states.

Keywords: placebo, nocebo, treatment expectation, TKR (total knee replacement), postoperative pain, surgery, preoperative mood, mediation analysis

INTRODUCTION

Postoperative pain is often still treated inadequately (1–4). Many patients report moderate to severe pain after surgery, which results in stress and inhibits postoperative recovery (1, 5, 6). Furthermore, severe postoperative pain can result in chronic pain, decreased quality of life, and an increased need for opioids and other analgesics, which can lead to the abuse of analgesics (5). The misuse of opioids has contributed to the opioid crises in the United States, which is having devastating consequences for the parties concerned and the health care system (7). To decrease the potential negative short- and long-term effects, the optimization of postoperative pain management is necessary and highly relevant.

The total knee replacement (TKR) is a surgical procedure that is associated with severe postoperative pain (8). Specifically, 58% of the patients who undergo a TKR experience moderate to severe pain directly after the surgery (8). Postoperative pain of TKRs is generally treated with analgesics (9). However, the pain experience of patients who undergo TKR surgery and have the same postoperative medical treatment differs significantly from one individual to the next (10). The significant difference in pain ratings, despite identical treatment, emphasizes the difficulty in optimizing pain treatment. Individual differences can be explained by the fact that the combination of biological, psychological, and social aspects influences the experience of pain (11). Hence, different postoperative courses could be explained by influencing factors related to the patients or the treatment context. Especially the mechanisms “catastrophizing,” “anxiety,” “depression,” and “focus on pain” influence pain processing negatively (12). In addition, the processing of pain is significantly influenced by the psychological aspect “expectation” (13), which has been widely studied in placebo and nocebo research. Positive expectations of the surgery and treatment outcomes can have a significant positive impact, while negative treatment expectations can suppress endogenous analgesic processes. Expectations are important because they interact with the endogenous opioid system, which, subsequently, relieves pain (14, 15). Therefore, expectations as a mechanism for pain relief should be considered for postoperative pain treatment.

In the long term, 20% of patients who received a TKR experience pain for 1 year after the surgery (16, 17). However, the exact process underlying the transition from acute pain to chronic pain is still unknown (18). In this regard, it is

known that early severe postoperative pain and psychological aspects and expectations in particular play important roles in pain processing (19). To reduce the probability of a transition from acute postoperative pain to chronic pain, it is essential to influence expectations positively preoperatively and to control postoperative pain directly after the surgery. Therefore, it is highly necessary to detect the underlying mechanisms of early acute postsurgical pain.

To reduce early postoperative pain, potential predictors must be identified and treated. Significant predictors for postoperative pain are preoperative emotional states (e.g., anxiety, depression) and preoperative treatment expectations. Hence, not only postoperative pain processing mechanisms are relevant for the control of postoperative pain, but it can also be predicted and, potentially, influenced preoperatively. Higher pre-operative anxiety ratings lead to increased pain during the time in the ward and at home (20, 21), and an increased hospital stay (22) after TKR surgery (23). Preoperative anxiety and depression in patients scheduled for a total knee arthroplasty (TKA) has been associated with a higher level of knee disability (24). Equally, preoperative anxiety and depression increase postoperative pain (25) and the need for analgesics for patients undergoing a TKR (26). In addition, more severe depression is associated with an increase in postoperative complications (27). Postoperative pain and postoperative recovery of patients receiving a TKA (28) are influenced by emotional states and treatment expectations (29). Treatment expectations can be specifically understood (e.g., “the analgesics will help to reduce the postoperative pain”) or can be rather vague (e.g., “the treatment will help me”). To understand the underlying mechanisms and to establish adequate innovative pain treatment methods, it is relevant to understand the combined effect of the relationship and interaction between preoperative emotional states and treatment expectations related to early postoperative pain.

To our knowledge, this is the first time that the relationship and interaction between preoperative emotional states and treatment expectations relating to early postoperative pain in patients receiving a TKR has been analyzed. Therefore, the aim of this paper is to investigate the relationship between preoperative emotional states and treatment expectations related to early postoperative pain. Specifically, we aimed to investigate whether preoperative emotional states have a direct influence on early postoperative pain or whether postoperative pain is influenced by treatment expectations. We expected that treatment expectations play a mediating role between emotional states and postoperative pain.

MATERIALS AND METHODS

Study Populations

Patients were eligible if they were at least 18 years old and received a TKR due to knee osteoarthritis and excluded if they were cognitively impaired, had an insufficient command of the German language, suffered from mental disorders (according to ICD-10; except F45.41), consumed any mind-altering substances (e.g., psychoactive drugs, including illegal drugs), or suffered from pain requiring special causative medical treatment (e.g., cancer-related pain). Patients were only included if they received a primary TKR. Patients who received a replacement for an existing protheses were excluded. All participation was voluntary, the patients were informed about the study and provided informed written consent.

Materials

In this prospective clinical trial, we enrolled patients who received a total knee replacement (TKR) due to osteoarthritis at a German hospital between October 2015 and March 2019. All patients who met the inclusion criteria and had none of the exclusion criteria were invited to participate in the study. The relevant instruments are scales to measure emotional states, treatment expectations, and postoperative pain.

Emotional States

Patients rated their emotional states with the Pain and State of Health Inventory (30). The instrument provides good internal consistency and is validated in the context of perioperative care for patients receiving a TKR (30). This instrument is mainly used to evaluate the course of postoperative recovery related to preoperative ratings. In this study, we specifically investigated preoperative emotional states ratings. The emotional states include the items being “sad,” “anxious,” “weak,” “irritated,” “numb/dizzy,” and “tired” and were measured on a numerical rating scale (NRS) 0–10 (0 = not at all; 10 = very anxious, weak etc.).

Expectations

There are different options for measuring treatment expectations in clinical studies in the perioperative setting (29). Treatment expectations are always manifold and can, *inter alia*, include general treatment expectations (e.g., “I expect good outcomes from medical treatment”) or specific expectations related to the treatment or a symptom (e.g., “I expect bearable pain after the surgery”). However, the majority of generally utilized expectation measures used in clinical studies, if expectations are included in the study design, are not validated single scales that depend on the research question. The only treatment expectation scales validated thus far in the perioperative setting is the Stanford Expectation Treatment Scale (SETS) (31). The SETS can be divided into positive and negative treatment expectations and assesses corresponding scales of positive and negative expectations of the planned treatment on a 7-point Likert scale, with additional open questions about the planned treatment and expected benefits or negative side-effects. Example items for the positive treatment expectation are “the treatment

will be completely effective,” with answer options ranging from strongly disagree = 1 to strongly agree = 7, and an example of a negative treatment expectation item is “I am worried about my treatment,” with the response options also ranging from strongly disagree to strongly agree. High scores in positive treatment expectation of SETS indicate that patients do not expect that their treatment will be successful, nor that the treatment will improve symptoms. Whereas low scores in positive treatment indicate that patients expect that their treatment will be successful and improve their symptoms. In contrast, high scores in negative treatment indicate that patients are not worried about the treatment. Whereas low scores in negative treatment expectation indicate that the patients are worried about their treatment and that they are nervous about possible negative treatment effects. The patients completed the SETS 1 day prior to surgery to measure their treatment expectations of the TKR.

Preoperative Pain

To measure preoperative pain, patients were asked 1 day prior the surgery to rate their pain on a NRS 0–10 (0 = no pain; 10 = most pain imaginable).

Postoperative Pain

To measure postoperative pain, patients were asked to rate their pain on an NRS 0–10. Patients rated their pain every 2 h on the first day after the surgery, from 6 am until midnight, in a pain diary. Subsequently, the mean pain rate for the day was calculated from the pain ratings.

Study Design

In this prospective clinical trial, we investigated the relationship between preoperative emotional states and treatment expectations and their effect on postoperative pain for patients receiving a TKR. All patients who received a TKR at the German hospital center, Schön Klinik Hamburg Eilbek, were screened on paper by a study physician. If the patients met the inclusion criteria on paper, they were screened in person by the study physician 1 day prior to the surgery. If the patients met the inclusion and none of the exclusion criteria, they were informed one day prior to their surgery and asked to participate. All patients participated voluntarily and provided written consent. To assess their emotional states and preoperative treatment expectations on the relevant scales, patients completed the PHI (30) and the SETS (31) 1 day prior to surgery. To measure the influence of these ratings on postoperative pain, patients rated their postoperative level of pain on an NRS 0–10 (0 = no pain and 10 = worst pain imaginable) 1 day after the surgery. Preoperative pain assessed 1 day prior the surgery on a NRS 0–10 will be included as a possible confounder. These were all self-ratings and, therefore, subjective. They were completed by the patients without the presence of a researcher.

Statistical Analysis

All data were entered into SPSS and double-checked by two researchers independently. The analyses were performed with the statistical package IBM SPSS Statistics (version

27.0; IBM Inc., Armonk, NY, United States). The tests with $p < 0.05$ were considered statistically significant. In the path model, the independent variables were the individual emotional states, the dependent variable was postoperative pain, the mediators were treatment expectations of medical treatment, and the confounder was preoperative pain. To calculate the path model (model 4) of the SPSS Hayes' macro, PROCESS (32), which uses ordinary least square regression and yields unstandardized path coefficients for total, direct, and indirect effects, was applied. Bootstrapping with 5,000 samples together with heteroscedasticity consistent errors were employed to compute the confidence intervals and inferential statistics. Effects were deemed significant when the confidence interval did not include zero. The interpretation of the goodness-of-fit varies between research fields. We applied the interpretation according to Cohen (33), in which an adjusted $|R^2| = 0.02$ indicates a weak, $|R^2| = 0.13$ a mediate, and $|R^2| = 0.26$ a high goodness-of-fit for the overall model. Missing values were not completed, because the missing data was assumed to be random.

Sample Size

The sample size was estimated by using Table 3 of Fritz and Mackinnon (34). The table summarizes simulations for a power of 0.8 with a significance level of $p < 0.05$ to assess the required sample size for mediation effects. PROCESS is based on the bootstrapping method to analyze mediation effects. Hence, the percentile bootstrapping row in the table is relevant for our sample size calculations. Former research found a medium association between emotional states and treatment expectation (α -path) and a large relationship between treatment expectation and postoperative pain (β -path) (35, 36). The estimated size of the α -path is 0.26 and the estimated size of the β path is 0.59. Hence, 122 patients were required to assess the mediation effect for our study design.

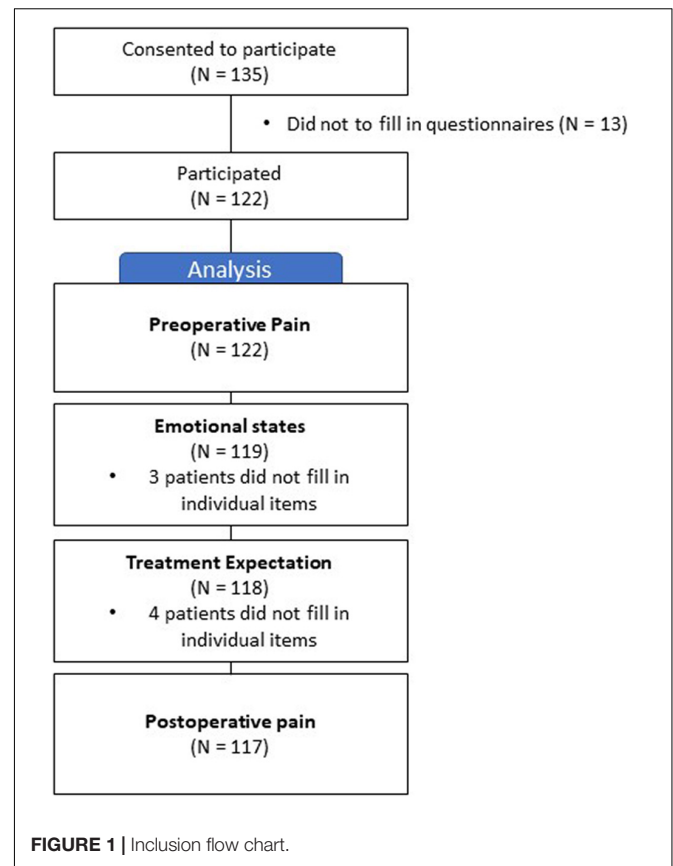
RESULTS

Demographic Characteristics of Participants

A total of 122 patients participated in the study (Figure 1). Of the participants, 70 (57%) were female and 52 (43%) were male. The average age of the participants was 68 years ($SD = \pm 9.4$), and 66% of the patients were married. For more detailed information, please refer to Table 1.

Emotional States

A total of 119 patients completed all items related to emotional states. The internal consistency of emotional states in this sample was Cronbach's $\alpha = 0.83$. Preoperatively, the mean rating of being sad on an NRS 0–10 (0 = not sad; 10 = very sad) was 2.05 ($SE = 0.20$; 95% CI [1.64, 2.45]). The mean rating of being anxious was on an NRS 0–10 (0 = not anxious; 10 = very anxious) was 2.31 ($SE = 0.23$, 95% CI [1.85, 2.76]). The mean rating of being tired on an NRS 0–10 (0 = not tired; 10 = very tired) was 2.45 ($SE = 0.20$, 95% CI [2.05, 2.85]). The mean rating of being numb/dizzy on



an NRS 0–10 (0 = not numb/dizzy; 10 = very numb/dizzy) was 0.94 ($SE = 0.16$; 95% CI [0.62, 1.25]). The mean rating of being weak on an NRS 0–10 (0 = not weak; 10 = very weak) was 1.97 ($SE = 0.21$; 95% CI [1.56, 2.39]). The mean rating of being irritated on an NRS 0–10 (0 = not irritated; 10 = very irritated) was 1.61 ($SE = 0.19$, 95% CI [1.24, 1.98]).

Treatment Expectations

A total of 118 patients completed all items related to positive and negative treatment expectations. The mean negative treatment expectation was 4.77 ($SD = 1.43$), which implies that, on average, patients neither agreed nor disagreed or slightly disagree that they expected a negative treatment outcome. The internal consistency of this sample for negative treatment expectation was Cronbach's $\alpha = 0.78$. The mean rating for positive treatment expectation was 2.29 ($SD = 0.85$) which implies that, on average, patients agree slightly to moderately on expecting positive effects from their treatment.

Preoperative Pain

All patients rated their preoperative pain. The mean preoperative pain score on the NRS 0–10 1 day prior the surgery was 6.5 ($SE = 2.00$; 95% CI [6.20, 6.89]).

Postoperative Pain

A total of 117 patients rated their postoperative pain. The mean postoperative pain score on the NRS 0–10 on the first day after

TABLE 1 | Basic information on participants.

Characteristic	Total sample
Sample size	122
Sex – female (%)	70 (57.4)
Age (years) (%)	
18 – 40	0 (0)
41 – 50	6 (4.9)
51 – 60	19 (15.6)
61 – 70	42 (34.4)
71 – 80	48 (39.3)
81– 88	7 (5.7)
Mean age (years) (SD)	67.96 (9.4)
Marital status (%)	
Unmarried	10 (8.2)
Married	80 (65.6)
Divorced	11 (9.0)
Widowed	17 (13.9)
Stable partnership	3 (2.5)
Missing value	1 (0.8)
Education (%)	
No educational qualification	1 (0.8)
Lower secondary school	51 (41.8)
Intermediate secondary school	42 (34.4)
High school/A-levels	11 (9.0)
College or beyond	16 (13.1)
Missing value	1 (0.8)

Data may not total 100% because of rounding.

the surgery was 4.74 (SE = 0.16; 95% CI [4.42, 5.05]). The internal consistency for repeated measured level of pain of this sample was Cronbach's $\alpha = 0.84$.

Regression

Negative Treatment Expectations

The results show that emotional states predict negative treatment expectation $F(6, 108) = 8.32, p < 0.001$, with excellent goodness-of-fit $R^2 = 0.31$. The results reveal that preoperative pain does not confound the regression. Moreover, negative treatment expectation predicts worse postoperative pain $F(1,111) = 7.65, p = 0.007$, with a weak goodness-of-fit $R^2 = 0.06$. Being anxious ($\beta = -0.54$), dizzy/numb ($\beta = -0.13$), and irritated ($\beta = -0.13$) are the strongest factors influencing negative treatment expectations, while being tired ($\beta = 0.05$) and feeling weak ($\beta = -0.02$) are the least influential predictors. A feeling of anxiety ($t = -2.56, p = 0.01$), being dizzy/numb ($t = -2.64, p = 0.01$), and irritated ($t = -2.53, p = 0.01$) had a statistical significantly influence on negative treatment expectations.

Positive Treatment Expectations

The results show that emotional states do not predict positive treatment expectation $F(6,108) = 1.94, p = 0.08$ with a mediate goodness-of-fit adjusted $R^2 = 0.10$. Furthermore, positive treatment expectation does not predict postoperative pain $F(1,112) = 1.09, p = 0.30$ with no goodness-of-fit adjusted $R^2 = 0.001$.

Mediator Analysis

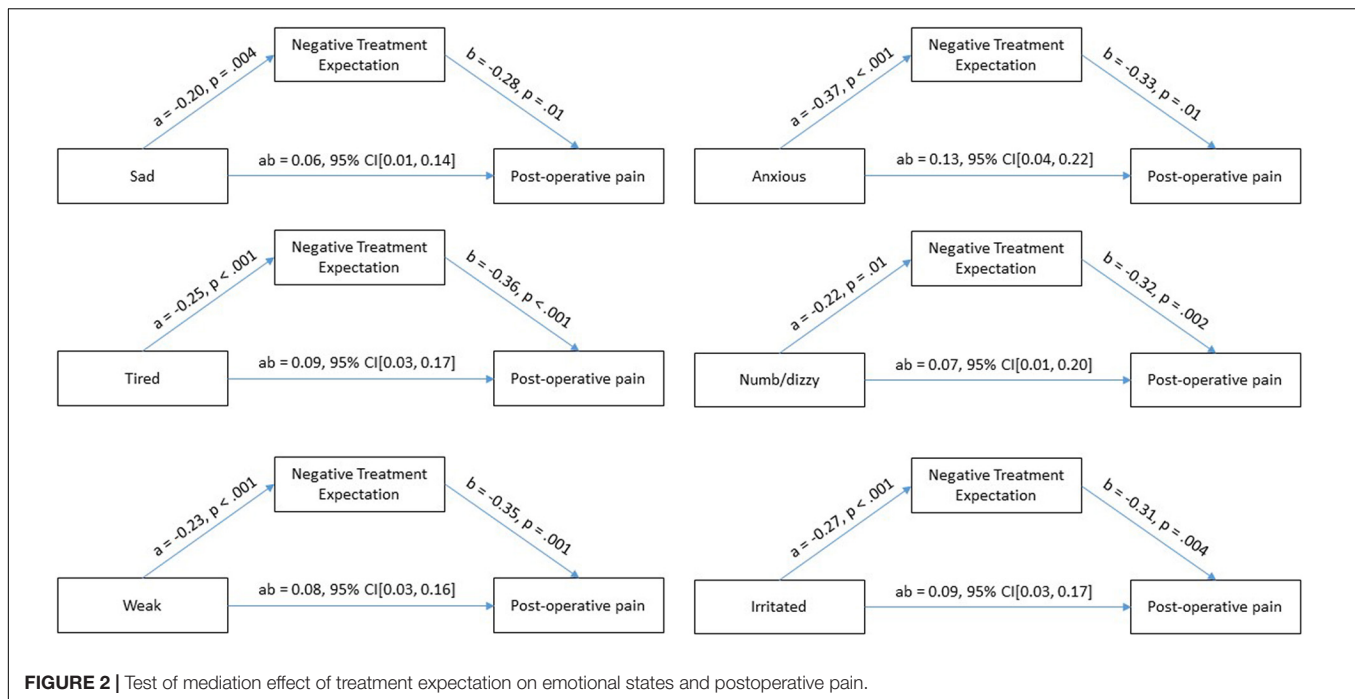
Negative Treatment Expectations

After the mediator (negative treatment expectation) and the confounder (preoperative pain) were entered into the model, the emotional states sad ($a = -0.20, p = 0.004$), anxiety ($a = -0.37, p < 0.001$), tired ($a = -0.25, p < 0.001$), dizzy/numb ($a = -0.22, p = 0.01$), weak ($a = -0.23, p < 0.001$), and irritated ($a = -0.27, p < 0.001$) predicted the mediator significantly, which, in turn, predicted postoperative pain significantly (see **Figure 2**). We found that the relationship between preoperative emotional states (feeling sad, anxious, tired, dizzy/numb, weak, and irritated) and postoperative pain was fully mediated by negative treatment expectations. The direct effect (c') of the emotional states (sad, anxious, and irritated) to postoperative pain was not significant. Whereas the direct effect of the emotional states (tired, numb/dizzy, and weak) was significant. The direct effects were sad ($c' = -0.04, p = 0.64$), anxious ($c' = -0.07, p = 0.36$), tired ($c' = -0.20, p = 0.01$), numb/dizzy ($c' = -0.20, p = 0.04$), weak ($c' = -0.19, p = 0.02$), and irritated ($c' = -0.1, p = 0.17$), while the indirect effects for emotional states were sad ($ab = 0.06, 95\% \text{ CI}[0.01, 0.14]$), anxious ($ab = 0.13, 95\% \text{ CI}[0.04, 0.22]$), tired ($ab = 0.09, 95\% \text{ CI}[0.03, 0.17]$), feeling numb/dizzy ($ab = 0.07, 95\% \text{ CI}[0.01, 0.20]$), weak ($ab = 0.08, 95\% \text{ CI}[0.03, 0.16]$), and irritated ($ab = 0.09, 95\% \text{ CI}[0.03, 0.17]$). This implies that the interaction between emotional states (sad, anxious, irritated) and postoperative pain are fully mediated and the emotional states (tired, numb/dizzy, and weak) are partially mediated by negative treatment expectation.

DISCUSSION

In the present study, we provide evidence that negative expectations are an important mediator for postoperative pain. Negative treatment expectations correlates with the emotional states of feeling sad, anxious, tired, numb/dizzy, weak, and irritated. This aligns with previous research that also found evidence that preoperative mental states influence postoperative pain (36). Furthermore, our findings demonstrate that individual emotional states correlates with negative treatment expectations. However, the examination of the prognostic effect of the combined investigated emotional states on negative treatment expectations and their prediction of negative treatment expectation showed that especially anxiety, numbness/dizziness, and irritability significantly predict negative treatment expectations. Interestingly, postoperative pain is mediated through negative treatment expectations, which can be interpreted that, to reduce postoperative pain, a treatment that focuses on negating negative treatment expectations is necessary and highly relevant.

Our results align with the bio-psycho-social pain model that holds that pain experience is shaped by somatic, psychological, and social factors (11). In our study, we focused on perioperative psychological factors, which is a bio-psycho-social context. We also found that psychological factors, such as emotional states that influence treatment expectations, further influence



the experience of pain. Previous research has also shown that psychological factors influence pain experience and pain-related impairment in patients with joint degeneration (37–39). The focus of studies that investigate psychological factors is usually on depressive symptoms (40, 41). Other research has shown that postoperative pain experienced by patients who undergo a TKR is influenced by the severity of the preoperative pain, pain catastrophizing, depression, and pain-related impairment (42). Furthermore, one study discovered that preoperative catastrophizing and a lack of coping strategies predict a higher postoperative pain level (43). Our study adds to the knowledge by showing that patients do not necessarily have to show explicit depressive symptoms, but any emotionally impaired state can influence treatment expectations and, subsequently, postoperative pain.

Our findings suggest that emotional states predict treatment expectations and, therefore, play a critical role in the treatment outcome for postoperative pain. According to the literature concerning placebo mechanisms, positive treatment expectations are crucial to enhance surgical treatment outcomes (44, 45). However, underlying mechanisms have to be uncovered to be able to influence treatment expectations. The specific underlying mechanisms relating to our results can only be speculated so far. One possibility could be that the nocebo system is activated, and the placebo system deactivated. This would imply that, on the one hand, due to the activated nocebo system, biochemical changes occur through the activation of cholecystokinin that facilitate pain transmission (46), and the dopaminergic system and opioid release may also be deactivated as a consequence (47). On the other hand, it is also possible that the placebo system is deactivated. The placebo system is significantly influenced by the activation

of the dopaminergic system and the release of endorphins and endogenous opioid system (48–50). In addition, selective attention could be an important modulator (51, 52), and the specific modulator and mechanisms should be investigated in further research.

Interestingly, we found that emotional states influence negative treatment expectations but not positive treatment expectations. One reason could be that the placebo and nocebo systems do not share the same network (53). Nocebo effects might be produced through the medial pain system (54), with the hippocampus, the dopaminergic system, and the release of endorphins and endogenous opioids as key players. We could therefore also confirm that negative treatment expectations are not the opposite of positive treatment expectations and that patients who expect negative treatment outcomes do not automatically deny positive treatment outcomes. However, if negative expectations predominate, they could either increase the activity of the nocebo system or hinder the activity of the placebo system, so that both pathways could cause an increase in the postoperative pain experienced. Therapeutic interventions for perioperative pain management are therefore, on the one hand, the reduction of negative expectations and, on the other hand, the strengthening of the placebo system. A reduction in negative treatment expectations may be achieved through preoperative differentiated and specialized expectation management. This could be achieved in a program that focuses on individual treatment expectations, including previous negative treatment experiences and personal anxieties. Our results imply that expectation management should also include a focus on emotional states. The placebo system could be strengthened by directing all the patient's senses toward the positives of postoperative analgesia. Patients should be aware of analgesic action, know how

the medication works in their bodies, when it will take effect, and how long the effect lasts. Knowledge about the medication could provide them with insight into their pain management and, in the sense of open medication, strengthen the placebo component inherent in every analgesic (55). It is important to investigate the influence of other emotional states on positive treatment expectation in further research, which could provide more insight into how to decrease postoperative pain and how treatment expectations can be positively influenced.

Strengths

This is the first study to report on the interaction between emotional states, expectations and postoperative pain in a clinical sample of patients expected to experience early acute postoperative pain. Previous studies have investigated healthy participants rather than a clinical sample. However, pain pathways, experiences, and treatment expectations may differ between healthy and clinical participants. With this study, we detected that emotional states, such as being sad, anxious, feeling dizzy/numb, weak or irritated, individually or in combination, can influence negative treatment expectations, which, in turn, influenced postoperative pain experiences in a clinical sample. We further detected that the relationship between emotional states and postoperative pain is fully mediated by negative treatment expectations. Therefore, we detected the mediator between emotional states to postoperative pain in the underlying mechanisms of the placebo and nocebo effects. We further found that negative interaction between emotional states and postoperative pain is fully mediated by negative treatment expectations. In consequence, our results provide the foundation for future innovative treatment options that are required for optimal postoperative pain management.

Limitations

Several limitations in this study warrant comment. First, the data used were based on self-reporting, and there might be altered response behavior. However, because pain is subjective and there are no objective measurement tools to assess it, postoperative pain can only be assessed *via* a self-report. Second, only patients who received a TKR were included in the study, and TKRs are often associated with severe postoperative pain. In addition, patients have usually experienced pain for a long period prior to the TKR and have often been treated conservatively. Hence, the results cannot be generalized to other surgeries *per se*, but they are a good indicator for patients undergoing TKR surgery. Patients were included, when they received a TKR due to osteoarthritis. Osteoarthritis can be classified based on the Kellgren and Lawrence system of classification (56). In this study, we did not assess the grade of osteoarthritis and can therefore not analyze if the grade of osteoarthritis influences emotional states, treatment expectations, or postoperative acute pain. Furthermore, treatment expectations were only vaguely assessed, and, therefore, no conclusions can be drawn about the relationship between symptom-specific expectations relating to

postoperative pain and emotional states. However, a validated tool was used to assess treatment expectations. Due to the aim to gain a first overview about the relationship between emotional states, treatment expectations and postoperative acute pain, not many confounders were included into the study. However, treatment expectation and placebo effects and their influence on postoperative pain is complex. Hence, in further studies possible confounders (e.g., catastrophizing, depression) should be included into the study design.

Outlook

As already noted, this study provides a foundation for future research. Resulting from our findings, there are several aspects that should be investigated. First, modulators should be investigated to discover the underlying mechanisms and the interaction between emotional states and treatment expectations. In this context, the underlying biochemical and neural mechanisms should be examined to establish their effect on perioperative procedures. Second, further studies should investigate how emotional states can be positively influenced and whether this will decrease negative treatment expectations, which should, in turn, decrease postoperative pain. Therefore, it should be investigated how negative expectations can be mitigated or changed into positive expectations. In this regard, it is necessary to further investigate the different modulators of positive and negative treatment expectations. This could be a precursor for innovative pre- and postoperative treatment strategies that can be developed to enhance treatment outcomes and the associated placebo effect. Therefore, future interventions could focus on reducing negative treatment expectations by considering the influential mechanisms of impaired emotional states. By focusing on the influential factors of negative treatment expectations, postoperative pain can be reduced directly after the surgery. Hence, developing a preoperative differentiated and specialized expectation management program will be highly relevant. In the light of the current opioid crisis (7, 57), it would be especially relevant to investigate the relationship between emotional states, treatment expectations, and analgesic consumption.

CONCLUSION

This study investigated a sample of patients who received a TKR at a German hospital. The results reveal that the relationship between impaired emotional states and postoperative pain is fully mediated by negative treatment expectations. Therefore, novel and innovative treatment strategies to reduce postoperative pain should focus on negative treatment expectations through a differentiated and specialized preoperative expectation management program that should also aim to reduce the emotional states of being sad, anxious, numb/dizzy, tired, weak, and irritated. A specialized treatment expectation management program developed with consideration of our findings might mitigate and change negative expectations to influence postoperative pain positively.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JS and RK contributed to conception, design of the study, and wrote the first draft of the manuscript.

REFERENCES

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Anal.* (2003) 97:534–40. doi: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E
2. Chang CB, Cho WS. Pain management protocols, peri-operative pain and patient satisfaction after total knee replacement: a multicentre study. *J Bone Joint Surg Br.* (2012) 94:1511–6. doi: 10.1302/0301-620X.94B11.29165
3. Nam D, Nunley RM, Barrack RL. Patient dissatisfaction following total knee replacement: a growing concern? *Bone Joint J.* (2014) 96-B(11 Suppl. A):96–100. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34152
4. Gunaratne R, Pratt DN, Banda J, Fick DP, Khan RJK, Robertson BW. Patient dissatisfaction following total knee arthroplasty: a systematic review of the literature. *J Arthroplasty.* (2017) 32:3854–60. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.021
5. Joshi GP, Ogunnaik BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am.* (2005) 23:21–36. doi: 10.1016/j.atc.2004.11.013
6. Strohbuecker B, Mayer H, Evers GC, Sabatowski R. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J Pain Symptom Manage.* (2005) 29:498–506. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.08.012
7. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ.* (2017) 359:j4792. doi: 10.1136/bmj.j4792
8. Wylde V, Rooker J, Halliday L, Blom A. Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: severity, sensory qualities and impact on sleep. *Orthop Traumatol Surg Res.* (2011) 97:139–44. doi: 10.1016/j.otsr.2010.12.003
9. Grosu I, Lavand'homme P, Thienpont E. Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* (2014) 22:1744–58. doi: 10.1007/s00167-013-2750-2
10. Ramlall Y, Andrión JJD, Cameron HU, Sawhney M. Examining pain before and after primary total knee replacement (TKR): a retrospective chart review. *Int J Orthop Trauma Nurs.* (2019) 34:43–7. doi: 10.1016/j.ijotn.2019.04.001
11. Turk DC, Monarch ES. *Biopsychosocial Perspective on Chronic Pain.* New York, NY: Guilford (1996), p. 3–32.
12. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* (2013) 14:502–11. doi: 10.1038/nrn3516
13. Hüppe M, Klinger R. Akuter schmerz. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P, editors. *Schmerzpsychotherapie: Grundlagen – Diagnostik – Krankheitsbilder – Behandlung.* Berlin: Springer (2017). p. 73–85.
14. Benedetti F. Placebo analgesia. *Neurol Sci.* (2006) 27:100–2.
15. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med.* (2010) 16:1277–83. doi: 10.1038/nm.2229
16. Beswick AD, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open.* (2012) 2:e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435
17. Rice DA, Kluger MT, McNair PJ, Lewis GN, Somogyi AA, Borotkanics R, et al. Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. *Br J Anaesth.* (2018) 121:804–12. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.070
18. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* (2002) 183:630–41. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00866-8
19. Klinger R, Bingel U. Placeboeffekte in der schmerzmedizin. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik – Multimodale Therapie.* Berlin: Springer (2018). p. 1–10.
20. Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy – a repeated-measures design. *J Psychos Res.* (2000) 49:417–22. doi: 10.1016/s0022-3999(00)00189-6
21. Vaughn F, Wichowski H, Bosworth G. Does preoperative anxiety level predict postoperative pain? *AORN J.* (2007) 85:589–604. doi: 10.1016/S0001-2092(07)60130-6
22. Ali A, Altun D, Oguz BH, Ilhan M, Demircan F, Koltka K. The effect of preoperative anxiety on postoperative analgesia and anesthesia recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth.* (2014) 28:222–7. doi: 10.1007/s00540-013-1712-7
23. Brander VA, Stulberg SD, Adams AD, Harden RN, Bruehl S, Stanos SP, et al. Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. *Clin Orthop Relat Res.* (2003) 416:27–36. doi: 10.1097/01.blo.0000092983.12414.e9
24. Blackburn J, Qureshi A, Amirfeyz R, Bannister G. Does preoperative anxiety and depression predict satisfaction after total knee replacement? *Knee.* (2012) 19:522–4. doi: 10.1016/j.knee.2011.07.008
25. Raket BA, Blodgett NP, Zimmerman BM, Logsdon-Sackett N, Clark C, Noiseux N, et al. Predictors of postoperative movement and resting pain following total knee replacement. *Pain.* (2012) 153:2192–203. doi: 10.1016/j.pain.2012.06.021
26. Ozalp G, Sarioglu R, Tuncel G, Aslan K, Kadiogullari N. Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2003) 47:26–9. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.470105.x
27. Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg.* (2016) 16:5. doi: 10.1186/s12893-016-0120-y
28. Tilbury C, Haanstra TM, Verdegaal SHM, Nelissen R, de Vet HCW, Vliet Vlieland TPM, et al. Patients' pre-operative general and specific outcome expectations predict postoperative pain and function after total knee and total hip arthroplasties. *Scand J Pain.* (2018) 18:457–66. doi: 10.1515/sjpain-2018-0022
29. Stuhlfreyer J, Klinger R. [Treatment expectations for postoperative pain]. *Schmerz.* (2021) 1–8. Available online at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00482-021-00575-0.pdf>
30. Stuhlfreyer J, Klinger R. Development and validation of the pain and state of health inventory (PHI): application for the perioperative setting. *J Clin Med.* (2021) 10:1965. doi: 10.3390/jcm10091965
31. Younger J, Gandhi V, Hubbard E, Mackey S. Development of the stanford expectations of treatment scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clin Trials.* (2012) 9:767–76. doi: 10.1177/1740774512465064
32. Hayes AF. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach.* New York, NY: Guilford publications (2017).
33. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hillsdale, NJ: Erlbaum (1988). p. 567.
34. Fritz MS, Mackinnon DP. Required sample size to detect the mediated effect. *Psychol Sci.* (2007) 18:233–9. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01882.x

35. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med.* (2020) 382:554–61.
36. Broderick JE, Junghaenel DU, Schneider S, Bruckenthal P, Keefe FJ. Treatment expectation for pain coping skills training: relationship to osteoarthritis patients' baseline psychosocial characteristics. *Clin J Pain.* (2011) 27:315–22. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182048549
37. Heuts PH, Vlaeyen JW, Roelofs J, de Bie RA, Aretz K, van Weel C, et al. Pain-related fear and daily functioning in patients with osteoarthritis. *Pain.* (2004) 110:228–35. doi: 10.1016/j.pain.2004.03.035
38. Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA, Caldwell DS. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain.* (1989) 37:51–6. doi: 10.1016/0304-3959(89)90152-8
39. Keefe FJ, Caldwell DS, Martinez S, Nunley J, Beckham J, Williams DA. Analyzing pain in rheumatoid arthritis patients. Pain coping strategies in patients who have had knee replacement surgery. *Pain.* (1991) 46:153–60. doi: 10.1016/0304-3959(91)90070-E
40. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2009) 61:1018–24. doi: 10.1002/art.24647
41. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess.* (1995) 7:524–32. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524
42. Sullivan M, Tanzer M, Stanish W, Fallaha M, Keefe FJ, Simmonds M, et al. Psychological determinants of problematic outcomes following total knee arthroplasty. *Pain.* (2009) 143:123–9. doi: 10.1016/j.pain.2009.02.011
43. Baert IA, Lluch E, Mulder T, Nijs J, Noten S, Meeus M. Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* (2016) 24:213–23. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.002
44. Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JA, Auer C, Petrie KJ, Salzmann S, et al. Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med.* (2017) 15:4. doi: 10.1186/s12916-016-0767-3
45. Benson S, Hagen S, Hoffmann O, Pasler A, Bingel U, Schedlowski M, et al. Can a brief psychological expectancy intervention improve postoperative pain? A randomized, controlled trial in patients with breast cancer. *Pain.* (2019) 160:1562–71. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001546
46. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience.* (2007) 147:260–71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.020
47. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppel RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry.* (2008) 65:220–31. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.34
48. Darnall BD, Colloca L. Chapter six – optimizing placebo and minimizing nocebo to reduce pain, catastrophizing, and opioid use: a review of the science and an evidence-informed clinical toolkit. In: Colloca L, editor. *International Review of Neurobiology.* Cambridge, MA: Academic Press (2018). p. 129–57. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.022
49. Hansen E, Zech N, Benson S. [Nocebo, informed consent and doctor-patient communication]. *Nervenarzt.* (2020) 91:691–9. doi: 10.1007/s00115-020-00963-4
50. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science.* (2004) 303:1162–7. doi: 10.1126/science.1093065
51. Lautenbacher S, Huber C, Kunz M, Parthum A, Weber PG, Griessinger N, 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) 25:92–100. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181850dce
52. Klinger R, Stuhldreier J, Schwartz M, Schmitz J, Colloca L. Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *Int Rev Neurobiol.* (2018) 139:107–28. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.015
53. Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M. *Placebo.* Berlin: Springer (2014).
54. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M, et al. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci.* (2008) 28:13354–62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2944-08.2008
55. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci.* (2005) 6:545–52. doi: 10.1038/nrn1705
56. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* (1957) 16:494–502. doi: 10.1136/ard.16.4.494
57. Volkow ND, Blanco C. Interventions to address the opioid crisis—modeling predictions and consequences of inaction. *JAMA Netw Open.* (2021) 4:e2037385. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37385

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Stuhldreier and Klinger. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

9.6 Artikel 4

Stuhldreier, J., Roder, C., Krug, F., Zöllner, C., Flor, H., & Klinger, R. (2022). A digital application and augmented physician rounds reduce postoperative pain and opioid consumption after primary total knee replacement (TKR): A randomized clinical trial. *BMC Med*, 20(1), 469. doi:10.1186/s12916-022-02638-0

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A digital application and augmented physician rounds reduce postoperative pain and opioid consumption after primary total knee replacement (TKR): a randomized clinical trial

Julia Stuhldreier¹, Christian Roder², Florian Krug², Christian Zöllner¹, Herta Flor³ and Regine Klinger^{1*} 

Abstract

Background: Severe postoperative pain not only is a considerable burden for patients but also leads to overprescription of opioids, resulting in considerable health concerns. The remarkable development of new technologies in the health care system provides novel treatment opportunities in this area and could exploit the additional placebo effect, provide added value for patients, and at the same time support hospital staff. We aimed to test the pain- and opioid intake-reducing effects of enhanced postoperative pain management by boosting pain medication by using a technical application and/or augmented physician rounds.

Methods: In a four-arm, randomized clinical trial, 96 patients (24 patients per group) scheduled for a total knee replacement (TKR) were randomized into four groups for four postoperative days: an “application” group (APP) with information via an iPad-based application; a “doctor” group (DOC) with augmented physician rounds; a combination group (APP+DOC), which received both interventions; and a “treatment as usual” group (TAU) as a baseline with no additional intervention besides the standard care which consists of standardized medication, regular physician rounds, and physiotherapy. Postoperative pain and opioid requirements pre- and postoperatively until hospital discharge were recorded.

Results: The difference between post- and preoperative pain was significantly different between the groups ($P=.02$, partial $\eta^2=.10$). APP+DOC experienced greater postoperative pain relief than DOC (mean: 2.3 vs. 0.7, 95% CI: 0.08–3.09; $P=.04$) and TAU (mean 2.3 vs. 0.1; 95% CI: 0.69–3.71; $P=.005$), respectively, the difference compared to APP (mean 2.3 vs. 1.7; 95% CI –1.98–1.76) was not significant. Opioid consumption differed significantly between groups ($P=.01$, partial $\eta^2=.12$). APP+DOC (72.9 mg) and DOC (75.4 mg) consumed less oxycodone than APP (83.3 mg) and TAU (87.9 mg; 95% CI: 2.9–22.1; $P=.003$). APP+DOC consumed significantly less oxycodone than DOC ($d=0.2–0.4$). There were no significant group differences in NSAID and Morphine sulfate consumption. Patients in APP+DOC were more satisfied with their treatment than patients in TAU ($P=.03$, partial $\eta^2=.09$).

*Correspondence: r.klinger@uke.de

¹ Department of Anesthesiology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusions: The combination of an innovative digital app, which implements open drug administration and augmented physician rounds that support the doctor–patient relationship can significantly improve postoperative pain management.

Trial registration: The protocol was approved by the local ethics committee of the ethical commission of the German Psychological Society (Deutsche Gesellschaft für Psychologie; DGPs). The study was registered at DRKS.de (identifier: DRKS00009554).

Keywords: Opioid reduction, Pain management, e-Health, Open-hidden medication paradigm, Placebo effect, Postoperative pain, TKR, Blended care

Background

Severe postoperative pain not only is a considerable burden for patients but also leads to overprescription of opioids, resulting in considerable health concerns [1, 2]. Given the current opioid crisis [3] which is characterized by opioid misuse and addiction, the postoperative prescription of opioids needs to be minimized. Hence, new treatment strategies to reduce opioid prescriptions are urgently needed [2, 4]. The remarkable development of new technologies in the health care system provides novel treatment opportunities in this area and could provide added value for patients and at the same time support hospital staff and reduce costs [5, 6].

Opioid overuse usually starts immediately after surgery [7]. However, no adequate and viable alternatives to opioids exist, making it difficult to decrease their use [8]. Currently, there are no clear guidelines or ways to reduce postoperative opioid prescriptions without increasing postoperative pain [9].

Digital devices offer patients the advantage of access to important information related to their health and pain status; this can support the efficacy of their medication intake. Digital medical devices could potentially integrate the concept of “open medication” into the clinical routine [10]. Open medication, in contrast to hidden medication, is characterized by overtly administered analgesics; patients are fully aware of the type and amount of the drug they are taking as well as its effects [11, 12]. Measures that improve the perception of a drug (e.g., sight and smell) and the knowledge about it improve its efficacy. This “additional placebo effect” is inherent in every analgesic treatment [11]. However, it is questionable whether the mere use of technical aids without interpersonal relationships is effective for treatment outcomes. The patient–doctor relationship plays an important role in open medication and consequently the efficacy of pain management [13–15]. Augmented physician rounds, where the physician pays added attention to the patients’ concerns, could also reduce postoperative pain and opioid use and provide an additional placebo effect and thus pain reduction above that inherent in the medication [11, 12]. Therefore, the influence of enhanced physician

rounds should be investigated in the context of open medication and postoperative pain to boost the analgesic effect.

Exploiting the additional placebo effect is especially important after surgeries from which patients experience severe postoperative pain. Total knee replacement (TKR) surgery is usually followed by severe pain for 15–30% of patients [16]. To date, inpatient treatment as usual (TAU) for TKR in our institution consists of medical treatment, regular physician rounds, and physiotherapy for approximately 4 days. Together with other drugs, analgesics are usually distributed through a drug dispenser labeled “morning,” “midday,” and “evening.” Patients do not know which of the drugs are the analgesics, and usually, they do not receive specific information about exactly what effects their pain medications have, when the effects occur, and how long they last. Exact medication intake times are not provided; thus, the true medication intake has a high inter- and intraindividual variance.

Our aim was to improve the postoperative pain experience and to reduce opioid consumption in patients with postoperative pain after TKR. Based on findings from the research field of open medication, we investigated whether openly administered medication implemented through a newly developed digital application (app) combined with augmented physician rounds leads to greater pain relief (primary outcome), reduction in oxycodone consumption, and an increase in self-rated treatment satisfaction with postoperative medication (secondary outcomes).

Methods

Trial design and oversight

This randomized controlled clinical trial (RCT) included three treatment groups and one therapy as usual control group (see the “Study design and materials” section). These groups comprised 96 patients (24 patients per group) undergoing TKR at a German hospital center in Hamburg.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the local ethics committee of the

ethical commission of the German Psychological Society (Deutsche Gesellschaft für Psychologie; DGPs). The study was registered at DRKS.de (identifier: DRKS00009554).

Participants

Patients 18 years of age or older were eligible to participate in the study if they were undergoing TKR due to knee osteoarthritis. Patients were excluded if they were cognitively impaired, had insufficient command of the German language, had a diagnosed mental disorder (according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10 [17])), when they declared that they consumed opioids regularly, any consciousness-impairing substances (e.g., psychoactive drugs, including illegal drugs), or suffered from pain requiring a special causative medical treatment (e.g., cancer-related pain). All participants participated voluntarily; they were informed about the study and provided written informed consent. Furthermore, only one patient per hospital room could participate in the study to exclude potential positive or negative effects by observing a roommate.

Anesthesia and postoperative standard treatment and care (therapy as usual)

All patients included in the study received the standard operating procedure of anesthesia and postoperative pain management, which included general anesthesia or spinal local anesthesia, physician rounds, postoperative physiotherapy, and postoperative pain medication according to the German Guidelines (AWMF, Version 2016). Anesthesia was standardized and equal between groups. The patients were able to self-determine their pain medication intake within predetermined maximum limits, and the medications included conventional NSAID/COX-2-selective inhibitors, paracetamol, and opioids and morphine sulfate. However, patients had the option to deviate from this regimen on an individual basis and take less medication if pain was less severe. In the case of insufficient pain relief, patients had the option to request more analgesics. In consultation with the physician, NSAIDs and oxycodone intake could then also be increased on an individualized basis (PRN) and was therefore defined as the second outcome. In our study, all groups received the same type of anesthesia (see Table 1); only the interventions to be studied varied among the four groups.

Study design and materials

To investigate the additive and synergistic effects of digital health and augmented physician rounds, we implemented a 2×2 full factorial study design (Fig. 1). This study design is thus far the only possibility to examine the effects of two new interventions (APP and DOC) separately and in their interaction (APP+DOC) in

comparison to the standard procedure (TAU). Moreover, we investigated another group to control for a potential bias effect deriving from the circumstance that the app reminded the patients to take their medication at exact time points. In this group, the patients also received their medications on a time-contingent basis but without APP and DOC. Since this group did not differ from the TAU group and had no influence on the results, we did not include it in the following presentation of the results in favor of a more concise presentation of the study. However, the results can be found in the appendix (see Doc S1).

The treatment phase lasted for four postoperative days, beginning the first day after surgery. Patients received their postoperative pain medication openly in the APP, DOC, and APP+DOC treatment groups.

Open medication was implemented either through augmented physician rounds and/or a specific app developed for the study (Fig. 1). The treatment groups (in contrast to the control group) were provided with detailed information through the app, the physician in a personal atmosphere, or both. This information enabled patients to understand the effects of their pain medication in detail and to anticipate the course of action over the next few days.

APP: Open medication via the iPad app

The patients in the first treatment group (APP) received written and visualized information about their pain medication via the newly developed digital app (Fig. 1). The app enabled patients to predict their pain progression and their pain reduction as a result of taking pain medication. The app asked that the patients confirm intake of the medication and generate a prognostic curve of its analgesic effects based on its pharmacokinetics. The prognostic curve was visualized on an iPad screen (Fig. 1), and this forecast of the analgesic effects of the drugs allowed the patient to develop certainty about the course of their pain in the next hours. In addition, it reminded patients of specific times to take their medications.

DOC: Open medication via augmented physician rounds

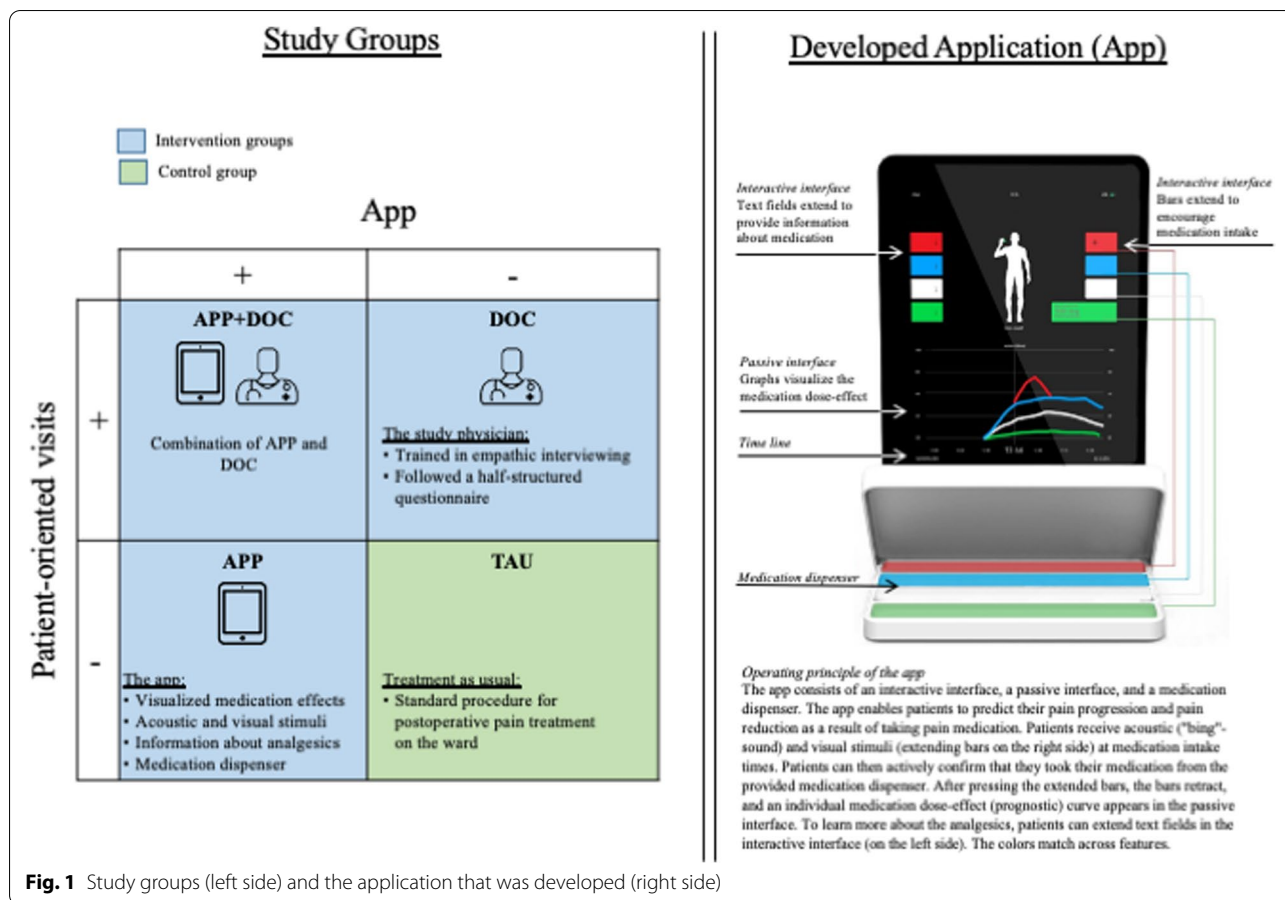
In the second treatment group (DOC), the same information, but without any visualization, was conveyed via the physician for five minutes daily. He was a staff member of the clinic where the TKR was performed and the study physician of our research team. During his enhanced physician rounds with the patients in the DOC, he responded emphatically and individually to the patients and encouraged them to ask any questions, including questions about their surgery and pain medications.

Table 1 Demographic baseline characteristics^{a,b}

Variable	APP (N = 24)	DOC (N = 24)	APP+DOC (N = 24)	TAU (N = 24)	p
Demographics					
Age — year	65 ± 12	69 ± 9	66 ± 9	71 ± 8	.08
Female sex — no. (%)	14 (58)	14 (58)	14 (58)	14 (58)	
Clinical knee pain					
Preoperative clinical knee pain without analgesics — NRS	6.3 ± 1.6	7.0 ± 1.9	6.6 ± 1.9	6.3 ± 2.7	.63
Missing — no. (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	
<i>Acute knee pain</i>					
Preoperative acute knee pain one day prior to surgery — NRS	4.3 ± 2.4	3.5 ± 2.6	4.5 ± 2.5	3.16 ± 2.6	.25
Missing — no. (%)	4 (17)	2 (8)	3 (13)	5 (21)	
Expectation about postoperative pain					
Expected knee pain with analgesics — NRS	4.0 ± 2.2	2.9 ± 2.3	4.5 ± 2.8	3.0 ± 2.2	.20
Expected wound pain with analgesics — NRS	3.5 ± 2.6	3.2 ± 3.0	2.4 ± 2.5	2.5 ± 2.4	.39
Missing — no. (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Self-rated functional capacity					
Subjective functional capacity without analgesics — NRS	6.1 ± 2.1	7.0 ± 2.8	6.1 ± 3.0	6.3 ± 2.2	.58
Missing — no. (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	
Self-rated physical functional capacity: expectations					
Expected functional capacity with analgesics — NRS	4.9 ± 3.0	4.4 ± 3.2	4.6 ± 2.7	4.8 ± 2.6	.96
Missing — no. (%)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	
Questionnaires					
Lequesne Index (questions related to pain, ability to walk, and coping with everyday life)	11.8 ± 3.7	12.3 ± 4.5	13.4 ± 3.7	13.1 ± 3.8	.52
Missing — no. (%)	0 (0)	2 (8)	2 (8)	3 (13)	
<i>PHQ-4 (health questionnaire for patients consisting of the PHQ-2 and GAD-2)</i>					
PHQ-2 — no. (%) (questions related to depression)					.68
< 3	17 (71)	18 (75)	16 (67)	16 (67)	
≥ 3	5 (21)	3 (13)	5 (21)	2 (8)	
Missing — no. (%)	2 (8)	3 (13)	3 (13)	6 (25)	
GAD-2 — no. (%) (questions related to generalized anxiety)					.85
< 3	21 (88)	19 (79)	17 (71)	18 (75)	
≥ 3	1 (4)	2 (8)	3 (13)	2 (8)	
Missing — no. (%)	2 (8)	3 (13)	4 (17)	4 (17)	
<i>FSS (questions related to pain-related self-instructions)</i>					
Catastrophizing self-instructions	1.4 ± 1.0	1.3 ± 1.2	1.4 ± 1.1	1.3 ± 1.1	.96
Missing — no. (%)	2 (8)	3 (13)	3 (13)	4 (17)	
Active coping self-instructions	2.6 ± 1.3	2.4 ± 1.3	2.4 ± 1.3	2.7 ± 1.2	.83
Missing — no. (%)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	3 (13)	
<i>Stanford Expectations of Treatment Scale (SETs)</i>					
SETs positive expectations	2.2 ± 0.8	2.6 ± 0.9	2.1 ± 0.7	2.4 ± 1.1	.38
Missing — no. (%)	0 (0)	2 (8)	3 (13)	4 (17)	
SETs negative expectations	5.0 ± 1.3	4.9 ± 1.4	4.9 ± 1.4	4.5 ± 1.5	.69
Missing — no. (%)	1 (4)	2 (8)	3 (13)	4 (17)	
Medication scheme					
Standard	20	20	19	23	
Metamizole intolerance	1	1	2	0	
Renal insufficiency	3	3	3	1	
Anesthesia					
General anesthetic (%)	9 (38)	9 (38)	6 (25)	2 (8)	
Spinal anesthesia (%)	15 (63)	13 (54)	18 (75)	20 (83)	
Missing — no. (%)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	2 (8)	

^a Baseline characteristics are related to preoperative pain (NRS), postoperative pain expectations (NRS), functional capacity, self-reported disabilities (Lequesne Index), questions related to depression (PHQ-2), generalized anxiety (GAD-2), pain-related self-instructions (FSS), and treatment expectations (SETs)

^b Baseline data are based on the full population indicated in the column headings. If data regarding the baseline characteristics was not available for all patients, the missing numbers for these characteristics are presented in the lines labeled “missing.” The characteristics of the patients at baseline were well balanced between all trial groups. Percentages may not total 100 because of rounding. Plus-minus values are standard deviations (SDs)



APP+DOC: Open medication via the iPad app and augmented physician rounds

In the third treatment group (APP+DOC), information was conveyed via the app and the responsible physician (augmented physician rounds). In this group setting, the physician provided information about pain medication tailored to individuals and visualized its pain-reducing effects by using the prognostic curve of the iPad app. Moreover, he responded emphatically to patients' annotations and encouraged them to ask further questions.

TAU: Therapy as usual

In contrast, patients in the control group received medication through standard hospital procedures; this involved the use of a medicine dispenser of the standard hospital medicine dispenser labeled "morning," "midday," and "evening." The patients received standard physician rounds without tailored information. TAU was used to provide a baseline against which the additional benefit of the investigated intervention could be determined.

Course of the study

The course of the study can be comprehended in more detail in the study protocol (Doc S2). Eligible patients were informed about the study one day prior to surgery. After they had signed the informed consent, the first interview was conducted. This interview collected demographic information, pain ratings, physical function capacity, and the patient's expectations regarding postoperative acute knee pain. Next, the 96 patients were randomly assigned to one of the four groups (24 patients per group) and received a preoperative questionnaire that assessed preoperative pain, expectations about postoperative pain, physical functional capacity and status, self-reported disabilities, and questions with respect to depression, generalized anxiety, pain-related self-instructions (catastrophizing), and treatment expectations (Table 1). After the baseline assessment, patients were assigned to their treatment group and informed about it. After the surgery, patients received their treatment according to their group allocation. Based on medical guidelines, all patients received metamizole (dipyrone),

Table 2 Standardized medication plan for postoperative analgesics

Medication plan	Medication	Frequency of intake (per day)	Active ingredient quantity (mg)	Total quantity per day (mg)	Total quantity for 4 days (mg)
Standard	Metamizole (Dipyrone)	4	500	2000	8000
	Celecoxib	2	200	400	1600
	Oxycodone	2	10	20	80
	Morphine (rescue medication)	Max. 6	10	Max. 60	Max. 240
In case of metamizole (dipyrone) intolerance	Paracetamol	8	500	4000	16,000
	Celecoxib	2	200	400	1600
	Oxycodone	2	10	20	80
	Morphine (rescue medication)	Max. 6	10	Max. 60	Max. 240
In case of cardiac insufficiency	Metamizole (Dipyrone)	4	500	2000	8000
	Ibuprofen	3	600	1800	7200
	Oxycodone	2	10	20	80
	Morphine (rescue medication)	Max. 6	10	Max. 60	Max. 240
In case of renal insufficiency	Metamizole (Dipyrone)	4	500	2000	8000
	Oxycodone	2	10	20	80
	Morphine (rescue medication)	Max. 6	10	Max. 60	Max. 240

celecoxib, oxycodone, and morphine (rescue medication) as postoperative analgesics. The only deviations in standard medication were for known preexisting conditions (Table 2). All patients received their medication according to the scheme, and potential deviations did not differ between the groups (see Table 1). Therefore, the treatment regimen did not affect the results or the conclusion. During the inpatient stay, all patients completed a pain diary in which they indicated their pain ratings for four consecutive days, beginning the first day after surgery. Finally, a concluding interview assessed postoperative pain ratings and functional capacity. Furthermore, all patients reported their satisfaction about the pain treatment that had been provided.

Trial procedures

All patients were randomly assigned to one of the four groups. Group assignment was performed by an independent researcher who was not related to the study and who randomly drew pieces of paper from four piles that were stratified by age and sex ((1) female and ≤ 70 years of age; (2) male and ≤ 70 years of age; (3) female and > 70 years of age; and (4) male and > 70 years of age). To eliminate unintended bias, all the pieces of paper were folded and were identical from the outside. The group allocation was communicated to the researcher after the baseline assessment. Regardless of their group allocation, all patients received the usual care, which included hospitalization for 4 days after the surgery, analgesics according to medical guidelines, standard physician rounds, and physiotherapy. The healthcare staff (nurses, physiotherapists, physicians) of the clinical routine care were not

informed and therefore not aware of the group allocation. Patients in the APP groups (APP, APP+DOC) were asked at the fourth day after the surgery if they made use of the information system.

Outcomes

We tested the interventions with patient-related outcome measures. The primary outcome was self-documented average postoperative knee pain for 4 days following the TKR rated on a numerical rating scale (NRS; 0 = no pain; 10 = worst pain imaginable). Hence, the course of pain based on the pain ratings (morning, midday, and evening) for four consecutive postoperative days was analyzed. Additionally, pain relief was assessed by calculating the difference between the pain level one day prior to the surgery (directly after admission) and the pain level experienced on the fourth postoperative day. This outcome measure was chosen because preoperative pain influences postoperative pain and the desire for pain relief. Hence, postoperative pain is not independent of preoperative factors and should be analyzed in accordance with that context. Baseline pain values should be assessed to have an indicator against which potential treatment effects can be assessed [18].

Secondary outcomes were postoperative oxycodone consumption and self-reported treatment success regarding expectation fulfillment. The daily course of oxycodone prescription (in mg) was evaluated to assess oxycodone consumption. Additionally, NSAID and morphine sulfate consumption was analyzed. Treatment satisfaction was analyzed through self-reported treatment expectations before the surgery and with the Stanford

Expectations of Treatment Scale (SETS) and questions about treatment satisfaction after the surgery [19].

Statistical analysis

The statistical analysis can be reproduced in more detail in the statistical analysis plan (Doc S3). A power analysis, calculated with G*Power [20], yielded a sample size of 76 to 112 patients for an expected small to medium effect size of 0.4–0.5, two measurement time points, four groups, a level of significance of $\alpha=0.05$, and a power of 0.95. Thus, we included 24 patients per group for a total of 96 patients. Data are reported as the means with 95% confidence intervals (CIs) unless otherwise specified. We performed a univariate analysis of variance (ANOVA) to determine differences in pain reduction on a NRS after surgery. For all other analyses, we used a repeated measures analysis of variance (rANOVA) to determine changes on a NRS or consumption in mg over time. The Greenhouse–Geisser or Huynh–Feldt correction for the *F* test was used to adjust the degrees of freedom for deviations from sphericity. Hence, the results revealed the interactive effect of time (postoperative days) and group. For significant main and interaction effects, exploratory post hoc analyses for significant results were derived from Fisher's least significant difference (LSD) tests. Hence, we were interested in comparing all studied groups with each other. For the primary outcome, the multiple imputation method for missing observations was conducted after assessing whether the data were missing at random. For all performed analyses, two-sided *P* values of $P<.05$ were considered statistically significant. To account for multiple comparisons, Bonferroni corrections were applied. Analyses were performed with IBM SPSS Statistics software, version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Characteristics of the participants

From October 2015 to March 2019, a total of 96 patients ($n=24$ patients per group) at the Centre for Orthopedics and Trauma Surgery in Schoen Clinic Hamburg Eilbek were randomly enrolled into four groups (see CONSORT flowchart; Fig. 2 and Doc S4). Overall, the four groups were balanced with respect to their baseline characteristics (Table 1).

Primary outcome

The primary outcome comprises the course of pain over the four consecutive postoperative days. All 96 patients completed the pain ratings in the pain diary. All patients experienced less pain over time within the first four postoperative days ($P<.001$, partial $\eta^2=.35$; Fig. 3B). However,

the course of pain did not significantly differ between groups ($P=.87$, partial $\eta^2=.02$). The relief of postoperative knee pain assessed on an NRS (0–10) significantly differed between groups ($P=.02$, partial $\eta^2=.10$). Specifically, the patients in APP+DOC had a significantly greater reduction in pain than the patients in DOC ($P=.04$) and TAU ($P=.005$; 95% CI: 0.08–3.09; Fig. 3A). APP+DOC experienced 2.3 points less pain (on the NRS) than their preoperative pain ratings, while APP experienced 1.7 points less pain, DOC reported 0.7 points less pain, and TAU experienced 0.1 points less pain than their preoperative pain ratings (Fig. 3A).

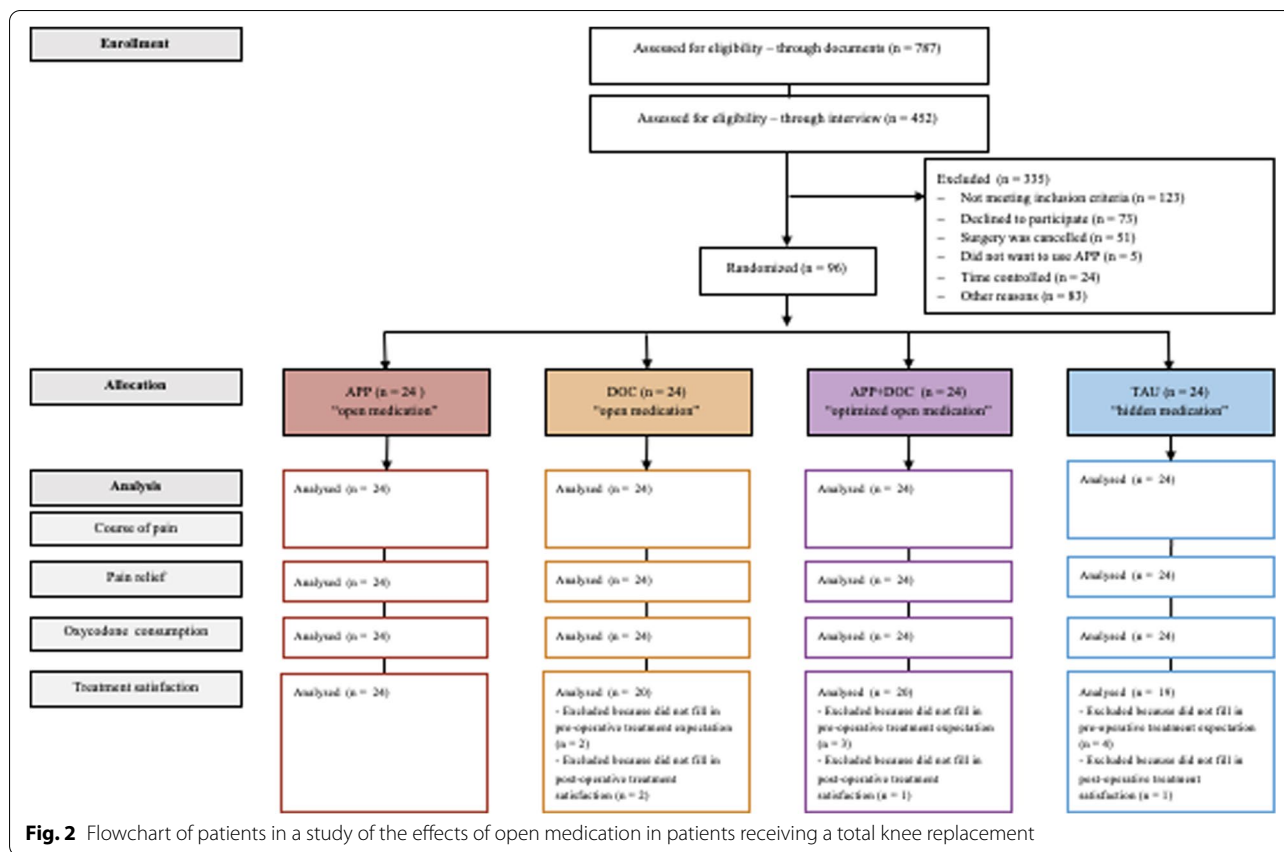
Secondary outcomes

The course of oxycodone consumption significantly differed between the groups in the four postoperative days ($P=.03$, partial $\eta^2=.04$; Fig. 3C). The groups did not significantly differ in oxycodone consumption on the first day ($P=.26$, partial $\eta^2=.04$). However, on the second day ($P=.048$, partial $\eta^2=.08$), third ($P=.007$, partial $\eta^2=.12$) and fourth day ($P=.02$, partial $\eta^2=.11$), the groups with physician support (DOC and APP+DOC) consumed significantly less oxycodone than the groups without physician support (APP and TAU) (Fig. 3C). In addition, APP+DOC consumed less than DOC on the second postoperative day (difference between APP+DOC and DOC: Cohen's $d=0.4$).

The medication schedule provided up to a maximum of 20 mg of oxycodone daily (in 4 days, a total maximum of 80 mg of oxycodone, Table 1). The average quantity of oxycodone consumption significantly differed between groups ($P=.01$, partial $\eta^2=.12$; Fig. 3C). Specifically, TAU consumed significantly more oxycodone than DOC ($P=.01$; 95% CI: 0.79–5.46) and APP+DOC ($P=.002$; 95% CI: 1.42–6.09). Moreover, APP+DOC showed lower total oxycodone consumption than DOC, with an effect size of Cohen's $d=0.2$.

A trend a significant interaction between group and time was shown in the ratings for treatment expectation ($P=.065$, partial $\eta^2=.09$). The post hoc tests revealed a significant difference between APP+DOC and TAU ($P=.03$), with APP+DOC patients indicating higher satisfaction with their treatment than TAU. Novalgin ($F(6, 185)=0.95$, $P=.46$), Celebrex ($F(3,92)=1$, $P=.40$), and morphine sulfate ($F(2.4, 184)=0.58$, $P=0.77$) did not differ significantly between groups.

Additionally, the equal number of patients in the APP and APP+DOC groups made use of the information system in the APP. No patients declared the information system in the APP as negative. Furthermore, a similar number of patients declared the information system as positive.



Discussion

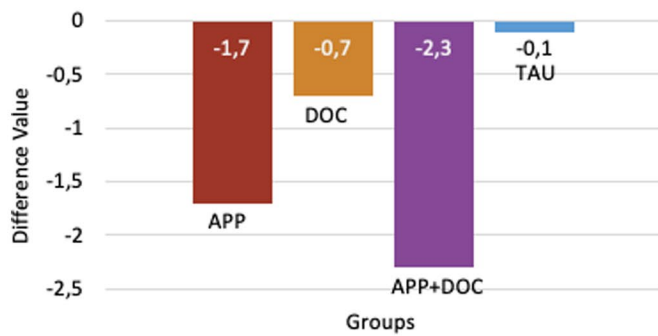
Our results reveal that the newly developed digital health app, which facilitates open medication, significantly supported postoperative patient-oriented physician rounds. However, the combination of physician rounds with the use of the app led to considerably stronger postoperative pain relief and significantly less oxycodone consumption. Moreover, the app assisted the patient-oriented physician rounds, resulting in higher treatment satisfaction compared to treatment as usual alone. The app and patient-oriented physician rounds led to greater benefits when used in combination than when used alone. For clinical application, it is therefore advantageous to supplement this technical resource with personal contact with the physician.

Digitization and technology are increasingly dominating our healthcare system, and e-health interventions are becoming more and more important in medical treatment [21, 22]. However, there are also concerns that the use of digital apps could come at the expense of interpersonal relationships. As our data demonstrate, digitized and technical tools can have a positive influence on pain treatment outcomes when they provide patients with important information about their prognostic course of pain. One explanation

could be that e-health applications enable patients to be more involved and take a more active part in their own treatment [23]. Thus, e-health interventions are also increasingly applied in the perioperative context to prepare patients for surgery [24–26]. Most of these digital applications are developed to deliver only educational or generic information to patients. Additionally, digital tools exist to assist practitioners [27, 28]. To date, no digital application that supports patients in the perioperative pain setting has been developed and scientifically validated or investigated in the context of the patient–physician relationship. According to our data, pain medication showed significantly improved effectiveness when the interaction between the app and augmented physician rounds was exploited.

Postoperative pain decreased for all patients but did not significantly differ between groups. However, postoperative pain was compared to preoperative pain, APP+DOC experienced significantly greater pain relief than DOC and TAU. The difference between pre and postoperative pain in TAU was very small. Other studies often analyze the difference of preoperative pain and pain a couple months after the surgery and can therefore hardly be compared to our results [29, 30]. However, the higher reductions of pain in APP+DOC and APP correspond to

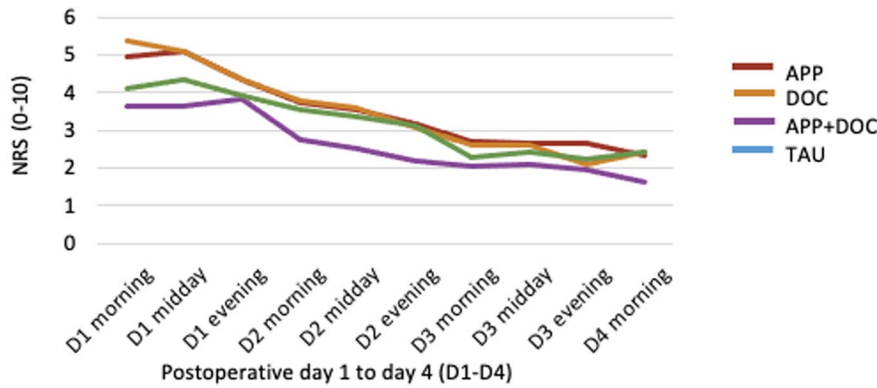
A Pain reduction



Pain reduction =
Preoperative pain – Postoperative pain (day 4)

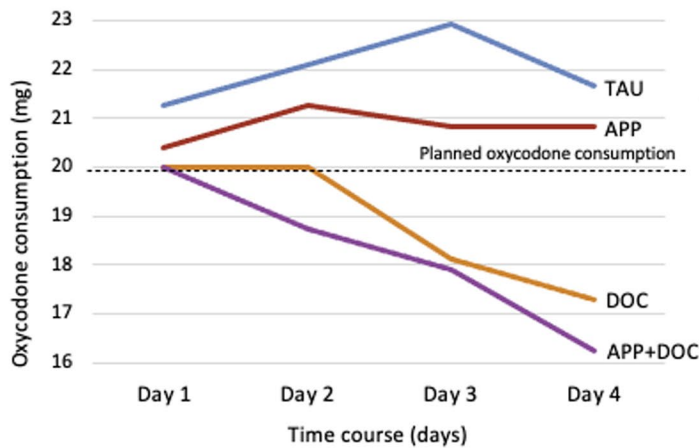
Significant LSD post hoc tests
 APP+DOC vs. DOC: P = .04 (95% CI: 0.08, 3.09)
 APP+DOC vs. TAU: P = .005 (95% CI: 0.69, 3.71)
 APP vs. TAU: P = .04 (95% CI: 0.09, 3.10)

B Time course of pain



Reduction in postoperative pain in all groups, but varying degrees of reduction in postoperative opioid consumption

C Oxycodone consumption



Significant LSD post hoc tests
 APP+DOC vs. APP: P = .03 (95% CI 0.27, 4.94)
 APP+DOC vs. TAU: P = .002 (95% CI -6.09, -1.42)
 DOC vs. TAU: P = .009 (95% CI -5.46, -0.79)

Fig. 3 Pain reduction (A), time course of pain (B), and oxycodone consumption (C) in a study of the effect of open medication in patients receiving a total knee replacement

our hypotheses. Moreover, the course of oxycodone consumption significantly differed between groups beginning on the third day after surgery. In particular, APP+DOC and DOC consumed approximately 20% less oxycodone than the other two groups. Additionally, satisfaction with treatment expectations and perceived treatment success differed between APP+DOC and TAU. These outcomes support the idea that digital and personal interactions work in a synergistic manner [10, 31].

There are several explanations for the outcomes of the study. By implementing different strategies to administer analgesics, we may have enhanced positive treatment expectations. This is important because treatment expectations strongly influence treatment outcomes [11, 32–37]. Previous research has demonstrated that the placebo effect of analgesics is up to 50% [38]. To build upon positive treatment expectations, we involved the patients in their perioperative treatment. The patients received information from their physician and the app; they were provided written and visual information about their medication via the app and were asked to confirm their medication intake. Confirmation of medication intake facilitated the prognostic curve and the visualization of the drug's effects. The patients in DOC received the same information (without the app visualization) through their physician. Another explanation for the study outcomes may be the reduction in uncertainty [39]. The app may have conveyed a sense of certainty by providing information about medication intake times, information about analgesics, and a predictive curve to visualize the effects of the analgesics. Uncertainty may also have been reduced in the groups that were supported by patient-oriented doctor rounds. During these augmented physician rounds, the patients were asked to express their concerns and ask questions. The physician built a trust-based relationship with the patients and clarified any uncertainties. Additionally, the physician could modify expectations and directly respond to concerns (e.g., by changing the dose of analgesics). The results are consistent with other studies showing that additional face-to-face physician contact leads to more positive outcomes [40].

The patients in this study were on average 68 years old. Some patients who would have otherwise been eligible could not be included in the study due to age-related cognitive impairment. However, the included patients represent a typical sample of patients who undergo TKR. Despite the advanced age of the patients, utilization of the app was not problematic.

Digital tools developed to help manage acute postoperative pain are numerous [41], although empirical evaluations of their effects are lacking. We showed that digital tools are feasible and effective to improve the treatment

of postoperative pain. Furthermore, we demonstrated that open medication, which is a well-investigated approach in the exploitation of placebo effects [42, 43] that are inherent in every analgesic medication [44–49], was superior in an RCT involving patients with postoperative pain. Previous RCTs on open medication [34, 50, 51] investigated patient–clinician communication as a contextual factor and its additional impact on analgesic outcomes [38, 52–55]. To date, there has not been an RCT that has investigated the technical context of open medication. Hence, our approach reveals that open medication can be implemented via technical means to improve analgesic outcomes in experimental trials and clinical treatments.

Some limitations of the current study should be noted. First, oxycodone consumption was assessed only during hospitalization. Hence, no statement about the further course of oxycodone prescription and consumption can be made. A further limiting factor is that patient expectations were assessed only before they were assigned to their group. Therefore, it cannot be evaluated whether the knowledge of group allocation alone influenced treatment expectations. The interaction effect between treatment expectation, treatment satisfaction, and group assignment showed a trend towards with the post hoc tests revealing a significant difference between APP+DOC and TAU. This indicated that the groups differed in treatment satisfaction. The results on treatment satisfaction need to be substantiated in a study with a larger sample size. We assessed postoperative pain in average and did not differentiate between “pain at rest” and “pain during activity.” Due to the reason that patients remarked that their pain differed at rest and during activity, further studies should distinguish between “pain at rest” and “pain during activity.”

Our trial contributes to the current research on methods to reduce postoperative oxycodone consumption without increasing postoperative pain. Given the present opioid crisis, which is based on opioid misuse and addiction [2, 4], the prescription of oxycodone should be minimized without risking an increase in pain. This would not only be beneficial for patients but could also save medical and economic resources [56, 57]. At this time, the opioid crisis can be traced to the postoperative overprescription of opioids [7]. Therefore, a reduction in oxycodone intake in the first days after surgery would be of great benefit to patients and help to reduce the opioid crisis. However, the elimination of opioid use cannot easily be realized due to the lack of alternatives. There are no clear guidelines or methods for reducing postoperative opioid prescriptions without risking increased postoperative pain [9]. The results of this study could

support an innovative approach to optimal postoperative pain management.

Conclusions

In conclusion, this study reveals that patient-centered digital tools can support postoperative pain management and enhance postoperative outcomes, but they cannot replace the effects of augmented physician rounds. The best results were achieved by combining the use of a digital tool (specifically, the app developed for this study) that enhanced open medication and influenced medical treatment expectations with insightful care from the physician to reinforce treatment expectations, establish a relationship based on trust, and clarify uncertainties. The face-to-face, personal contact contributed to an interactive improvement in treatment outcomes and, by combining the strength of the digital tool and patient-oriented doctor contact, improved treatment.

Abbreviations

app: Application; APP+DOC: Application and doctor group; APP: Application group; DOC: Doctor group; LSD: Fisher's least significant difference test; DGP: German psychological society; ICD-10: International Classification of Diseases, Tenth Revision; NRS: Numeric rating scale; RCT: Randomized controlled clinical trial; rANOVA: Repeated measures analysis of variance; SETS: Stanford Expectations of Treatment Scale; TKR: Total knee replacement; TAU: Treatment as usual.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02638-0>.

Additional file 1: Doc S1. Outcome with Five Groups.

Additional file 2: Doc S2. Study Protocol (References: [58–70]).

Additional file 3: Doc S3. Statistical Analysis Plan (References: [58–70]).

Additional file 4: Doc S4. CONSORT Checklist.

Acknowledgements

We thank everyone who contributed their time and expertise. We especially thank all trial participants for their important and valuable contributions to this study.

Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript. RK and JS had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. *Concept and design:* RK, FK, and HF. *Data acquisition, analyses, or interpretation:* CR, FK, RK, and JS. *Manuscript drafting:* RK and JS. *Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* HF and CZ. *Statistical analysis:* JS. *Obtained funding:* RK and HF. *Administrative, technical, or material support:* CR, FK, and RK. *Supervision:* RK.

Funding

This research was supported by grants by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) FOR 1328/1, KI 1350/3-1, and KI 1350/3-2 to RK and FI; 156/33-1 to HF; SFB1158/B03 to HF; and Project-ID 422744262 - SFB TRR 289 to RK. The funder played no role in the study design, in the collection, analysis or interpretation of the data, in the writing of the paper or in the decision to submit the article for publication.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the local ethics committee of the ethical commission of the German Psychological Society (Deutsche Gesellschaft für Psychologie; DGPs) with the reference ID: RK_082013. All patients provided written consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Anesthesiology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. ²Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Schön Clinic Hamburg Eilbek, Hamburg, Germany. ³Institute of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany.

Received: 12 April 2022 Accepted: 3 October 2022

Published online: 05 December 2022

References

1. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. 2015;156(4):569–76.
2. Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ*. 2017;359:j4792.
3. Hirschfeld DJ. Trump Declares Opioid Crisis a 'Health Emergency' Requests no Funds The New York Times; 2017.
4. Hollmann MW, Rathmell JP, Lirk P. Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. *Lancet*. 2019;393(10180):1483–5.
5. Silva BM, Rodrigues JJ, de la Torre DI, Lopez-Coronado M, Saleem K. Mobile-health: A review of current state in 2015. *J Biomed Inform*. 2015;56:265–72.
6. Bhavnani SP, Narula J, Sengupta PP. Mobile technology and the digitization of healthcare. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1428–38.
7. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg*. 2017;152(6):e170504.
8. Hamnvik OR, Alford DP, Ryan CT, Hardesty IT, Drazen JM. NEJM Knowledge+ Pain Management and Opioids - A New Adaptive Learning Module. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1576–7.
9. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of Opioid Overdose. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2246–55.
10. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med*. 2020;382(6):554–61.
11. Benedetti F. Placebo analgesia. *Neurol Sci*. 2006;27(2):100–2.
12. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):679–84.
13. Hack TF, Degner LF, Parker PA, Team SC. The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psychooncology*. 2005;14(10):831–47.
14. Del Re AC, Fluckiger C, Horvath AO, Symonds D, Wampold BE. Therapist effects in the therapeutic alliance-outcome relationship: a restricted-maximum likelihood meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2012;32(7):642–9.
15. Epstein R, Street RL. Patient-centered communication in cancer care: promoting healing and reducing suffering. National Cancer Institute. Bethesda: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2007.

16. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(7):893–900.
17. World Health O. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
18. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):17–24.
19. Younger J, Gandhi V, Hubbard E, Mackey S. Development of the Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clin Trials.* 2012;9(6):767–76.
20. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149–60.
21. Booth NG, Strudwick G, McBride S, O'Connor S, Solano López AL. How the nursing profession should adapt for a digital future. *BMJ.* 2021;373:n1190.
22. Fairbrother P, Ure J, Hanley J, McCloughan L, Denvir M, Sheikh A, et al. Telemonitoring for chronic heart failure: the views of patients and health-care professionals - a qualitative study. *J Clin Nurs.* 2014;23(1-2):132–44.
23. Barello S, Triberti S, Graffigna G, Libreri C, Serino S, Hibbard J, et al. eHealth for Patient Engagement: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2015;6:2013.
24. Eaton L, Walsh C, Magnuson T, Schweitzer M, Lidor A, Nguyen H, et al. On-line bariatric surgery information session as effective as in-person information session. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(2):225–9.
25. Heikkinen K, Leino-Kilpi H, Vahlberg T, Salanterä S. Ambulatory orthopaedic surgery patients' symptoms with two different patient education methods. *Int J Orthop Trauma Nurs.* 2012;16(1):13–20.
26. Matthew DA. The use of a computer website prior to scheduled surgery (a pilot study): impact on patient information, acquisition, anxiety level, and overall satisfaction with anesthesia care. *AANA J.* 2005;73(1):29.
27. D'Haese PF, Pallavaram S, Li R, Remple MS, Kao C, Neimat JS, et al. Cranial-Vault and its CRAVE tools: a clinical computer assistance system for deep brain stimulation (DBS) therapy. *Med Image Anal.* 2012;16(3):744–53.
28. de Visser H, Watson MO, Salvado O, Passenger JD. Progress in virtual reality simulators for surgical training and certification. *Med J Aust.* 2011;194(4):S38–40.
29. Neuprez A, Neuprez AH, Kaux J-F, Kurth W, Daniel C, Thirion T, et al. Early Clinically Relevant Improvement in Quality of Life and Clinical Outcomes 1 Year Postsurgery in Patients with Knee and Hip Joint Arthroplasties. *Cartilage.* 2018;9(2):127–39.
30. Klimek M, Büchele G, Rehm M, Beyersmann J, Günther KP, Brenner H, et al. Long-term mortality of patients with osteoarthritis after joint replacement: Prognostic value of pre-and postoperative pain and function. *Athritis Care Res.* 2021;0(0):1–7. <https://doi.org/10.1002/acr.24808>.
31. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. *N Engl J Med.* 2015;373(1):8–9.
32. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain.* 2001;90(3):205–15.
33. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>.
34. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med.* 2014;6(218ra5).
35. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature.* 1984;312(5996):755–6.
36. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tolle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. *Eur J Pain.* 2014;18(1):67–75.
37. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):1–8.
38. Colloca L. The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:191–211.
39. Elsenbruch S, Kotsis V, Benson S, Rosenberger C, Reidick D, Schedlowski M, et al. Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: an fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. *Pain.* 2012;153(2):382–90.
40. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010;5(12):e15591.
41. Timmers T, Janssen L, Kool RB, Kremer JA. Educating Patients by Providing Timely Information Using Smartphone and Tablet Apps: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020;22(4):e17342.
42. Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H. Placebo analgesia: clinical applications. *Pain.* 2014;155(6):1055–8.
43. Colloca L, Jonas WB, Killen J, Miller FG, Shurtleff D. Reevaluating the placebo effect in medical practice. *Z Psychol.* 2014;222(3):124–7.
44. Benedetti F. Placebo Effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford: Oxford University Press; 2014.
45. Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1572):1922–30.
46. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(3):191–204.
47. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth.* 2009;9(12):39–47.
48. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev.* 2015;67(3):697–730.
49. Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *JAMA.* 2017;317(20):2063–4.
50. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:565–90.
51. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain.* 2005;114(1-2):3–6.
52. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA.* 2012;307(6):567–8.
53. Colloca L. How do placebo effects and patient-clinician relationships influence behaviors and clinical outcomes? *Pain Rep.* 2019;4(3):e758.
54. Ashton-James CE, Forouzanfar T, Costa D. The contribution of patients' presurgery perceptions of surgeon attributes to the experience of trust and pain during third molar surgery. *Pain Rep.* 2019;4(3):e754.
55. Henry SG, Matthias MS. Patient-Clinician Communication About Pain: A Conceptual Model and Narrative Review. *Pain Med.* 2018;19(1):2154–65.
56. Volkow ND, Collins FS. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):391–4.
57. White AG, Birnbaum HG, Mareva MN, Daher M, Vallow S, Schein J, et al. Direct costs of opioid abuse in an insured population in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2005;11(6):469–79.
58. Wolford ML, Palso K, Bercovitz A. Hospitalization for total hip replacement among inpatients aged 45 and over: United States, 2000-2010: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2015.
59. Arthrose K-I-R. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2013.
60. Darley JM, Fazio RH. Expectancy confirmation processes arising in the social interaction sequence. *Am Psychol.* 1980;35(10):867–81.
61. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain.* 1992;50(2):133–49.
62. Klinger R, Krug F, Goßmann M, Damzog U, Dahme B, Bruch H-P. Das perioperative Schmerz- und Befindlichkeitsinventar: Ein Fragebogen zur Erfassung der perioperativen Lebensqualität. *Der Schmerz.* 1999;13:86.
63. Flor H, Rudy TE, Birbaumer N, Streit B, Schugens MM. The applicability of the West Haven-Yale multidimensional pain inventory in German-speaking countries. Data on the reliability and validity of the MPI-D. *Schmerz.* 1990;4(2):82–7.
64. Lowe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010;122(1-2):86–95.
65. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(4):779–81.
66. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–91.

67. Beswick AD, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000435.
68. Kim SS, Kaplowitz S, Johnston MV. The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance. *Eval Health Prof*. 2004;27(3):237–51.
69. Sim I. Mobile Devices and Health. *N Engl J Med*. 2019;381(10):956–68.
70. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*. Berlin: Springer-Verlag; 2011.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



9.7 Artikel 5

Stuhldreier, J., Klinger, R. (2021). Development and Validation of the Pain and State of Health Inventory (PHI): Application for the Perioperative Setting. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1965. doi: 10.3390/jcm10091965



Article

Development and Validation of the Pain and State of Health Inventory (PHI): Application for the Perioperative Setting

Julia Stuhldreier * and Regine Klinger

Center for Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20251 Hamburg, Germany; r.klinger@uke.de

* Correspondence: j.stuhldreier@uke.de

Abstract: Currently, general measurements and evaluations of the quality of recovery are difficult because no adequate measuring tools are available. Therefore, there is an urgent need for a universal tool that assesses patient-relevant criteria—postoperative pain, state of health, and somatic parameters. For this purpose, a pain and state of health inventory (PHI, Schmerz- und Befindlichkeitsinventar (SBI) in German) has been developed. In this study, we describe its development and validation. The development phase was led by an expert panel and was divided into three subphases: determining the conceptual structure, testing the first editions, and adjusting the inventory for a finalized edition. For the purpose of validation, the PHI was filled in by 132 patients who have undergone total knee replacement and was analyzed using principal component analysis. Construct validity was tested by correlating the items with validated questionnaires. The results showed that the inventory can test pain, state of health, and somatic parameters with great construct validity. Furthermore, the inventory is accepted by patients, map changes, and supports to initiate adequate treatment. In conclusion, the PHI is a universal tool that can be used to assess the quality of recovery in the perioperative setting and allow immediate intervention.



Citation: Stuhldreier, J.; Klinger, R. Development and Validation of the Pain and State of Health Inventory (PHI): Application for the Perioperative Setting. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1965. <https://doi.org/10.3390/jcm10091965>

Academic Editor: Winfried Meissner

Received: 11 March 2021
Accepted: 27 April 2021
Published: 3 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: PHI; SBI; pain; perioperative setting; questionnaire; inventory; acute pain; postoperative pain; quality of recovery; pain treatment

1. Introduction

Evaluating the quality of recovery in the perioperative setting is considered very important to ensure the best possible treatment for patients. Therefore, many studies have focused on the quality of recovery [1,2]. However, the criteria for such quality are not overall the same because they can be defined and assessed in various ways [3,4]. Depending on the underlying criteria, different questions related to recovery can be answered. However, even with the same criteria, the answers usually differ depending on the response options and respondents. In addition, opinions of the persons involved in the surgery and recovery process might also vary regarding the outcome quality of the same treatment [5]. Traditional measures for assessing treatment outcomes usually include morbidity and mortality [6]. In addition, common tools which are used to assess the quality of recovery (e.g., QoR-15 [7]) focus on the frequency of conditions (e.g., feeling of general well-being) but do not explore the intensity. Newer measures should go beyond frequency measures and should include the intensity of outcomes that are especially important to the patients, and should provide the possibility to also include the perspective of the treatment team [2,6].

Generally, evaluating the quality of recovery is important not only because it has a direct impact on the immediate treatment quality, but also because it prevents negative long-term effects, such as chronic pain or morbidity. Postoperative pain is a relevant marker of postoperative healing, and severe postoperative pain is a risk factor for the development of chronic pain [8,9]. It should be noted that the quality of recovery is associated with economic consequences, which are often assessed using cost–benefit analyses [10]. Therefore, all involved stakeholders should be interested in a high quality of recovery. To prevent

the persistence of postoperative pain and assess the treatment quality and improve it, it is necessary to develop, both internationally and nationwide, guidelines for evaluating the quality of recovery. Such a need and demand for guidelines for quality assurance and effectiveness measurement is partly based on the approach of evidence-based medicine (EBM) [11]. Generally, EBM emphasizes the relevance of improving medical treatment based on scientific evidence and emphasizes shared decision-making. Patients should be able to communicate their needs and judgments, which should be further included in outcome measures pertaining to the quality of recovery. Hence, the criteria for the quality of recovery should include outcome measures relevant for the patient and should be representative of the whole perioperative setting [12]. Thus, quality measurement can be viewed as quality of care in the perioperative setting and should include and be centered around the patients' needs [13,14].

The relevant outcomes for patients are pain [2,15], state of health [16], and somatic parameters [5,15]. Although pain is considered one of the most severe problems in surgical practice and 30–80% [17–19] of patients experience severe postoperative pain, postoperative pain diagnosis and pain therapy are rarely performed [20,21]. Early and effective acute pain treatment leads to a better general state of health and faster mobilization and, therefore, decreased vulnerability to thrombosis and pneumonia [22]. Hence, early acute pain treatment is a requirement for a fast recovery and reduces the postoperative risk for morbidity and mortality [23]. Generally, acute pain is a risk factor for chronic pain, which is considered a serious global wide-ranging interdisciplinary problem and can only be ameliorated if pain experiences and emotional states are paid more attention [24]. The relationship between pain experiences and emotional states, such as depression and anxiety, is particularly evident in chronic pain [25,26]. However, the emotional state is also relevant in acute pain [27], especially in acute postoperative pain [28–32]. On the one hand, pain and depression are considered risk factors for acute pain because depression and anxiety lead to an increased perception of pain. On the other hand, a prolonged duration of acute pain can lead to increased mood dysregulation [27]. Thus, the relationship between the state of health, including the emotional state, and pain experiences goes beyond simple cause and effect [33].

One reason for the inadequate postoperative pain treatment is that no suitable tool is currently available to perform an appropriate pain diagnosis and assess the state of health within the perioperative setting [4]. Although numerous tools are available for assessing either depression, anxiety, or pain, none of them combines relevant features and takes the specific perioperative setting into account. If relevant outcomes are to be assessed within the perioperative setting, then so far it is necessary to apply a comprehensive battery of questionnaires focusing on the emotional state and additional questionnaires focusing on pain. However, the use of such a large number of questionnaires usually leads to displeasure for the patients, which can limit the informative value of the provided answers. Therefore, to determine whether the quality of recovery is sufficient, it is important to have a universal tool that can help compare and improve the quality of recovery for surgical procedures. For this purpose, a pain and state of health inventory (PHI, also called Schmerz- und Befindlichkeitsinventar (SBI) in German) was developed by Regine Klinger and Florian Krug [34]. This tool was designed as a universal tool for clinical standard diagnoses in the perioperative setting and includes guidelines from EBM. Using this PHI allows the assessment of surgery-relevant outcomes in the perioperative setting with only one measurement tool.

The aim of this study is to demonstrate the development of the PHI and validate it as a general tool designed for the perioperative setting. In this context, in this study, we investigated whether the PHI is widely accepted, easy to understand, sensitive to changes within the perioperative setting, and of general use in everyday clinical practice.

2. Materials and Methods

In this study, we focus on the development and validation of the PHI. The first part of this article describes the development of the PHI, and the second part describes the validation of its finalized edition.

2.1. Development Process

The development process of the PHI consisted of three main steps: (i) determining the conceptual structure formulating corresponding items, (ii) testing the first editions, and (iii) adjusting the inventory for a finalized edition. Both the conceptual structure and items were designed by experts in the perioperative setting and were validated with external criteria. The consulted experts were specialists in orthopedics and trauma surgery, and specialists in psychological pain psychotherapy, both with several years of experience in operative and postoperative management. The strategy to base the items on expert rating was chosen to facilitate a discussion about the included items and to adjust the inventory based on patients' suggestions and recommendations. The items are arranged into different subgroups: pain, state of health (including emotional states), and somatic parameters. To cover the whole perioperative setting, the PHI consists of an entry version, which is filled out preoperatively, and a progress version, which is filled out postoperatively. Hence, the version of the inventory indicates the occasion the patient receives the inventory. However, all patients always receive both versions.

2.1.1. Conceptual Structure

The conceptual structure consists of different subsections: pain, state of health (including emotional states), and somatic parameters.

2.1.2. Pre- and Postoperative Pain

For pre- and postoperative pain, the specification of pain perception, including intensity, location, duration, and frequency, is considered to be particularly relevant [35]. For this purpose, items covering corresponding specifications were formulated with an expert panel. The applied research tools were selected based on commonly applied tools in practice, so that they are simple and fast for the patients to fill out and easy for health care practitioners to interpret. The most prominent validated tools to assess pain intensity are the Numeric Rating Scale (NRS), the Visual Analogue Scale (VAS), the Verbal Rating Scale (VRS), and the Faces Pain Rating Scale (FPS) [36,37]. However, usually, the NRS have more validity than the other pain intensity measure tools [36,38]. Hence, to assess the intensity of pain, the Numeric Rating Scale (NRS) was applied [36,39,40]. Pain frequency was assessed by applying answer options that are usually applied in clinical practice [41]. To assess the location of pain, the most prominent tools are pain drawings or a default list of painful areas. The downside of pain drawings is that the interpretation can be challenging. If not given exact specification, patients complete pain drawings differently [42,43]. To facilitate the interpretation, an unambiguous default category system of painful areas was developed [44]. To assess pain duration, the patients were asked to report the number of days, months and/or years they have experienced pain [45].

2.1.3. State of Health

To assess the state of health (including emotional states), relevant items were formulated with the expert panel by considering commonly used tools. Generally, most questionnaires pertaining to the postoperative emotional state deal with anxiety and depression [46]. Measurement tools assessing multidimensional emotional states are usually designed to detect psychopathological cases. On the basis of a mood-related questionnaire, mood adjectives were formulated with answer options scored on an 11-point NRS.

2.1.4. Somatic Parameters

Somatic parameters are an important aspect for postoperative recovery for different surgeries [47–50]. Hence, diet [51,52] and mobility [23] are considered to be particularly important for recovery and have, therefore, been added to the item pool. The items should describe the extent to which a patient has exercised and the status of their nutrition. The items included were twofold: (i) patients were asked about the diet they received on a particular day and their desired diet, and (ii) patients were asked about their current level of exercise and their desired level of exercise.

2.1.5. Application of the Inventory

To capture changes in the perioperative setting, it was planned to design an inventory that would be used preoperatively to record the patient's preoperative state, and also postoperatively to facilitate patient monitoring. The aim is to enable the application of the inventory based on requirements and needs of the hospital ward, so that the inventory could be applied daily postoperatively or on certain days postoperatively.

2.1.6. Preliminary Studies to Test the First Editions

To validate the corresponding items, the PHI was supplemented with the Pain Perception Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, German Version [53], Sensitivity Scale [54], List of Adjectives [55], and Profile of Mood States [56]. The first edition of the inventory was tested on 28 patients (17 female, 11 male) who have undergone surgery at the German University Medical Center Lübeck. It was observed that the length of the questionnaire battery was not very well accepted, in addition to great variations in responsiveness between the items. The questionnaire was handed out with questions regarding changes and concerns by the patients. To encourage patients to raise concerns and comments, patients were asked in a personal interview postoperatively about the individual items and the items they would have liked to be additionally included. The questionnaires applied for validation were rated by the patients as too long, difficult to understand, and suggestive. However, the first test of the PHI revealed that the items from the PHI itself were mostly widely accepted, and patients who have undergone surgery confirmed that the items covered the areas that they regarded as important for their recovery process. The PHI was adjusted based on the raised concerns and recommendation of the patients; due to the reason that length was a primary concern, the list of emotional states in the form of adjectives was shortened from sixteen to ten adjectives in total. Furthermore, the rating system was equal to the Profile of Mood States 7-scale Likert scale. This scale was changed to an NRS 0–10 to have an equal rating scheme throughout the inventory to simplify answering the different items. Additionally, an assessment tool for external assessment (physicians, nurses, and physiotherapists) was implemented to compare the patients' perspective with external observations and help rate the perioperative progress.

The second edition was again tested at the German University Medical Center Lübeck on 111 patients (47 female, 64 male) who have undergone surgery. Special attention was again paid to truly include the patients' perspectives. Therefore, patients were encouraged to suggest relevant items and raise concerns or write comments. As in the first edition, patients received additional questions to raise concerns and were asked in a personal interview about the individual items and if they missed relevant items. The results showed that the patients were content with the included subsections and items. They confirmed that their recovery criteria were covered in the PHI. On the basis of the comments made by the patients and the results obtained from the external observation, the PHI was adjusted and finalized, followed by a further validation step (see Section 2.2). One greater change was that, based on expert opinion, a new subscale called "general condition" was added to the inventory, whose scale was derived from Clinical Global Impression [57]. This scale enables comparing between the self-perception of the state of health and the perception of others. Furthermore, the adjectives were further reduced to seven adjectives, which are asked pre- and postoperatively in the next edition of the inventory. The questions for

mobility and diet were not very well understood, which led to a change in the wording of the items.

2.1.7. Finalized PHI

Based on the results from the second preliminary study, a finalized version was created. The items of the finalized inventory were structured as follows (Figure 1). The inventory was divided into an entry and a progress version. The entry version was handed out preoperatively, and the progress version was handed out postoperatively. Items were grouped together into three subsections (pain, emotional states, and general state of health) for the entry version and into four subsections (pain, emotional states, general state of health, and somatic parameters) for the progress version. The pain subsection started with a filtering question, asking whether the patients are currently experiencing any pain. If the patient’s response was negative, they were redirected to the emotional state subsection. However, if their response was positive (i.e., they are currently in pain), they were asked for the location, intensity, duration, and frequency of pain and asked whether this pain is related to the upcoming surgery. In the emotional state subsection, the patients were asked how sad, anxious, tired, numb/dizzy, weak, or irritated they are and how their overall mood is. In the general state of health subsection, the patients stated their general health using the provided answer categories. In the progress version, the patients were only asked about the intensity of pain and whether this pain is related to the surgery. The items of the emotional state and general state of health in the progress version were identical to those in the entry version. The progress version included items pertaining to somatic parameters, in which the patients were asked about their diet and mobility and whether they could have moved/dieted more or less (Supplementary File).

Finalized PHI item structure





	<i>Preoperative</i>	<i>Postoperative</i>	<i>External observation</i>
 Pain	<ul style="list-style-type: none"> • Current pain • Area of pain • Intensity of pain • Duration of pain • Frequency of pain • Pain related to upcoming surgery 	<ul style="list-style-type: none"> • Current pain • Area of pain • Intensity of pain • Pain related to upcoming surgery 	<ul style="list-style-type: none"> • Pain intensity • Pain medication
 Emotional States	<ul style="list-style-type: none"> • Sad • Anxious • Tired • Numb • Weak • Irritated • Overall Mood 	<ul style="list-style-type: none"> • Sad • Anxious • Tired • Numb • Weak • Irritated • Overall Mood 	<ul style="list-style-type: none"> • Mood
 State of health	<ul style="list-style-type: none"> • General state of health 	<ul style="list-style-type: none"> • General state of health 	<ul style="list-style-type: none"> • General state of health • Surgical wound
 Somatic parameters		<ul style="list-style-type: none"> • Diet • Mobility 	<ul style="list-style-type: none"> • Diet • Mobility • Improvement in physical therapy • Physical parameters based on the type of surgery

Figure 1. The item structure of the pain and state of health inventory (PHI).

2.2. Validation

To validate the PHI, it was tested at the Schoen Clinic Hamburg Eilbek, a German hospital clinic.

2.2.1. Participants

Subjects were considered eligible for participation if they were 18 years of age or older and if they had undergone total knee replacement (TKR) as a result of knee osteoarthritis. Those who were cognitively impaired, had insufficient command of the German language, suffered from any mental disorders (according to ICD-10) which require psychiatric medication, consumed any consciousness-impairing substances (e.g., psychoactive drugs, including illegal ones), or suffered from any pain requiring special causative medical treatment (e.g., cancer-related pain) were excluded. However, due to the circumstance that depression and pain are co-prevalent and the population should not be unnecessarily limited, patients with the diagnosis F45.41 (chronic pain disorder with somatic and psychological factors) were not excluded. All patients participated voluntarily and provided written consent.

2.2.2. Study Design and Materials

For recruitment, the patients were first screened for eligibility and then received comprehensive information about the study objectives. Those who agreed to participate and provided written consent were asked to fill in a battery of questionnaires. The first part (entry version) of the PHI was handed to the participants one day prior to the surgery, and the second part (progress version) was handed to them five days after the surgery. All the participants were asked to report their age, gender, marital status, and employment status. For the purpose of validation, von Korff et al.'s questionnaire for grading the severity of pain [58] was assessed. Furthermore, the questionnaire for the assessment of pain-related obstructive self-instructions (FSS) [59], which includes items concerning catastrophizing thoughts (i.e., "I can't stand the pain anymore" or "When will it be worse again?") which are rated from (0 = I almost never think this to 5 = I almost always think this), was assessed. The FSS consists of the subscale, negative self-instructions and relates to thoughts and self-talk concerning pain. In addition, the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) [60] and an external evaluation by the hospital staff were included. The whole questionnaire battery took approximately ten minutes in total and two minutes for the PHI to be completed. After patients completed the postoperative version, they were asked for comments concerning changes in the inventory. All patients received the same postoperative treatment as usual, which consisted of medication based on pre-existing conditions, physiotherapy, and daily medical visits.

2.2.3. Statistical Analyses

First, representativeness regarding demographic characteristics of the sample was determined. Second, acceptance was assessed by evaluating the answering behavior and examining the missing values. Third, the distribution of values was analyzed using descriptive statistics. Next, sensitivity to changes was analyzed using univariate analyses of variance (ANOVAs) for continuous variables and chi-square test for categorical variables. Validity was analyzed using Pearson's correlation, and the dimension of emotional state was evaluated using principal component analysis (PCA). For the PCA, Varimax rotation and Kaiser normalization were applied. Missing data were deleted list-wise to avoid data distortions. Extraction and retention of factors were based on a scree plot and an eigenvalue greater than 1.0 [61,62]. The threshold for the Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) measure of sampling adequacy was taken as 0.6 [63,64]. To assess the internal reliability of the inventory, Cronbach's α coefficient values were assessed [65]. To enhance the strength of the factors, only items with a factor loading of at least 0.40 were applied. As an indicator of internal consistency, Cronbach's α was computed [65]. To assess the items' sensitivity to changes, ANOVAs were performed. Furthermore, the distribution of scores and the application of each item of the PHI were described.

All analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The significance level for all tests was set at $\alpha = 0.05$ (two-tailed). For correlations, cutoff values were applied to indicate the strength and direction of

correlation. Correlations were interpreted using Cohen's benchmark and categorized as small ($|r| = 0.10$), medium ($|r| = 0.30$), or large ($|r| = 0.50$) [66]. For ANOVAs, partial η^2 was calculated as an indicator of the effect size. The cutoffs of partial η^2 values of 0.01, 0.06, and 0.14 were interpreted as small, medium, and large effects, respectively [66]. The applied cutoff values for Cronbach's α were graded as follows: acceptable (>0.70), good (>0.80), and excellent (>0.90) [65].

3. Results

3.1. Patient Characteristics

A total of 135 patients who have undergone TKR at the Center for Orthopedics and Trauma Surgery in Schoen Clinic Hamburg Eilbek, Germany, from October 2015 to March 2019, agreed to participate in this study. Among these, 132 filled in at least one version of the inventory and were, therefore, included in the analysis. These participants are considered representative of those who have undergone TKR from among the German population in terms of age, gender, marital status, and employment status (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics and baseline characteristics related to age, gender, marital status, and employment status.

Item	Sample ($n = 132$)
Mean age, years (SD)	68 (9.4)
Male/female	58/74
Marital status	
Single	10
Married	88
Widowed	18
Divorced	11
Serious relationship	3
Living separately	1
Missing	1
Employment	
Incapacitated to work	7
Unemployed	4
Employed	32
Retired due to illness	10
Retired due to age	75

3.2. Acceptance of the Inventory

Overall, the results showed that the inventory was widely well accepted. Not many patients made use of the possibility to comment on the inventory, but declared that they felt well represented. Preoperatively, 91% of the patients responded to the item regarding prominent pain. Moreover, all of those who indicated that they are experiencing pain indicated the painful area preoperatively, and 93% provided information about the painful area postoperatively. Overall, 91% of the patients provided information about the painful area, and 90–92% responded to items pertaining to the emotional state. Information regarding the general state of health was provided by 92% of the patients preoperatively and 94% postoperatively. Furthermore, postoperatively, the patients were asked about their somatic parameters, including their diets and mobility, and whether they were satisfied with them. In total, 86% of the patients responded to items pertaining to somatic parameters, and 87% indicated whether they were satisfied with the diet they received or whether they would have tolerated more or less. In addition, 94% of the patients provided information regarding their mobility, and 93% indicated whether they were satisfied with their amount of mobility or whether they could have moved more or less.

3.3. Pain

3.3.1. Painful Areas

In total, 72 patients (55%) stated that they had no other pain besides the preoperative knee pain, whereas 22 patients (17%) pointed out more than one painful area preoperatively besides knee pain. Postoperatively, 87 patients (66%) denied additional pain, 25 patients (19%) reported one additional painful area, and 11 patients (8%) reported several additional painful areas. As all the patients indicated that they were experiencing knee pain related to the upcoming surgery, the additional painful areas were further analyzed. In total, 36 patients (32%) experienced pain in one additional area pre- and postoperatively, 17 patients (15%) experienced additional pain preoperatively but not postoperatively, seven patients (6%) experienced no additional pain preoperatively but some pain postoperatively, and 51 patients (46%) experienced no additional pain either pre- or postoperatively.

Patients who reported additional pain besides knee pain preoperatively were more than those who reported the same postoperatively: $\chi^2(1) = 36.41, p < 0.001, \phi = 0.57$. Both pre- and postoperatively, the most prominent painful areas besides the knee were the back, shoulders, arms, and legs. In total, 27 patients experienced back pain preoperatively and 15 patients experienced the same pain postoperatively. Moreover, 19 patients experienced shoulder and arm pain preoperatively and 10 patients experienced the same pain postoperatively. Finally, 18 patients experienced leg pain preoperatively and 10 patients experienced the same pain postoperatively.

3.3.2. Pain Intensity, Frequency, and Duration

The median of the average preoperative knee pain score was found to be NRS = 4 (interquartile range = IQR = 3–5), whereas the maximum pain was NRS = 8 (IQR = 8–9). The median average postoperative score was found to be NRS = 1.97 (IQR = 2–3). All patients reported experiencing knee pain several times a day. In total, 74% of them stated that they have been experiencing knee pain several times a day for more than a year, 15% have been experiencing knee pain for more than 6 months, 8% have been experiencing knee pain for 3–6 months, and only 1% has been experiencing knee pain for less than 3 months.

3.4. Factor Loading Pre- and Postoperatively for Emotional States

The PCA revealed particular factor loadings, and the KMO measure of sampling adequacy was found to be 0.81, representing a relatively favorable factor analysis. Moreover, Bartlett's test of sphericity was found to be significant ($p < 0.001$), indicating that the correlations between items were sufficiently large to perform a PCA. Only factors with eigenvalues of ≥ 1.0 were considered [62,67]. Examination of the Kaiser criteria and scree plot resulted in an empirical justification for retaining two factors with eigenvalues exceeding 1.0, accounting for 60% of the total variance. Among the factor solutions, the Varimax-rotated two-factor solution yielded the most interpretable solution, and all items loaded highly on only one of the two factors (Table 2). All the data obtained preoperatively loaded on one factor, and all the data obtained postoperatively loaded on another factor. Hence, the results showed that "emotional states preoperatively" loaded on a different factor than that of "emotional states postoperatively." To perform a reliability analysis, Cronbach's α was calculated to assess the internal consistency of the "emotional state pre- and postoperatively" subscale, which consists of 14 items. The internal consistency of the inventory was found to be excellent, with a Cronbach α of 0.90 for "emotional state pre- and postoperatively."

3.5. Sensitivity to Changes

The sensitivity to changes was calculated for pain, emotional states and general state of health (Table 3). The pain ratings differed significantly pre- and postoperatively with great effect sizes. For the emotional states, the results showed that the emotional states "sad," "anxious," and "irritated" as well as the "general mood" differed significantly pre- and postoperatively with large effect sizes. The patients were found to be significantly more

sad, anxious, irritated, and generally less content preoperatively. However, the emotional states “tired” and “weak” did not differ significantly pre- and postoperatively. Finally, general state of health differs significantly. Preoperatively, the patients indicated that their mood was rather good to moderate, whereas after the surgery, they reported an improved state of health that they referred to as good.

Table 2. Varimax-rotated component matrix for the factor loading of emotional states.

Item	Component	
	1	2
Postoperatively		
General mood	0.862	
Sad	0.798	
Anxious	0.779	
Weak	0.733	
Irritated	0.720	
Numb/dizzy	0.684	
Tired	0.672	
Preoperatively		
General mood		0.840
Weak		0.811
Tired		0.758
Numb/dizzy		0.711
Sad		0.697
Anxious		0.664
Irritated		0.654

Table 3. Pre- and postoperative indicators for sensitivity to changes in emotional states.

Item	F	p	Partial η^2	Mean _{Pre} (SD)	Mean _{Post} (SD)
Pain					
Pain	42.33	<0.001	0.28	3.95 (2.58)	2.09 (1.91)
Emotional state					
Sad	29.03	<0.001	0.21	2.00 (2.25)	1.01 (1.47)
Anxious	50.45	<0.001	0.32	2.23 (2.43)	0.71 (1.20)
Tired	1.10	0.30	0.01	2.30 (2.12)	2.16 (2.03)
Weak	0.97	0.33	0.01	1.95 (2.24)	1.74 (1.94)
Irritated	21.18	<0.001	0.17	1.50 (1.85)	0.67 (1.20)
General mood	42.17	<0.001	0.17	2.05 (2.00)	1.16 (1.51)
State of health					
State of health	20.22	<0.001	0.15	2.11 (1.04)	1.61 (0.94)

3.6. Internal Validity

3.6.1. Pain

The item pertaining to pain was found to correlate significantly with that in von Korff et al.’s questionnaire ($r = 0.34, p < 0.001$).

3.6.2. Emotional State

The emotional state was found to correlate significantly with pain-related obstructive self-instructions derived from FSS (see Study Design and Materials). In particular, obstructive self-instructions (e.g., “I can’t stand the pain anymore”) were found to exhibit moderately to strongly significant correlations preoperatively with feelings of sadness ($r = 0.48$, $p < 0.001$), anxiety ($r = 0.37$, $p < 0.001$), tiredness ($r = 0.43$, $p < 0.001$), numbness/dizziness ($r = 0.43$, $p < 0.001$), weakness ($r = 0.53$, $p < 0.001$), and irritation ($r = 0.31$, $p < 0.001$), as well as the general mood ($r = 0.28$, $p < 0.001$). Similarly, obstructive self-instructions were found to exhibit moderately to strongly significant correlations postoperatively with feelings of sadness ($r = 0.41$, $p < 0.001$), anxiety ($r = 0.46$, $p < 0.001$), tiredness ($r = 0.33$, $p = 0.001$), numbness/dizziness ($r = 0.27$, $p = 0.005$), weakness ($r = 0.45$, $p < 0.001$), and irritation ($r = 0.48$, $p < 0.001$). Moreover, “sad” was found to correlate with depression from PHQ-4 preoperatively ($r = 0.58$, $p < 0.001$) and postoperatively ($r = 0.55$, $p < 0.001$), whereas “anxious” was found to correlate with general anxiety from PHQ-4 preoperatively ($r = 0.51$, $p < 0.001$) and postoperatively ($r = 0.63$, $p < 0.001$).

3.6.3. General State

The general state of health was found to correlate significantly with the observer rating ($r = 0.32$, $p < 0.001$) of health, and the form of exercise was found to correlate significantly with the observer rating ($r = 0.22$, $p = 0.02$) of exercise.

3.6.4. Somatic Parameters

In total, 73% of the participants considered the diet that they consumed to be a light to normal diet. A total of 1% stated that they received no food, 5% reported receiving a limited amount of water or tea, 7% reported receiving an unlimited amount of tea, 7% reported receiving soup or yoghurt, 1% reported receiving mashed food, and 7% did not provide an answer. Moreover, 18% of the patients stated that they would have tolerated more or other food, 65% were content with their diet, 5% stated that they did not tolerate the food provided, and 11% did not reply to the question.

In total, 73% of the patients were able to move freely without any help. A total of 1% stated that the only form of physical exercise was physiotherapy at the bedside, 3% reported requiring help to walk to the bathroom, 4% reported being able to walk to the bathroom without help, 8% reported being able to move with the help of the hospital staff, 5% reported being able to move with help from other people, and 8% did not reply to the question. Moreover, 17% reported being confident that they would have tolerated more exercise, 72% were content with their level of exercise, and 3% reported being overstrained with their level of exercise.

4. Discussion

In this article, we described the development and validation of the PHI, a tool that helps assess the quality of recovery in the perioperative setting. It is highly relevant to increase the quality of recovery in the perioperative setting because the management of postoperative pain is still inadequate [20]. To assess the quality of recovery, this developed tool focuses on the quality criteria that are considered the most important for the patients: pain, general state of health (including emotional states), and somatic parameters (mobility, nourishment). Moreover, it covers the whole perioperative setting by focusing on patient-relevant criteria and also enables a regular comparison. It also assesses the outcome measures of the patients themselves and provides a method for external assessment so that the outcome measures can be evaluated from different perspectives.

When applied regularly, this tool could potentially assist in directing adequate postoperative support to manage pain. This is because to improve postoperative pain management, it is necessary to overcome the causes of inadequate management of acute pain [68]. One cause is that because pain is a multidimensional phenomenon [69,70], to manage postoperative pain effectively an interdisciplinary (e.g., pain therapists, surgeons, pain

psychologists) [71] approach is important. However, the organization and the exploration of necessary support can be challenging. With this tool, the treating team can more easily assess which profession is needed and request further and necessary support to manage postoperative pain effectively. Hence, the PHI could overcome this obstacle because it includes different dimensions of pain management. For example, the pain scales would especially be relevant for pain therapists, the emotional states for psychologists, the mobility question for physiotherapists, and the nutrition items for dietitians. Thus, in general, the PHI is considered a valuable tool because adequate assessments and evaluations are the only means for an interdisciplinary postoperative treatment that not only has a direct effect on the immediate treatment outcome but also decreases the possibility of negative long-term effects.

The frequency of the application of the PHI depends on clinical need and purpose. In general, daily or near-daily use would be helpful to assess the clinical progression of treatment and healing. Therefore, if it is reasonable, daily or almost daily application of the PHI is recommended. Due to the reason that the inventory can be filled in within two minutes, it might be more time efficient to apply this tool instead of conducting a personal interview containing the same content. The results obtained in this study show that patients who undergo TKR report less pain postoperatively than preoperatively (baseline assessment) and are also more emotionally stable. This is in line with previous research findings, which have indicated that an upcoming surgery entails psychological stress for patients preoperatively [72,73] but that this stress decreases postoperatively [74,75]. In this study, we were able to focus on emotional states and to include different aspects pertaining to the emotional state without requiring a large number of questionnaires. It is also possible to evaluate the emotional states of patients who have a tendency to have depression or anxiety but are not psychopathologically depressed or do not have an anxiety disorder.

4.1. Strengths of the Study

Besides its primary aim of developing an inventory for assessing patient-relevant outcomes to evaluate the quality of recovery, the present study provides an inventory that helps assess whether an additional intervention related to pain treatment, emotional support, or changes in mobilization or diet is necessary and should be introduced. This is considered highly relevant because of the known lack of adequate postoperative pain treatment [20]. The different subscales revealed favorable psychometric properties in terms of factor loadings, excellent Cronbach's α values, and other relevant measures. In general, it was found that the PHI is a potentially useful tool that can be applied in the perioperative setting to compare the quality of recovery between different health care providers and different types of surgery. Within the development phase, the patients' perspective was thoroughly included; in each development step, patients were encouraged to state their opinion and their statements were then included in the modification of the PHI. Hence, it can be concluded that this inventory truly includes aspects that are considered the most relevant for the patient within the perioperative setting. This inventory was tested to ensure that it is easy to understand by all patients, reflects the patients' personal perspectives, is well accepted, maps changes in the perioperative period, and is easy to apply in everyday clinical practice. Generally, the PHI is considered the first inventory that is particularly designed for the perioperative setting, and it allows the assessment of the quality of recovery and helps point out whether further immediate treatment is required. This may help prevent negative long-term consequences, such as chronic pain or decreased quality of life, which could have positive economic consequences.

4.2. Limitations of the Study

Given the chosen target group, the average age in this study was relatively high (68 years). The age is a limiting factor because the results cannot without further studies be generalized to all age groups. However, for the investigated patient group, the age is representative. Moreover, for the purpose of the final validation, only patients who

underwent TKR were considered, whereas for previous validation general surgery patients were considered. Furthermore, anesthesia-relevant effects are not included in the inventory, but might also be relevant for further treatment. One limitation of the inventory is that only the average pain is asked, but is not differentiated between pain at rest and pain at movement. Therefore, for a more detailed assessment, in the most recent edition of the inventory items concerning pain at rest and pain at movement were added.

4.3. Future Research Steps

To generalize the results to other types of surgery, the PHI should be implemented for different types of surgery and age groups and the results should be confirmed using confirmatory factor analysis. Including the results obtained with other types of surgery can help establish and accurately evaluate the differences between the types of surgery and quality standards. Another planned research step is to merge the PHI with a questionnaire which focuses primarily on negative clinical effects of the anesthesia (e.g., nausea, dyspnea). A study is currently ongoing on this instrument (Fischer, M., Zöllner, C. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04528537?term=quality+of+recovery&cond=quality+of+recovery&draw=2&rank=3>, accessed on 29 March 2021).

5. Conclusions

The PHI is a general tool that focuses on a detailed evaluation of pain and the state of health within the perioperative setting. It allows the assessment of the quality of recovery and helps guide immediate adequate interdisciplinary postoperative pain treatment. Therefore, it is recommended to apply the PHI in the perioperative setting because it is easy to understand, is well accepted, maps changes in the perioperative setting, and includes patient-relevant parameters.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10091965/s1>, The PHI.

Author Contributions: Conceptualization, R.K.; methodology, R.K.; validation, J.S.; formal analysis, J.S.; investigation, R.K. and J.S.; data curation, R.K. and J.S.; writing—original draft preparation, J.S.; writing—review and editing, R.K.; visualization, J.S.; supervision, R.K.; project administration, R.K.; funding acquisition, R.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the German Research Foundation (DFG), grant number FOR 1328/1, KI 1350/3-1, KI 1350/3-2, and SFB/TRR 289 Project No. 422744262.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Ethical Commission DGP (protocol code RK_082013 and date of approval 18 September 2013).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are available on request due to privacy and ethical restrictions.

Acknowledgments: We thank the physician Christian Roder, the nursing staff and the study participants for their important contribution.

Conflicts of Interest: The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wu, C.L.; Rowlingson, A.J.; Partin, A.W.; Kalish, M.A.; Courpas, G.E.; Walsh, P.C.; Fleisher, L.A. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg. Anesth. Pain Med.* **2005**, *30*, 516–522. [[CrossRef](#)]
2. Wu, C.L.; Richman, J.M. Postoperative pain and quality of recovery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **2004**, *17*, 455–460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Brook, R.H.; McGlynn, E.; Cleary, P.D. Quality of health care. Part 2: Measuring quality of care. *J. Head Trauma Rehabil.* **1997**, *12*, 101–102. [[CrossRef](#)]

4. Kluivers, K.B.; Riphagen, I.; Vierhout, M.E.; Brölmann, H.A.; De Vet, H.C. Systematic review on recovery specific quality-of-life instruments. *Surgery* **2008**, *143*, 206–215. [[CrossRef](#)]
5. Myles, P.S.; Hunt, J.O.; Nightingale, C.E.; Fletcher, H.; Beh, T.; Tanil, D.; Nagy, A.; Rubinstein, A.; Ponsford, J.L. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth. Analg.* **1999**, *88*, 83–90. [[PubMed](#)]
6. Wu, C.L.; Fleisher, L.A. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth. Analg.* **2000**, *91*, 1232–1242. [[PubMed](#)]
7. Myles, P.S. More than just morbidity and mortality—Quality of recovery and long-term functional recovery after surgery. *Anaesthesia* **2020**, *75* (Suppl. 1), e143–e150. [[CrossRef](#)]
8. Bisgaard, T.; Rosenberg, J.; Kehlet, H. From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: A prospective follow-up analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* **2005**, *40*, 1358–1364. [[CrossRef](#)]
9. Perkins, F.M.; Kehlet, H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery. *Anesthesiology* **2000**, *93*, 1123–1133. [[CrossRef](#)]
10. García-Miguel, F.; Serrano-Aguilar, P.; López-Bastida, J. Preoperative assessment. *Lancet* **2003**, *362*, 1749–1757. [[CrossRef](#)]
11. Djulbegovic, B.; Guyatt, G.H. Progress in evidence-based medicine: A quarter century on. *Lancet* **2017**, *390*, 415–423. [[CrossRef](#)]
12. Bowyer, A.J.; Royle, C.F. Postoperative recovery and outcomes—What are we measuring and for whom? *Anaesthesia* **2015**, *71*, 72–77. [[CrossRef](#)]
13. Institute of Medicine (IOM). *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*; National Academy Press: Washington, DC, USA, 2001.
14. Harrington, L. Quality measurement. In *Medical Quality Management: Theory and Practice*; Giardino, A.P., Riesenber, L.A., Varkey, P., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2021; pp. 33–51.
15. Gittell, J.H.; Fairfield, K.M.; Bierbaum, B.; Head, W.; Jackson, R.; Kelly, M.; Laskin, R.; Lipson, S.; Siliski, J.; Thornhill, T.; et al. Impact of relational coordination on quality of care, postoperative pain and functioning, and length of stay: A nine-hospital study of surgical patients. *Med. Care* **2000**, *38*, 807–819. [[CrossRef](#)]
16. Salmon, P.; Hall, G.M.; Peerbhoy, D.; Shenkin, A.; Parker, C. Recovery from hip and knee arthroplasty: Patients' perspective on pain, function, quality of life, and well-being up to 6 months postoperatively. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2001**, *82*, 360–366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Donovan, M.; Dillon, P.; McGuire, L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain* **1987**, *30*, 69–78. [[CrossRef](#)]
18. Marks, R.M.; Sachar, E.J. Undertreatment of Medical Inpatients with Narcotic Analgesics. *Surv. Anesthesiol.* **1973**, *17*, 515–516. [[CrossRef](#)]
19. Sommer, M.; De Rijke, J.M.; Van Kleef, M.; Kessels, A.G.H.; Peters, M.L.; Geurts, J.W.J.M.; Gramke, H.-F.; Marcus, M.A.E. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2008**, *25*, 267–274. [[CrossRef](#)]
20. Apfelbaum, J.L.; Chen, C.; Mehta, S.S.; Gan, A.T.J. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth. Analg.* **2003**, *97*, 534–540. [[CrossRef](#)]
21. Wu, C.L.; Raja, S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* **2011**, *377*, 2215–2225. [[CrossRef](#)]
22. Kehlet, H.; Wilmore, D.W. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Ann. Surg.* **2008**, *248*, 189–198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kehlet, H.; Wilmore, D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* **2002**, *183*, 630–641. [[CrossRef](#)]
24. Goldberg, D.S.; McGee, S.J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Heal.* **2011**, *11*, 770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Fishbain, D.A.; Cutler, R.; Rosomoff, H.L.; Rosomoff, R.S. Chronic Pain-Associated Depression: Antecedent or Consequence of Chronic Pain? A Review. *Clin. J. Pain* **1997**, *13*, 116–137. [[CrossRef](#)]
26. McWilliams, L.A.; Cox, B.J.; Enns, M.W. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An examination in a nationally representative sample. *Pain* **2003**, *106*, 127–133. [[CrossRef](#)]
27. Michaelides, A.; Zis, P. Depression, anxiety and acute pain: Links and management challenges. *Postgrad. Med.* **2019**, *131*, 438–444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bruce, J.; on behalf of the Recovery Study Group; Thornton, A.J.; Scott, N.W.; Marfizo, S.; Powell, R.; Johnston, M.; Wells, M.; Heys, S.D.; Thompson, A.M. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br. J. Cancer* **2012**, *107*, 937–946. [[CrossRef](#)]
29. Pinto, P.R.; McIntyre, T.; Almeida, A.; Araújo-Soares, V. The mediating role of pain catastrophizing in the relationship between presurgical anxiety and acute postsurgical pain after hysterectomy. *Pain* **2012**, *153*, 218–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Theunissen, M.; Peters, M.L.; Bruce, J.; Gramke, H.F.; Marcus, M.A. Preoperative anxiety and catastrophizing: A systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin. J. Pain* **2012**, *28*, 819–841. [[CrossRef](#)]
31. Khan, R.S.; Ahmed, K.; Blakeway, E.; Skapinakis, P.; Nihoyannopoulos, L.; Macleod, K.; Sevdalis, N.; Ashrafiyan, H.; Platt, M.; Darzi, A.; et al. Catastrophizing: A predictive factor for postoperative pain. *Am. J. Surg.* **2011**, *201*, 122–131. [[CrossRef](#)]
32. Sjöling, M.; Nordahl, G.; Olofsson, N.; Asplund, K. The impact of preoperative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. *Patient Educ. Couns.* **2003**, *51*, 169–176. [[CrossRef](#)]
33. Trivedi, M.H. The link between depression and physical symptoms. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2004**, *6* (Suppl. 1), 12.
34. Klinger, R.; Krug, F.; Goßmann, M.; Damzog, U.; Dahme, B.; Bruch, H.-P. Das perioperative schmerz- und befindlichkeitsinventar: Ein fragebogen zur erfassung der perioperativen lebensqualität. *Der. Schmerz.* **1999**, *13*, 86.

35. Chapman, C.R.; Casey, K.L.; Dubner, R.; Foley, K.M.; Gracely, R.H.; Reading, A.E. Pain measurement: An overview. *Pain* **1985**, *22*, 1–31. [[CrossRef](#)]
36. Thong, I.S.K.; Jensen, M.P.; Miró, J.; Tan, G. The validity of pain intensity measures: What do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand. J. Pain* **2018**, *18*, 99–107. [[CrossRef](#)]
37. Jensen, M.P.; Karoly, P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In *Handbook of Pain Assessment*, 3rd ed.; The Guilford Press: New York, NY, USA, 2011; pp. 19–44.
38. Hjermstad, M.J.; Fayers, P.M.; Haugen, D.F.; Caraceni, A.; Hanks, G.W.; Loge, J.H.; Fainsinger, R.; Aass, N.; Kaasa, S. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J. Pain Symptom Manag.* **2011**, *41*, 1073–1093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Karcioğlu, O.; Topacoglu, H.; Dikme, O.; Dikme, O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am. J. Emerg. Med.* **2018**, *36*, 707–714. [[CrossRef](#)]
40. Karoly, P.; Jensen, M.P. *Multimethod Assessment of Chronic Pain: Psychology Practitioner Guidebooks*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2013.
41. Wulf, H. *Die Behandlung Akuter Perioperativer Und Posttraumatischer Schmerzen: Empfehlungen Einer Interdisziplinären Expertenkommission*; Thieme: Stuttgart, Germany, 1997.
42. Schott, G.D. The cartography of pain: The evolving contribution of pain maps. *Eur. J. Pain* **2010**, *14*, 784–791. [[CrossRef](#)]
43. Shaballout, N.; Neubert, T.-A.; Boudreau, S.; Beissner, F. From Paper to Digital Applications of the Pain Drawing: Systematic Review of Methodological Milestones. *JMIR mHealth uHealth* **2019**, *7*, e14569. [[CrossRef](#)]
44. Hamill, J.K.; Lyndon, M.; Liley, A.; Hill, A.G. Where it hurts: A systematic review of pain-location tools for children. *Pain* **2014**, *155*, 851–858. [[CrossRef](#)]
45. Haefeli, M.; Elfering, A. Pain assessment. *Eur. Spine J.* **2006**, *15* (Suppl. 1), S17–S24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Aluoja, A.; Shlik, J.; Vasar, V.; Luuk, K.; Leinsalu, M. Development and psychometric properties of the Emotional State Questionnaire, a self-report questionnaire for depression and anxiety. *Nord. J. Psychiatry* **1999**, *53*, 443–449.
47. Lopez-Delgado, J.C.; Rio, G.M.-D.; Flordelis-Lasierra, J.L.; Putzu, A. Nutrition in Adult Cardiac Surgery: Preoperative Evaluation, Management in the Postoperative Period, and Clinical Implications for Outcomes. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2019**, *33*, 3143–3162. [[CrossRef](#)]
48. Klein, J.D.; Hey, L.A.; Yu, C.S.; Klein, B.B.; Coufal, F.J.; Young, E.P.; Marshall, L.F.; Garfin, S.R. Perioperative Nutrition and Postoperative Complications in Patients Undergoing Spinal Surgery. *Spine* **1996**, *21*, 2676–2682. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Zafiroopoulos, B.; Alison, J.; McCarren, B. Physiological responses to the early mobilisation of the intubated, ventilated abdominal surgery patient. *Aust. J. Physiother.* **2004**, *50*, 95–100. [[CrossRef](#)]
50. Ibrahim, M.S.; Alazzawi, S.; Nizam, I.; Haddad, F.S. An evidence-based review of enhanced recovery interventions in knee replacement surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **2013**, *95*, 386–389. [[CrossRef](#)]
51. Sagar, S.; Harland, P.; Shields, R. Early postoperative feeding with elemental diet. *BMJ* **1979**, *1*, 293–295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hubner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. Espen guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 623–650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Petermann, F. Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D). *Z. Psychiatr. Psychol. Psychother.* **2011**, *59*, 251–253. [[CrossRef](#)]
54. von Zerssen, D. Die Befindlichkeitsskala. In *Manual*; Beltz Test: Weinheim, Germany, 1976.
55. Janke, W.; Debus, G. *Die Eigenschaftswörterliste: Ewl*; Verlag für Psychologie CJ Hogrefe: Göttingen, Germany, 1978.
56. Morfeld, M.; Petersen, C.; Krüger-Bödeker, A.; Von Mackensen, S.; Bullinger, M. The Assessment of Mood at Workplace—Psychometric Analyses of the Revised Profile of Mood States (POMS) Questionnaire. *Psychosoc. Med.* **2007**, *4*, 1–9.
57. Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*; US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service: Washington, DC, USA, 1976.
58. Von Korff, M.; Ormel, J.; Keefe, F.J.; Dworkin, S.F. Grading the severity of chronic pain. *Pain* **1992**, *50*, 133–149. [[CrossRef](#)]
59. Flor, H.; Turk, D. Chronic back pain and rheumatoid arthritis: Relationship of pain-related cognitions, pain severity, and pain behaviors. *J. Behav. Med.* **1988**, *11*, 251–265. [[CrossRef](#)]
60. Löwe, B.; Wahl, I.; Rose, M.; Spitzer, C.; Glaesmer, H.; Wingenfeld, K.; Schneider, A.; Brähler, E. A 4-item measure of depression and anxiety: Validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J. Affect. Disord.* **2010**, *122*, 86–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Cattell, R.B. The Scree Test For The Number Of Factors. *Multivar. Behav. Res.* **1966**, *1*, 245–276. [[CrossRef](#)]
62. Kaiser, H.F. The Application of Electronic Computers to Factor Analysis. *Educ. Psychol. Meas.* **1960**, *20*, 141–151. [[CrossRef](#)]
63. Möhring, W.; Schlütz, D. Standardisierte Befragung: Grundprinzipien, Einsatz und Anwendung. In *Handbuch Standardisierte Erhebungsverfahren in der Kommunikationswissenschaft*; Metzler, J.B., Ed.; Springer: Wiesbaden, Germany, 2013; pp. 183–200.
64. Tabachnick, B.G.; Fidell, L.S. *Using Multivariate Statistics*; Pearson Education: Boston, MA, USA, 2013.
65. Cronbach, L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* **1951**, *16*, 297–334. [[CrossRef](#)]
66. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; Routledge: New York, NY, USA, 1988.
67. Guttman, L. Some necessary conditions for common-factor analysis. *Psychometrika* **1954**, *19*, 149–161. [[CrossRef](#)]
68. Sinatra, R. Causes and Consequences of Inadequate Management of Acute Pain. *Pain Med.* **2010**, *11*, 1859–1871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

69. Ip, H.Y.; Abrishami, A.; Peng, P.W.; Wong, J.; Chung, F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* **2009**, *111*, 657–677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Taenzer, P.; Melzack, R.; Jeans, M.E. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain* **1986**, *24*, 331–342. [[CrossRef](#)]
71. White, P.F.; Kehlet, H. Improving postoperative pain management: What are the unresolved issues? *Anesthesiology* **2010**, *112*, 220–225. [[CrossRef](#)]
72. Langer, E.J.; Janis, I.L.; Wolfer, J.A. Reduction of psychological stress in surgical patients. *J. Exp. Soc. Psychol.* **1975**, *11*, 155–165. [[CrossRef](#)]
73. Wetsch, W.A.; Pircher, I.; Lederer, W.; Kinzl, J.F.; Traweger, C.; Heinz-Erian, P.; Benzer, A. Preoperative stress and anxiety in day-care patients and inpatients undergoing fast-track surgery. *Br. J. Anaesth.* **2009**, *103*, 199–205. [[CrossRef](#)]
74. López-Jornet, P.; Camacho-Alonso, F.; Sanchez-Siles, M. Assessment of general pre and postoperative anxiety in patients undergoing tooth extraction: A prospective study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2014**, *52*, 18–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Ramirez, D.A.; Brodie, F.L.; Rose-Nussbaumer, J.; Ramanathan, S. Anxiety in patients undergoing cataract surgery: A pre- and postoperative comparison. *Clin. Ophthalmol.* **2017**, *11*, 1979–1986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

10 Zusammenfassung

10.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Starke postoperative Schmerzen haben einen Einfluss auf die Lebensqualität und sind ein Risikofaktor für anhaltende persistierende Schmerzen. Dennoch ist das bisherige postoperative Schmerzmanagement unzureichend und sollte optimiert werden. Für die Optimierung des postoperativen Schmerzmanagements gewinnt die Einbeziehung der psychologischen Aspekte vermehrt an Bedeutung. Relevante Möglichkeiten für innovative Behandlungsmethoden, um kognitiv-psychologische Prozesse zu beeinflussen, bietet das Modell des analgetischen Placebo-Effektes, in dem die Behandlungserwartungen eine zentrale Rolle spielen.

Für die Untersuchung der klinischen Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten sind klinische Studien notwendig, die innovative Behandlungsmethoden im perioperativen Setting durchführen und wissenschaftlich überprüfen. Gegenwärtig gibt es nur wenige klinische Studien, die sich mit dem Einfluss von Behandlungserwartungen auf postoperative Schmerzen befassen und eine Verstärkung positiver Effekte pharmakologischer postoperativer Schmerzbehandlung anstreben. Zudem werden bisher noch keine digitalen Applikationen für Patient:innen im perioperativen Setting angewendet. Gleichzeitig fehlen aussagekräftige und verlässliche psychometrische Messinstrumente, um die postoperative Erholung im perioperativen Setting zu erheben.

Die vorliegende Dissertation befasst sich aus diesen Gründen mit dem Thema, wie psychologische Komponenten der Schmerzverarbeitung in das postoperative Schmerzmanagement einbezogen werden können. Im Speziellen geht es um die Frage, wie Ergebnisse aus der Placeboforschung klinisch relevant genutzt werden können, um das perioperative Schmerzmanagement zu optimieren. Die Forschungsfrage wird mittels fünf Artikeln beantwortet.

Artikel 1 und 2 sind Literaturreviews und bestätigen, dass die psychologischen Faktoren und Behandlungserwartungen im perioperativen Schmerzmanagement sehr relevant sind und diese in der klinischen Praxis und Forschung mit einbezogen werden sollten. In den Artikeln 3-5 werden Patient:innen, die eine Knie-TEP erhalten, als Stichprobe mit eingeschlossen. Im Artikel 3 konnte nachgewiesen werden, dass postoperative Schmerzen durch die präoperative Stimmung und die Behandlungserwartungen beeinflusst werden. Zur Anwendung und Implementierung von Placebo-Effekten wurde in Artikel 4 eine digitale Gesundheits-Applikation entwickelt, mit der die Erwartungen in das perioperative Setting mit einbezogen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Bedürfnisse nach direktem Kontakt nicht durch digitale Anwendungen ausgetauscht werden sollten, sondern dass eine Kombination aus persönlichem Kontakt und digitaler Applikation zu einem maximierten Effekt führt und somit die postoperativen Schmerzen und der Opioidverbrauch verringert und die Behandlungszufriedenheit gesteigert wurde. In Artikel 5 wird ein valides Tool vorgestellt, mit dem die postoperative Erholung umfassend erhoben wurde.

In dieser Dissertation wurde belegt und dargestellt, dass die klinische Implikation und Anwendung von analgetischen Placebo-Effekten ein bedeutendes Potential für das postoperative Schmerzmanagement sind.

10.2 Zusammenfassung auf Englisch

Severe postoperative pain has an impact on quality of life and is a risk factor for chronic pain. Nevertheless, postoperative pain management is still insufficient and should be optimized. In order to do this, it is becoming increasingly important to consider the psychological aspects of pain management. Relevant possibilities for innovative treatment methods to influence cognitive-psychological processes are offered by the placebo analgesia model, in which treatment expectations play a central role.

To investigate the clinical application of analgesic placebo effects, clinical studies that scientifically test innovative treatment methods in the perioperative setting are needed. It should also be scientifically verified whether and how these treatment methods can be implemented in the clinical context. Currently, there are only a few clinical studies that address the influence of treatment expectations on postoperative pain and aim to enhance positive effects of pharmacological postoperative pain management. In addition, digital applications for patients in the perioperative setting have not yet been applied. At the same time, there is a lack of meaningful and reliable psychometric measurement tools to assess postoperative recovery in the perioperative setting.

This dissertation addresses the question of how psychological components of pain processing can be incorporated into postoperative pain management. Specifically, it addresses how results from placebo research can be used in a clinically relevant manner to optimize perioperative pain management. This dissertation addresses the research question with five published articles.

Articles 1 and 2 are literature reviews and confirm that psychological factors and treatment expectations are very relevant in perioperative pain management and should be included in clinical practice and research. In articles 3-5, patients receiving a total knee replacement are included as a sample. In article 3, it was demonstrated that postoperative pain is influenced by preoperative mood and treatment expectations. To apply and implement placebo effects, a digital health app was developed in article 4 to include expectations in the perioperative setting. Results show that face-to-face contact should not be replaced by digital applications, but that a combination of face-to-face contact and digital application resulted in a maximized effect, reducing postoperative pain and opioid use and increasing treatment satisfaction. Article 5 presents a valid tool used to comprehensively survey postoperative recovery.

Thus, this dissertation has revealed that the clinical application of placebo effects has great potential for postoperative pain management.

11 Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen

Die Studien zu den Publikationen wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, im Zentrum Anästhesiologie und Intensivmedizin, im Bereich Schmerzpsychologie unter der Betreuung von PD Dr. Regine Klinger durchgeführt.

Die Publikationen wurden Großteils durch die DFG finanziert und im Rahmen von Projekten mit der Kennziffer FOR 1328/1, KI 1350/3-1, KI 1350/3-2, und/oder SFB/TRR 289 Project No. 422744262 durchgeführt.

Die Konzeption der Publikationen war von der DFG unabhängig und oblag der Projektleitung PD Dr. Regine Klinger, den Projektbeteiligten und den jeweiligen Co-Autoren.

Die statistische Auswertung der Publikationen erfolgte eigenständig durch mich in Absprache mit meiner Doktormutter PD Dr. Regine Klinger.

Ich versichere, die Manuskripte der Studien selbständig mit Absprache der jeweiligen Co-Autoren verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

12 Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Regine Klinger für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung der Studien, Umsetzung der gesamten Arbeit und der Veröffentlichung der Artikel, trotz zahlreicher Höhen und Tiefen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Thesis-Komitee und bei Prof. Dr. Dr. Martin Härter und Prof. Dr. Sven Benson bedanken, die sich Zeit genommen haben, meine Dissertation zu lesen und mich zu prüfen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem dem gesamten Team der UKE-Schmerzpsychologie und den Projektbeteiligten meinen Dank aussprechen, ohne deren Unterstützung diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Zusätzlich danke ich allen, die diese Dissertation gelesen und mir mit ihren hilfreichen Kommentaren geholfen haben die schriftliche Version zu optimieren.

Abschließend möchte ich meinem Partner und Sohn danken, die mich in jeder Lebensphase fröhlich stimmen und mir regelmäßig den Rücken stärken. Ich möchte meinen Eltern und Geschwistern danken, die mich immer ermutigt und mit ihrem Zuspruch mein Leben und Werdegang positiv geprägt und beeinflusst haben. Ich danke meinen Freund:innen und Familienangehörigen, die mit viel Geduld ein offenes Ohr für Hürden und Meilensteine haben.

Lebenslauf: Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

14 Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift:*Julia Stuhlschneider*.....