

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Anästhesiologie

Direktor der Einrichtung
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Beobachtungslernen bei offen vergebenen Placebos – eine innovative Perspektive zur Behandlung chronischer Rückenschmerzen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Marie Schwartz
aus Göttingen

Hamburg 2023

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.04.2024**

**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

Prüfungsausschuss: Prof. Dr. Stefanie Brassen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Chronische Schmerzen als Herausforderung für innovative Behandlungskonzepte: aktueller Forschungsstand.....	5
2.1 Definition, Auftreten und Auswirkungen chronischer Schmerzen und etablierte Therapieansätze	5
2.2 Innovative Behandlungsansätze von Schmerzen: Die gezielte Herstellung von Placeboeffekten – theoretischer Hintergrund	6
2.2.1 Lernmechanismen zur Induktion des Placeboeffekts	7
2.2.2 Modell zur Entstehung des Placeboeffektes	8
2.2.3 Additiver Placeboeffekt und offene Medikation (<i>Open Medication</i>).....	11
2.2.4 Offen vergebene Placebos (<i>Open Label Placebo</i>).....	11
2.2.5 Klinische Ansätze zur zielgerichteten Herstellung des Placeboeffekts	12
3. Zielsetzung und Fragestellung.....	13
4. Kurzdarstellungen der Publikationen.....	14
4.1 Zusammenfassung des Forschungsstandes: klinische Implikationen der Placeboanalgesie und Beobachtungslernen	14
4.1.1 Publikation 1: Placeboeffekte in der Schmerztherapie	14
4.1.2 Publikation 2: Seeing others is believing – Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen?.....	15
4.2 Der additive Placeboeffekt im klinischen Kontext	16
4.2.1 Publikation 3: Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with patients with chronic low back pain.....	16
4.2.2 Publikation 4: Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (general attitude towards medication questionnaire GAMQ).....	17
4.3 Implikationen aus den Veröffentlichungen für weitere Studien im Hinblick auf offen vergebene Placebos.....	18
4.3.1 Publikation 5: Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning.	18
4.3.2 Publikation 6: Optimizing treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomized clinical trial	19
5. Zusammenfassende Diskussion.....	20
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	20
5.2 Integration der Ergebnisse	22
5.3 Methodische Aspekte.....	24
5.4 Implikationen für zukünftige Forschung	26
5.5 Implikation für die Praxis.....	26

5.6	Ausblick und Schlussfolgerungen	27
6.	Abkürzungsverzeichnis	28
7.	Literaturverzeichnis	29
8.	Publikationen in der Originalversion	33
8.1	Publikation 1	34
8.2	Publikation 2	43
8.3	Publikation 3	53
8.4	Publikation 4	65
8.5	Publikation 5	81
8.6	Publikation 6	91
9.	Zusammenfassung auf Deutsch und auf Englisch	102
10.	Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen	105
11.	Danksagung	106
12.	Lebenslauf	107
13.	Eidesstattliche Versicherung	110

1. Einleitung

Chronische Schmerzen betreffen 11–19 % der Allgemeinbevölkerung [13]. Davon berichten 5,4 % über Beeinträchtigungen im körperlichen und sozialen Bereich [32], die mit einem hohen Leidensdruck einhergehen. Insbesondere die Behandlung der Betroffenen kann sich langwierig und schwierig gestalten [87]. Daher sollten alle Möglichkeiten genutzt werden, um neue Konzepte zu entwickeln.

Eine Möglichkeit, die Behandlung von chronischen Schmerzen zu verbessern, besteht darin, gezielt den klinischen Einsatz von Placeboeffekten zu nutzen. Das Forschungsmodell des analgetischen Placeboeffekts weist Ansätze auf, wie Placeboeffekte gezielt aufgebaut und damit die Behandlung chronischer und auch akuter Schmerzen verbessert werden können. Diese Möglichkeiten der klinischen Behandlungen sind bislang noch nicht ausgeschöpft. Zu den Ansätzen, Placeboeffekte aufzubauen, gehören das Beobachtungslernen und die Verwendung von *Open Label Placebos* (OLP), also Placebos ohne Täuschung, bei denen die Patient:innen wissen, dass es sich um Placebos handelt.

2. Chronische Schmerzen als Herausforderung für innovative Behandlungskonzepte: aktueller Forschungsstand

2.1 Definition, Auftreten und Auswirkungen chronischer Schmerzen und etablierte Therapieansätze

Definition und Klassifikation. Chronische Schmerzen schränken die Lebensqualität der Betroffenen stark ein. Darüber hinaus stellen sie durch hohe Krankheitskosten und hohen Krankenstände bis hin zur Berentung ein gesamtwirtschaftliches Problem dar [89]. Die Bedeutung von chronischen Schmerzen zeigt sich u. a. in der grundlegenden Veränderung ihrer Klassifikation in der elften Version der *International Classification of Diseases (ICD)* der *World Health Organisation (WHO)*, die am 01.01.22 in Kraft trat. Hier werden chronische Schmerzen in einem eigenen Kapitel (Diagnoseschlüssel MG30) als eigenständige Erkrankung mit eigenem Krankheitswert geführt. Chronischer Schmerz wird dabei als unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder dieser ähnelt, definiert. Sie halten länger als drei Monate an oder treten wiederkehrend auf. Chronische Schmerzen sind multifaktoriell bedingt, da biologische, psychologische und soziale Faktoren zum Schmerzsyndrom beitragen können [28, 62]. Im Gegensatz zur Konzeption von Schmerzen in der ICD-10 zeigt die ICD-11 auf, dass chronische Schmerzen eine eigenständige Erkrankung sein können, also die einzige oder führende Beschwerde eines Betroffenen ohne zugrundeliegende organpathologische Ursache. Mit dieser Klassifikation wird deutlich, dass chronischer Schmerz eine spezielle Behandlung und Versorgung erfordert [28, 62].

Auftreten und Auswirkungen von chronischen Schmerzen. Die Prävalenz von chronischen Schmerzen ist mit ca. 11–19 % der Allgemeinbevölkerung, die unter moderaten bis starken chronischen Schmerzen leiden, hoch [13, 63, 67]. Zu den Hauptorten für Schmerzen zählen mit jeweils 28,4 % Rückenschmerzen und Arthritis [26]. Erstere sind einer der häufigsten Gründe für Arztbesuche [23, 40, 73, 79, 88] und treten im Erwachsenenalter am häufigsten auf. Im Alter zwischen 20 und 59 Jahren geben 19,6 % der Allgemeinbevölkerung Rücken-

schmerzen an [60, 79]. Chronische Rückenschmerzen führen zu einer Abnahme der Lebensqualität, können eine Behinderung zur Folge haben und sind eine finanzielle Belastung sowohl für Patient:innen als auch für die Gesellschaft [89]. Diese Einschränkung der Lebensqualität und die hohen Kosten der Behandlungen zeigen, wie bedeutsam eine effektive Behandlung von chronischen Rückenschmerzen ist.

Etablierte Behandlungsansätze. Bestehende Therapieoptionen sind oft unbefriedigend. Trotz großer Bemühungen, chronische Rückenschmerzen zu lindern, sind übliche pharmakologische Erstlinientherapien nicht effektiver als Placebos [24, 74]. Ungeachtet dieser wenig überzeugenden Effekte von Analgetika, werden chronische Rückenschmerzen häufig nur medikamentös behandelt. Wie durch die sogenannte Opioidkrise erkennbar, hat insbesondere die Behandlung mit Opioiden starke Langzeitnebenwirkungen, wie ein hohes Suchtpotential [57]. Dieses Fehlen einer effektiven medikamentösen Behandlung chronischer Schmerzen erklärt teilweise die steigenden Zahlen von Operationen und anderen invasiven Maßnahmen in diesem Bereich trotz der fehlenden Evidenz für Langzeitnutzen [70]. Die nationale Leitlinie für die Behandlung nichtspezifischer Kreuzschmerzen [14] empfiehlt daher einen interdisziplinären multimodalen Ansatz zur Behandlung von Schmerzen. Dieser Ansatz ist jedoch nur für eine eingeschränkten Anzahl von Patient:innen zu verwirklichen: Nur wenige Einrichtungen bieten diese intensive Therapie an, obschon chronische Schmerzen mit einem Ansatz behandelt werden sollten, der eine biopsychosoziale Perspektive beinhaltet [7].

Alternative Behandlungskonzepte sind dementsprechend nötig und das gezielte Herstellen des Placeboeffekts bietet sich als innovativer Ansatz an [37]. Für diesen Zweck ist es essenziell, die Entstehungsmechanismen des Placeboeffekts zu verstehen.

2.2 Innovative Behandlungsansätze von Schmerzen: Die gezielte Herstellung von Placeboeffekten – theoretischer Hintergrund

Modulation von Schmerzwahrnehmung durch optimierte Behandlungserwartungen. Der Placeboeffekt beschreibt eine positive Veränderung des Behandlungsergebnisses, die über die spezifische Wirkung der eigentlichen Behandlung selbst (z. B. des pharmakologischen Inhaltsstoffs oder der Operation) hinausgeht [42]. Dieser zusätzliche Wirkanteil kann auf die positive Erwartung gegenüber einer Behandlung zurückgeführt werden [47]. Der analgetische Placeboeffekt beschreibt dementsprechend eine Schmerzreduktion, die über die spezifische Wirkung der Schmerzbehandlung hinausgeht. Auf neurobiologischer Ebene umfasst der Placeboeffekt eine Aktivierung des endogenen Opioid- und Dopaminsystems [19], die über Hirnaktivität in schmerzverarbeitenden Gehirnarealen ausgelöst wird und wiederum das descendierende schmerzlindernde System aktiviert [8]. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den psychologischen Mechanismen des Placeboeffekts.

Die Erkenntnisse aus der Placeboforschung lassen die Frage zu, ob und wie Placeboeffekte klinisch relevant eingesetzt werden könnten. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür ist es, dass Placeboeffekte gezielt und reliabel ausgelöst werden können. Daher ist die genaue Kenntnis der Wirkmechanismen entscheidend [8]. Ziel dieser Arbeit ist es, zur Erforschung der Wirkmechanismen und damit der gezielten Herstellung von Placeboeffekten beizutragen.

In der aktuellen Forschung wurden bezüglich der zugrundeliegenden Wirkmechanismen des Placeboeffekts drei Lernmechanismen identifiziert (vgl. Abb. 1), die im Folgenden beschrieben werden.

2.2.1 Lernmechanismen zur Induktion des Placeboeffekts

Kognitives Lernen (verbale Manipulation/Instruktion). Bei dem Lernmechanismus ‚kognitives Lernen‘ wird die Erwartung verbal beeinflusst, z. B. durch Instruktionen wie ‚Dieses Medikament hat einen starken analgetischen Effekt‘. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass analgetische Placeboeffekte ähnlich stark ausgeprägt waren wie analgetische Effekte bei einer Behandlung durch Vera. So konnte die Erwartung gegenüber der Behandlung durch unterschiedliche Instruktionen so manipuliert werden, dass sich der Effekt des Opioids *Remifentanyl* verdoppelte [9] und die Wirkung einer Migränemedikation signifikant verbessert wurde [35]. Demzufolge sind bis zu 50 % der Wirkung von Analgetika dem Placeboeffekt zuzuordnen [2, 52], ein Potenzial, das zur Behandlung von chronischen Schmerzen noch nicht ausgeschöpft wird. Daher ist es von besonderer Bedeutung, die Wirkmechanismen des Placeboeffekts zu verstehen und diese zu nutzen, um in der Schmerzwahrnehmung klinisch relevante Placeboeffekte auszulösen. Im Alltag überwiegt der Wissenserwerb durch kognitives Lernen, d. h. es wird durch verbale Informationen Wissen aufgenommen [59]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass selbst das Erleben chronischer Schmerzen durch Instruktionen moduliert werden kann [16, 38, 74]. Dieser Aspekt gewinnt durch die vermehrte Nutzung digitaler und sozialer Medien an Bedeutung [22, 47, 90], da hier der Zugriff zu Informationen über chronischen Schmerz erleichtert wird.

Klassische Konditionierung. Bei der klassischen Konditionierung wird eine Assoziation zwischen einem unkonditionierten Stimulus (z. B. Vergabe von Hundefutter) und der darauffolgenden unkonditionierten Reaktion (Speichelfluss beim Hund) aufgebaut. Der unkonditionierte Stimulus wird hier wiederholt mit einem zunächst neutralen Stimulus (z. B. Glockenläuten) gekoppelt. Der neutrale Stimulus wird in Folge zum sogenannten ‚konditionierten Stimulus‘, der nun die ‚konditionierte Reaktion‘ (z. B. konditionierter Speichelfluss) hervorrufen kann [64]. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass klassische Konditionierung zur Entstehung der Placeboeffekte führt. Wird eine Schmerzreduktion (z. B. über ein Schmerzmedikament oder die Reduktion eines Schmerzreizes) lange genug mit einem Placebostimulus (z. B. eine Tablettenhülle ohne pharmakologischen Wirkstoff) gekoppelt dargeboten, dann führt dies zur Ausbildung einer konditionierten Schmerzreduktion und damit zum Placeboeffekt [3]. Die alleinige Darbietung der Tablettenhülle führt nach der Koppelung zur Schmerzreduktion. Auch bei chronischen Schmerzen konnte gezeigt werden, dass der Placeboeffekt durch Konditionierung ausgelöst werden kann [39, 61, 91]. Eine konditionierte Schmerzreduktion im Sinne des Placeboeffekts erscheint besonders bei chronischen Schmerzen relevant, da die Patient:innen durch die Erkrankungsdauer viele Behandlungserfahrungen machen. Durch eine Konditionierung können positive Behandlungserfahrungen gezielt aufgebaut und auf aktuelle Behandlungsergebnisse übertragen werden.

Soziales Lernen (Beobachtungslernen). Alfred Bandura definierte erstmals Beobachtungslernen in seiner sozialen Lerntheorie [3, 12]. In dieser Lerntheorie wird soziales Lernen und Beobachtungslernen folgendermaßen abgegrenzt: Soziales Lernen umfasst den gesamten sozialen Kontext [15], während Beobachtungslernen die direkte Beobachtung eines Modells bei der Handlung beinhalten muss [5]. Nach dieser Definition ist Beobachtungslernen ein eigenständiger Lernmechanismus, der ähnlich wie verbale Information und klassische Konditionierung untersucht werden sollte. Beobachtungslernen tritt im Alltag von chronischen Schmerzpatient:innen häufig auf. So beobachten Patient:innen z. B. in einer stationären Rehabilitation die Wirkung von Analgetika an anderen Patient:innen und tauschen sich untereinander über ihre Medikation aus. Des Weiteren beobachten sie bei Bettnachbar:innen im Krankenhaus, welche

Behandlung hilft oder welche eher unangenehm ist. Bislang sind nur wenige Studien zur Auslösung des analgetischen Placeboeffekts durch Beobachtungslernen durchgeführt worden [4, 17, 25, 33, 69, 72, 80, 81]. Diese sind zudem unter Laborbedingungen durchgeführt worden und es wurden bisher keine klinischen Studien zum Beobachtungslernen bei chronischen Schmerzen umgesetzt.

2.2.2 Modell zur Entstehung des Placeboeffektes

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, zur Erforschung der Wirkmechanismen und des gezielten Einsatzes des Placeboeffekts beizutragen. Es ist hilfreich, die verschiedenen Forschungsergebnisse in einem Modell zusammenzufassen, um auf Basis dessen Rückschlüsse für die Behandlung chronischer Schmerzen ziehen zu können [47, 75].

Ein relevantes Modell zur Entstehung des Placeboeffekts wurde von Colloca et al. [20] entworfen. Es berücksichtigt neben den beschriebenen Lernmechanismen die zentrale Rolle der Erwartung gegenüber der Behandlung. In diesem Modell wird angenommen, dass die drei Lernmechanismen (kognitives Lernen über Instruktionen, klassische Konditionierung und soziale Beobachtung) die Erwartung positiv beeinflussen können, was wiederum zur Ausbildung des Placeboeffekts führt. Die Rolle der Erwartung als Einflussfaktor auf Behandlungsergebnisse ist ebenfalls Gegenstand des Modells von Ulrike Bingel [8]. Dieses ausführliche Modell beinhaltet jedoch nicht die explizite Nennung des Placeboeffekts. Daher wird in dieser Arbeit das Modell von Colloca et al. [21] genutzt, um das Modell zur Behandlungserwartung zu erweitern.

In dem aus der Zusammenführung des Modells von Colloca [20] und Bingel [8] entstandenen erweiterten Modell bauen die drei dargestellten Lernmechanismen Behandlungserwartungen auf, die in der Folge den Placeboeffekt bedingen und über diesen Weg das Behandlungsergebnis beeinflussen. Das Modell beruht auf den Forschungsergebnissen zum Placeboeffekt und zur Schmerzwahrnehmung sowie auf deren zugrundeliegenden neurobiologischen und psychologischen Mechanismen [16, 20, 27, 30, 34].

Beschreibung des Modells. Kernstück des Modells ist die Annahme, dass der Placeboeffekt erlernt werden kann, indem Lernmechanismen zu einer Änderung der Erwartung an ein Behandlungsergebnis führen. Die Lernmechanismen sind:

- kognitives Lernen (verbale Information)
- Konditionierung (Vorerfahrungen) und
- Beobachtungslernen.

Das Behandlungsergebnis wird durch drei Faktoren beeinflusst:

1. durch die Behandlungserwartung, die im positiven Fall den Placeboeffekt bedingt,
2. durch die Behandlung selbst, z. B. die pharmakologische Komponente eines Medikamentes und
3. durch den Gesundheitszustand vor der Behandlung.

In diesem Modell wird zudem der selbstverstärkende Kreislauf von positiven Behandlungsergebnissen, die wiederum durch Konditionierungslernen die Vorerfahrungen beeinflussen, berücksichtigt. Neben den Lernmechanismen werden außerdem Einflussfaktoren, die von der Person selbst abhängen, aufgenommen: Überdauernde Charaktereigenschaften (*Trait* [29,

65]) sowie momentane (Gefühls-)Zustände (*State* [56, 82]), aber auch biologische Eigenschaften wie Gehirnkonnektivität [85] beeinflussen zusätzlich die Erwartung und damit den Placeboeffekt.

Abbildung 1 fasst das Modell zusammen. Es basiert in weiten Teilen auf experimentellen Studien, was die Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf den klinischen Alltag mit Patient:innen, die chronische Schmerzen haben, limitiert. In den nächsten Abschnitten werden die zugrundeliegenden Studien zusammengefasst und es wird herausgearbeitet, in welchen Bereichen noch Studien mit Patient:innen mit chronischen Schmerzen fehlen [47].

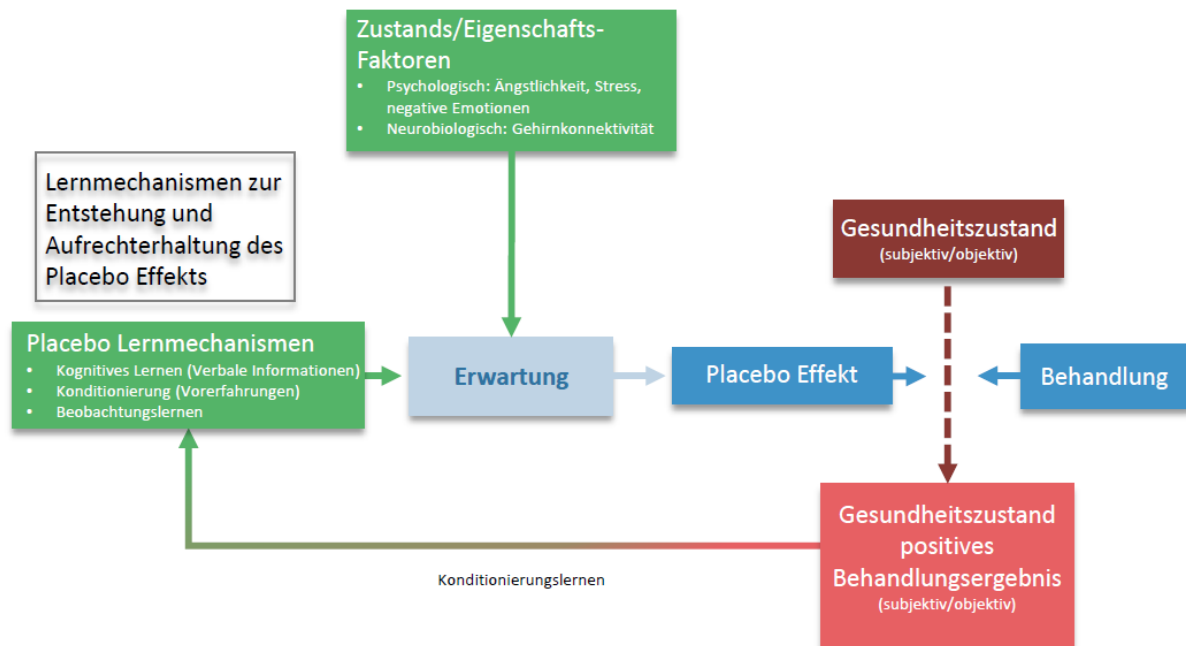


Abbildung 1: Ein Modell der Entstehung und Aufrechterhaltung des Placeboeffekts (modifiziert nach [47])

Erwartung. Erwartung beschreibt die positive Annahme, dass unter bestimmten Umständen eine Schmerzreduktion einsetzen wird. In diesem Modell zur Entstehung des Placeboeffekts wird davon ausgegangen, dass der Placeboeffekt wesentlich von der Erwartung des:der Patient:in beeinflusst wird [20]. Dieser Effekt von Erwartung konnte in experimentellen Laborstudien [20, 43] bei chronischen [10, 53, 58] und bei akuten Schmerzen [31] nachgewiesen werden. Bei chronischen Rückenschmerzen konnte gezeigt werden, dass eine hohe Korrelation zwischen der tatsächlichen Placeboanalgesie und der Erwartung besteht [46, 74]. In einer Metaanalyse von Peerdeman et al. konnten moderate Effekte von Erwartung auf das Ausmaß der Schmerzreduktion durch den Placeboeffekt festgestellt werden, wobei der Effekt auf den experimentell induzierten und akuten Schmerz größer war als bei chronischen Schmerzen [66]. Bei den erwähnten Studien zum Einfluss der Erwartung wurde diese durch verbale Instruktionen (kognitives Lernen) oder durch klassische Konditionierung [75] positiv beeinflusst. Wie Beobachtungslernen die Behandlungserwartung beeinflusst, wurde noch wenig untersucht [75].

Lernmechanismen. Im Folgenden werden die oben beschriebenen Lernmechanismen in das Modell eingebettet und gezeigt, dass Erwartungen durch die Lernmechanismen beeinflusst werden. Positive Erwartungen führen zu Placeboeffekten, die das Behandlungsergebnis zusätzlich verbessern können.

Jeder Lernmechanismus hat eine spezifische Wirkung auf die Erwartung an eine bestimmte Behandlung, wie für eine Knieoperation oder ein bestimmtes Medikament. Da Behandlungen häufig aus der Verschreibung von Medikamenten bestehen, ist es sinnvoll, die Erwartungen gegenüber Medikamenten gebündelt zu betrachten. Die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten entwickelt sich aus allen Vorerfahrungen, die ein:e Patient:in mit Medikamenten gesammelt hat. Behandlungserfolge oder -misserfolge durch Medikamente werden systematisch durch verbale Instruktion (z. B. die Information des:der Behandler:in über das Medikament), Konditionierungseffekte (z. B. positive Erfahrungen mit einer wirkungsvollen Schmerzreduktion durch Medikamente) sowie durch Beobachtung der Wirkung bei anderen (z. B. die positive Wirkung eines Medikaments zur Schmerzreduzierung bei einer Nachbarin) gelernt. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten das Behandlungsergebnis beeinflusst [31, 57, 81]. Der analgetische Placeboeffekt wird durch die Einstellung zu Medikamenten beeinflusst [1, 31], wobei eine positive Einstellung zu einer verbesserten Medikamentenwirkung zu führen scheint [52, 81, 82], während eine negative Einstellung zu mehr Nebenwirkungen führt [31, 57].

Die Einstellung gegenüber Medikamenten ist demnach ein wichtiger Faktor für deren Gesamtwirkung und sollte daher erfasst werden. Bestehende Erhebungsinstrumente weisen allerdings Mängel auf, da sie auf negative Aspekte fokussiert sind: z. B. *Perceived Sensitivity to Medicines Scale* (PSM) [25], *Beliefs about Medicines Questionnaire-General* [25], *Beliefs about Medicines Questionnaire-Specific* [25], *Pain Medication Attitude Questionnaire* [43], *Drug Attitude Inventory* [24]. Oder die Fragebögen sind auf spezifische Medikamente zugeschnitten: z. B. Tumorbehandlungen [76]. Tekampe et al. [76] haben jedoch einen Fragebogen entwickelt, der auch die positiven Aspekte stärker fokussiert.

Kognitives Lernen (verbale Manipulation/Instruktion). Dieser Lernmechanismus trägt wesentlich zur Bildung von Erwartung und somit zur Placeboanalgesie bei [16, 47]. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei chronischen Schmerzpatient:innen durch eine verbale Manipulation die Erwartung verändert wurde und diese Veränderung mit der berichteten Schmerzintensität korrelierte [46]. Wie in Kapitel 2.2.1 ‚Lernmechanismen zur Induktion des Placeboeffekts‘ beschrieben, konnte dieser Lernmechanismus auch bei chronischen Schmerzpatient:innen nachgewiesen werden [16].

Klassische Konditionierung. Der im Kapitel 2.2.1 ‚Lernmechanismen zur Induktion des Placeboeffekts‘ beschriebene Lernmechanismus klassische Konditionierung führte in verschiedenen Studien zur Ausbildung von analgetischen Placeboeffekten [3]. Auch bei diesem Lernmechanismus gibt es Belege, dass dieser Effekt über die Änderung in der Erwartung ausgelöst wird [78].

Beobachtungslernen. In den Studien von Raghuraman et al. (2019) und Schenk et al. (2020) zur Induktion von Placeboeffekten durch Beobachtungslernen lassen sich Hinweise finden, dass auch Beobachtungslernen zu einer Erwartungsänderung führt [69, 72]. Eine Studie von Van Lierde et al. (2020) wiederum konnte zwar eine Erwartungsänderung, die durch Beobachtungslernen ausgelöst wurde, jedoch keinen Placeboeffekt nachweisen [86]. Bislang wurde dieser Lernmechanismus jedoch nur in Laborstudien und nicht bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen untersucht [77].

Zustands- und Eigenschaftsfaktoren. Dauerhafte psychologische Eigenschaften, wie Altruismus, Resilienz, Optimismus und Feindseligkeit [29, 65], haben neben vorübergehenden psychischen Zuständen wie Stress, Ängstlichkeit und anderen negativ konnotierten Emotionen [56, 82] einen Einfluss auf die Behandlungserwartung. Altruismus, Resilienz und Optimismus führen zu einer positiveren Behandlungserwartung, während Feindseligkeit, Stress, Ängstlichkeit und andere als negativ wahrgenommene Emotionen zu einer negativeren Behandlungserwartung führen. Laut Tetreault et al. (2016) haben biologische Faktoren wie Gehirnkonnektivität ebenso einen Einfluss [84]. Eine Abnahme der strukturellen oder funktionellen Konnektivität verschiedener Gehirnareale führt wiederum zu einem weniger stark ausgeprägten Placeboeffekt [51].

2.2.3 Additiver Placeboeffekt und offene Medikation (*Open Medication*)

Aus unserem Modell ergibt sich ein vielversprechender Ansatz zur gezielten Herstellung von Placeboeffekten. Für das Ergebnis einer medikamentösen Schmerzbehandlung haben Luana Colloca und Fabrizio Benedetti [18] postuliert, dass sich dieses immer aus zwei Faktoren zusammensetzt: der pharmakologischen Komponente und der zusätzlichen psychologischen Komponente, also dem Placeboeffekt, der durch Erwartungen hinsichtlich der Medikamente ausgelöst wird [1, 6, 18, 42, 43, 68]. Der Placeboeffekt kann also die pharmakologische Kernkomponente eines Analgetikums ergänzen. Es wird dann von einem additiven Placeboeffekt gesprochen [25, 40]. Dabei ist weiterhin nicht abschließend geklärt, ob die beiden Effekte sich lediglich summieren oder eine Interaktion der beiden Anteile stattfindet [12, 50]. Aus dem Konzept des additiven Placeboeffekts folgt, dass in der Behandlung von Schmerzen der psychologische Placeboanteil der Medikamentenwirkung gezielt aufgebaut werden sollte [44]. Dies wird mittels offener Medikamentenvergabe, der sogenannten *Open Medication* umgesetzt. Dieser Begriff entstammt dem *open-hidden paradigm* [20, 47]. Hierbei wird ein Analgetikum entweder ‚verdeckt‘ vergeben, z. B. mittels eines Perfusors, und ist somit für den:die Patient:in nicht wahrnehmbar, oder es wird ‚offen‘ verabreicht. Dies bedeutet, dass er:sie es mit allen Sinnen wahrnehmen kann, z. B. indem ihr:ihm genau erläutert wird, um welches Präparat es sich handelt, wie und wann genau es wirkt und der:die Behandelnde sich dem Patient:in dabei zuwendet. Aus diesem Paradigma lässt sich der additive Placeboeffekt errechnen: Der Unterschied zwischen den Bedingungen, in denen die Medikamente offen oder verdeckt vergeben werden, zeigt, welchen Anteil der Placeboeffekt an der Medikamentenwirkung hat [20]. In einer ersten Studie von Amanzio et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass die Wirkung durch eine offene Medikamentengabe, z. B. eines Opioids, signifikant verstärkt werden konnte [1]. Dieses Ergebnis konnte in verschiedenen Studien, z.B. Kam-Hansen et al. (2014) und Bingel et al. (2011) repliziert werden [9, 35].

2.2.4 Offen vergebene Placebos (*Open Label Placebo*)

Der gezielte Aufbau des additiven Placeboeffekts ist eine Möglichkeit, letzteren klinisch zu nutzen. Auch wenn Placebobehandlungen immer wieder eine hohe Wirkung, aber nur geringe Nebenwirkungen zeigen [45], sind ethische Überlegungen zu berücksichtigen, wie diese angewendet werden sollten. Denn es ergibt sich an dieser Stelle ein ethisches Dilemma: einerseits sollte der der Placeboeffekt aufgrund seiner Wirkung und kaum vorhandenen Nebenwirkungen genutzt werden, gleichzeitig es nicht ethisch vertretbar ist, Placebotabletten ohne das

Wissen des:der Patient:in zu verschreiben. Aus dem vorgestellten Modell ergibt sich eine weitere Möglichkeit, den Placeboeffekt zu nutzen: Wenn die Lernmechanismen zu einer positiven Erwartung führen und damit den Placeboeffekt auslösen, dann ist die Voraussetzung dafür eine positive Erwartung und nicht das fehlende Wissen, dass es sich um ein Placebo handelt. Aus dieser Überlegung entwickelte Ted Kaptchuk [36] das Konzept der ‚offen vergebenen Placebos‘ (OLP). Dazu bekommen Patient:innen Placebos verabreicht und wissen, dass es sich um solche handelt. So kann der:die Patient:in von dem Placeboeffekt profitieren, ohne dass er:sie getäuscht werden muss. Die positive Wirkung von OLP konnte in ersten Studien nachgewiesen werden [15, 36, 41, 55, 71]. Die genauen Wirkmechanismen von offen vergebenen Placebos sind noch nicht erforscht, doch aus dem vorgestellten Modell folgt, dass sich z. B. medikamentöse Effekte auch auf offen vergebene Placebos übertragen lassen. Wird nun zusätzlich dem:der Patient:in erklärt, dass das Placebo über die Konditionierung wirkt, wird die Erwartung positiv beeinflusst, was nach dem Modell die wichtigste Komponente des Placeboeffekts darstellt [71]. Der Placeboeffekt kann auf diesem Weg ethisch vertretbar angewendet werden, da eine bewusste Täuschung des:der Patient:in ausgeschlossen wird [11, 19]. Im klinischen Alltag ist nicht die dauerhafte Einnahme eines solchen Placebos das Ziel. Vielmehr sollen die Möglichkeiten der Selbstwirksamkeit vermittelt werden. Er:Sie soll erfahren, über welche Strategien die körpereigene Schmerzhemmung angesteuert werden kann. Die Erfahrung, diese selber zu aktivieren, bietet den:der Patient:in Möglichkeiten, ihre Schmerzen selbst zu beeinflussen und erhöht somit das Selbstwirksamkeitserleben [75].

2.2.5 Klinische Ansätze zur zielgerichteten Herstellung des Placeboeffekts

Aus dem vorgestellten Modell ergeben sich verschiedene Ansätze, wie Placeboeffekte auf die Schmerzwahrnehmung gezielt hergestellt und in die Behandlung integriert werden können.

Nutzung von Vorerfahrungen. Kontextfaktoren, die an positive Vorerfahrungen geknüpft sind, werden gezielt positiv beeinflusst. So sollen die Medikamente z. B. in einem äußerlich und innerlich positiv besetzten Kontext eingenommen werden [49].

Nutzung von Erwartung. Es wird eine positive Erwartung aufgebaut (z. B. durch eine vertrauensvolle Behandler:innen-Patient:innen-Beziehung) und diese mit der Behandlung verknüpft, z. B. indem die Aufmerksamkeit direkt auf die Medikamenteneinnahme gelenkt wird [10]. Dies geschieht durch die Instruktion, Farbe, Form, Geschmack und Textur des Medikaments bewusst wahrzunehmen, was wiederum zu einer erhöhten Salienz der Medikamenteneinnahme führt und die Verknüpfung positiver Erwartung mit der Einnahme erleichtert [49]. Ziel kann es auch sein, negative Erwartungen zu verhindern: So wird z. B. beim verdeckten Entzug mit dem Einverständnis des:der Patient:in die Medikation durch ein Verum ansteigend durch ein Placebo ersetzt, sodass der Zeitpunkt der Reduktion verblindet bleibt.

Nutzung von Konditionierungseffekten. Die Behandlung wird mit einer anderen wirkungsvollen Schmerzreduktionstechnik verknüpft, indem z. B. das Medikament während einer Entspannungstechnik eingenommen wird [54].

Offene Medikamentenvergabe. Zusätzlich zur pharmakologischen Wirkkomponente eines Analgetikums werden zielgerichtet psychologische Wirkkomponenten bei der Medikamentenvergabe berücksichtigt. Hier kann z. B. die Erwartung des Patienten positiv beeinflusst werden, indem der:die Behandelnde die positive Wirkung des Analgetikums betont. Bei der Auf-

klärungspflicht über Nebenwirkungen sollte darauf geachtet werden, dass die positive Information über das Medikament in Relation zu den negativen Informationen überwiegt. Eine positive Erwartung wird auch dadurch gestärkt, dass der:die Patient:in genau weiß, wann er:sie mit der Wirkung zu rechnen hat. Daher sollte der Wirkungsverlauf immer genau vermittelt werden. Eine unrealistisch hohe Erwartung wiederum kann auch zu Enttäuschung führen, weshalb unrealistische Versprechungen vermieden werden sollten [48].

3. Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, den zugrundeliegenden Placebomechanismus ‚Beobachtungslernen‘ genau zu untersuchen. In Publikation 1 und 2 wurde zu diesem Thema ‚Der Forschungsstand‘ zusammengefasst. Die klinische Anwendung dieser Erkenntnisse wird unter den Fragestellungen zu ‚Der additive Placeboeffekt im klinischen Kontext‘ genauer untersucht und in den Publikationen 3 und 4 behandelt. Abschließend werden in den Fragestellungen zu ‚Implikationen aus den Veröffentlichungen für weitere Studien im Hinblick auf offen vergabene Placebos‘ Studien konzipiert (Publikationen 5 und 6), um den Effekt von OLP an chronischen Schmerzpatient:innen genauer zu untersuchen.

I. Zusammenfassung des Forschungsstandes: klinische Implikationen der Placeboanalgesie und Beobachtungslernen

Fragestellungen:

- 1) Welche theoretischen und praktischen Implikationen ergeben sich aus aktuellen Erkenntnissen in der Forschung zur Placeboanalgesie? (Publikation 1)
- 2) Welche Mechanismen müssen stärker erforscht werden, um das Potential von Placeboeffekten besser auszuschöpfen? (Publikation 1)
- 3) Welche Evidenz gibt es für Beobachtungslernen von Placeboeffekten? (Publikation 2)
- 4) Welche Faktoren beeinflussen das Beobachtungslernen von analgetischen Placeboeffekten und welche müssen noch untersucht werden? (Publikation 2)

II. Der additive Placeboeffekt im klinischen Kontext

Fragestellungen:

- 1) Kann Beobachtungslernen durch den additiven Placeboeffekt die Wirkung von Amitriptylin verstärken? (Publikation 3)
- 2) Additiver Placeboeffekt: Wie lässt sich die allgemeine Einstellung zu Medikamenten erfassen? (Publikation 4)

III. Implikationen aus den Veröffentlichungen für weitere Studien im Hinblick auf offen vergebene Placebos

Fragestellungen:

- 1) Können offen vergebene Placebos chronische Rückenschmerzen positiv beeinflussen? (Publikation 5)
- 2) Kann dieser Effekt durch Beobachtungslernen verstärkt werden? (Publikation 5)
- 3) Wie können in einer Studie mit chronischen Schmerzpatient:innen die unterschiedlichen Effekte von Beobachtungslernen auf ein Verum und OLP untersucht und verglichen werden? (Publikation 6)

4. Kurzdarstellungen der Publikationen

4.1 Zusammenfassung des Forschungsstandes: klinische Implikationen der Placeboanalgesie und Beobachtungslernen

4.1.1 Publikation 1: Placeboeffekte in der Schmerztherapie

Referenz: Klinger, R., **Schwartz, M.**, & Bingel, U. (2020): Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Nervenarzt*, 91(8), 700-707.

Fragestellung I:

- 1) Welche theoretischen und praktischen Implikationen ergeben sich aus aktuellen Erkenntnissen in der Forschung zur Placeboanalgesie?
- 2) Welche Mechanismen müssen stärker erforscht werden, um das Potential von Placeboeffekten stärker auszuschöpfen?

Methode

Es handelt sich um eine Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes der Placeboanalgesie. Ergebnisse aus den Disziplinen Psychologie, Neurowissenschaften und Studien aus dem Praxisalltag werden zusammengeführt. Die bestehenden Wissenslücken führen zu Implikationen für weitere Forschungsfragen. Auch ergeben sich aus den bestehenden Erkenntnissen Implikationen für den klinischen Alltag.

Ergebnisse

In der Placeboforschung ist es zwingend notwendig, Placebogruppen mit einer Gruppe zu vergleichen, die den natürlichen Verlauf der Schmerzen (*Natural History*) abbildet. Nur so kann gezeigt werden, dass der Placeboeffekt nicht nur den natürlichen Heilungsverlauf von Krankheiten widerspiegelt. Verschiedene Faktoren können zu Schwankungen in den Schmerzratings führen: Bei dem Effekt ‚Tendenz zur Mitte‘ tendieren Befragte dazu, bei Skalen eher Mittelwerte der Skalierung zu wählen. Die Erkrankung selbst verläuft meist nicht völlig gleichbleibend, sondern unterliegt natürlichen Schwankungen. Diese Effekte führen zu Abweichungen, die nicht auf den Placeboeffekt attribuiert werden können.

Um den Anteil der Wirksamkeit eines Analgetikums zu bestimmen, der auf den Placeboeffekt zurückgeht, wird ein Open-Hidden-Paradigma verwendet: Hierbei wird ein Analgetikum entweder ‚offen‘, also für den:die Patient:in klar sichtbar, oder ‚verdeckt‘ vergeben. In letzterem Fall ist es für den:die Patient:in nicht ersichtlich, wann das Medikament wirkt. Aus der aktuellen Forschungslage ergibt sich folgendes Modell: In der Vorhersage des Behandlungsergebnisses ist neben dem aktuellen Gesundheitszustand vor der Behandlung und der Behandlung an sich die Erwartung zentral. Diese resultiert aus den Vorinformationen, wie Vorerfahrungen mit Behandlungen, verbale Informationen und Beobachtungslernen. Obwohl im klinischen Alltag die Beobachtung von Behandlungswirkungen bei anderen eine große Rolle spielt, ist das Beobachtungslernen von Placeboeffekten noch wenig erforscht.

Bei der Ausgestaltung von Placeboeffekten spielen zudem persönliche Faktoren der:des Patient:innen eine wesentliche Rolle. Hierzu gehören überdauernde Trait-Faktoren, wie Ängstlichkeit und Gehirnkonnektivität, sowie vorübergehende State-Faktoren, wie Stress und negative Emotionen. Der Aufbau klinisch relevanter Placeboeffekte konnte bei den folgenden Erkrankungen gezeigt werden: chronisches Reizdarmsyndrom, idiopathische und neuropathische Schmerzen, chronische Rückenschmerzen, Migräne und Gonarthrose. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, dass die Nutzung von Placeboeffekten möglich ist. Placeboeffekte bedeuten eine klinisch relevante Schmerzreduktion, die ohne Nebenwirkungen zu erreichen ist. Daraus ergibt sich ein klarer Auftrag, diese Effekte gezielt herzustellen.

Eine ethisch vertretbare Anwendungsmöglichkeit von Placeboeffekten ist die Verwendung von OLP. Hier wissen Patient:innen, dass es sich um ein Placebo handelt. Die Wirksamkeit dieser Behandlung konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden.

Diskussion

Aus dem hier entwickelten Modell ergibt sich, dass in klinischen Studien die gezielte Nutzung des zusätzlichen analgetischen Placeboeffekts im klinischen Alltag untersucht werden sollte. Besonders Beobachtungslernen sollte in klinischen Studien weiter erforscht werden, da dieser Lernmechanismus einen weiteren zugrundeliegenden Wirkmechanismus und Faktor zur Beeinflussung der Erwartungshaltung darstellen könnte. Zudem sollte das OLP als ethische Alternative zum verdeckten Placebo stärker untersucht werden.

4.1.2 Publikation 2: Seeing others is believing – Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen?

Referenz: **Schwartz, M.**, Stuhldreier, J., & Klinger, R. (2022): Seeing others is believing – Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen? Der Schmerz, 1-8.

Fragestellung I

- 3) Welche Evidenz gibt es für Beobachtungslernen von Placeboeffekten? (Publikation 2)
- 4) Welche Faktoren beeinflussen das Beobachtungslernen von analgetischen Placeboeffekten und welche müssen noch untersucht werden? (Publikation 2)

Methode

In dieser Arbeit wird die bisherige Literatur zum Beobachtungslernen von Placeboeffekten systematisch ausgewertet. Dazu wurde Beobachtungslernen als direkte Beobachtung der Hand-

lung durch den:die Beobachter:in definiert. Studien, die diese Definition nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden dagegen klinische Studien und Laborstudien. Die Schlagworte für die Literaturrecherche ergeben sich aus den o. g. Fragestellungen: *social learning / observational learning AND placebo AND pain / analgesia / hypoalgesia*. Die folgenden Datenbanken wurden durchsucht: *PsyIndex, APA PsycInfo, PsycArticles, PubMed* und *Web of Science* (Datum der Suche: 01.05.2021). Nach Ausschluss der Duplikate wurden 173 Studien gefunden. Nach der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 12 Studien eingeschlossen.

Ergebnisse

Aufgrund der geringen Anzahl von Studien können noch keine allgemeingültigen Aussagen zu den Mechanismen und Einflussfaktoren bei Beobachtungslernen von Placeboeffekten gemacht werden. Es gibt jedoch erste Hinweise für die folgende Aussage: Analgetische Placeboeffekte können unter Laborbedingungen nachgewiesen werden. Unter klinischen Alltagsbedingungen konnte bisher nur eine Studie einen Placeboeffekt bei der Funktionskapazität, aber nicht im analgetischen Bereich nachweisen. Auch zur Effektstärke kann aufgrund der ungenügenden Studienlage keine Aussage getroffen werden, da die berichteten Effektstärken von kleinen ($d = 0,361$) bis zu großen ($d = 1,58$) Effekten reichen. Die Stärken der Placeboeffekte, die durch klassische Konditionierung oder Beobachtungslernen ausgelöst werden, scheinen sich nicht signifikant in der Größe der Effektstärken zu unterscheiden. Der Effekt scheint durch Bilder, Videos und Live-Modelle auslösbar zu sein. Die Erwartungshaltung scheint durch Beobachtungslernen beeinflussbar.

Diskussion

Die bisherige Evidenz zum Beobachtungslernen von analgetischen Placeboeffekten kann eine ausreichende Grundlage für eine theoretisch mögliche klinisch signifikante Placeboanalgesie bilden. Es sind weitere Studien nötig, um zu belegen, dass Beobachtungslernen in klinischen Szenarien mit chronischen Schmerzpatient:innen eine statistisch und klinisch relevante Schmerzlinderung ermöglicht. Insbesondere sind Studien erforderlich, die zeigen, dass über Beobachtungslernen die Wirksamkeit ‚echter‘ Medikamente (Vera) gesteigert werden kann. So könnte der Einfluss von Beobachtungslernen auf den additiven Placeboeffekt in einem klinisch relevanten Kontext nachgewiesen werden. Hiermit könnte der additive Placeboeffekt weiter belegen. In den bisherigen Studien konnte zwar eine Änderung der Erwartungshaltung durch Beobachtungslernen gezeigt werden, aber kein dadurch ausgelöster analgetischer Placeboeffekt.

4.2 Der additive Placeboeffekt im klinischen Kontext

4.2.1 Publikation 3: Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with patients with chronic low back pain

Referenz: **Schwartz M**, Fischer L-M, Bläute C et al. (2021) Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented additive placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with chronic low back pain patients. PAIN®

Fragestellung II

- 1) Kann Beobachtungslernen durch den additiven Placeboeffekt die Wirkung von Amitriptylin verstärken?

Methode

In dieser doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie wurden 44 Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen und einer bestehenden Amitriptylinmedikation untersucht. Der additive Placeboeffekt sollte durch Beobachtungslernen verstärkt werden. Die Patient:innen in der Interventionsgruppe ‚Beobachtungslernen‘ trafen einen Modellpatienten, der von seiner Schmerzreduktion und verbesserten Beweglichkeit durch die Medikation berichtete. Die primäre Outcome-Variable war das durchschnittliche Schmerzerleben und die sekundäre Outcome-Variable war die Funktionskapazität. Die Datenerhebung fand kurz vor und nach der Intervention sowie 3 Wochen nach der Intervention statt.

Ergebnisse

Nach der Intervention berichteten beide Gruppen von einer Schmerzreduktion ($F [1,41] = 7,16$, $p < 0,05$, $d = 0,83$), wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab. In der Variable ‚Funktionskapazität‘ hingegen zeigte nur die Interventionsgruppe ‚Beobachtungslernen‘ eine signifikante Verbesserung der Funktionskapazität im Vergleich zur Kontrollgruppe ($F [1, 41] = 5$ $p < 0,05$, $d = 0,63$).

Diskussion

Es wurde ein Placeboeffekt hinsichtlich der Funktionskapazität, aber kein analgetischer Placeboeffekt durch die Beobachtung des Modellpatienten nachgewiesen. Dieser Unterschied kann folgendermaßen erklärt werden: In dem Design berichtet der Modellpatient von der Schmerzreduktion, aber die Schmerzreduktion wurde nicht direkt vorgeführt. Die Schmerzreduktion ist dann direkt beobachtbar, wenn zunächst ein schmerzerfüllter und danach ein neutraler bis glücklicher Gesichtsausdruck gezeigt wird. Diese Veränderung hatte der Modellpatient nach dem Skript nicht ausgeführt. Bei der verbesserten Beweglichkeit hingegen demonstrierte er durch verschiedene Bewegungen, welche Übungen vor der Einnahme des Medikaments Amitriptylin nicht möglich waren, die er nun schmerzfrei durchführen konnte. Dieser Unterschied in den beiden Variablen zeigt, dass ein Beobachtungslernen von Placeboeffekten bei chronischen Schmerzpatient:innen möglich ist, dafür aber eine direkte Beobachtung der Verbesserung stattfinden muss.

4.2.2 Publikation 4: Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (general attitude towards medication questionnaire GAMQ)

Referenz: **Schwartz M**, Peerdeman K J, Tekampe J, Evers A, Barth J, Plümer L, Zöllner C & Klinger R (2023) Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (general attitude towards medication questionnaire GAMQ) (eingereicht)

Fragestellung II

Kann die deutsche Fassung des Fragebogens zur *general attitude towards medication* (GAMQ) die allgemeine Einstellung zu Medikamenten, die einen positiven Effekt auf die Medikamentenwirkung hat, erfassen?

Methode

In einer Vorwärts-Rückwärtsübersetzung wurde eine deutsche Version des Fragebogens zur GAMQ erstellt. Diese Version wurde mittels einer konfirmatorischen Faktorenanalyse an Prostatakarzinompatienten validiert.

Ergebnisse

Eine konfirmatorische Faktorenanalyse ergab folgende *Fit Indices*: *square root mean residual* (SRMR) = 0,07, *comparative fit index* (CFI) = 0,96 und *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA) = 0,05. Die *Fit Indices* zeigen an, dass die in der englischen Version validierte Faktorenstruktur ausreichend gut (*reasonable fit*) der Faktorenstruktur entspricht, die anhand der Daten der deutschen Version ermittelt wurde. Auch eine zusätzliche explorative Faktorenanalyse identifizierte die gleiche Faktorenstruktur. Die Korrelationen zwischen den Subskalen des GAMQ und anderer Fragebögen, die ähnliche Konstrukte messen, reichten von $r = 0,6$ bis $r = 0,34$.

Diskussion

Die deutsche Version des GAMQ stellt eine gute Möglichkeit dar, die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten zu erheben. Die Validierung ist durch die Verwendung einer einzelnen Patientengruppe limitiert. Weitere Studien müssen zeigen, dass der Fragebogen ähnliche Testparameter bei Proband:innen ohne Erkrankungen und bei anderen Personen mit anderen chronischen Erkrankungen zeigt. Zudem sollte die prädiktive Validität erhoben werden, bei der das Behandlungsergebnis mit der vorherigen Einstellung gegenüber Medikamenten korreliert wird.

4.3 Implikationen aus den Veröffentlichungen für weitere Studien im Hinblick auf offen vergebene Placebos

4.3.1 Publikation 5: Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning.

Referenz: **Schwartz M** & Klinger R (2023): Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning (in Vorbereitung)

Fragestellung III

- 1) Können offen vergebene Placebos chronische Rückenschmerzen positiv beeinflussen?
- 2) Kann dieser Effekt durch Beobachtungslernen verstärkt werden?

Methode

In dieser Studie soll untersucht werden, inwieweit OLP zu einer Schmerzreduktion und verbesserten Mobilität führen können. Dabei soll auch untersucht werden, ob Beobachtungslernen diesen Effekt verstärken kann. Bei der Annahme von kleinen bis mittleren Effektstärken wurde ein $n = 69$ errechnet. Die 69 Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen wurden in drei Gruppen aufgeteilt, von denen alle eine Erklärung zur Wirkungsweise von OLP erhielten. Die Gruppe ‚OLP und Beobachtungslernen‘ sah zusätzlich ein Video eines Modellpatienten, der von seiner Schmerzreduktion und besseren Beweglichkeit durch die OLP berichtete. Die Gruppe OLP sah hingegen ein Kontrollvideo. Beide Gruppen erhielten nach der Intervention die OLP und nahmen über 3 Wochen täglich dreimal zwei Tabletten ein. Die Kontrollgruppe sah kein Video und erhielt keine OLP. Sie wurden informiert, dass sie am Ende der Studie die OLP erhalten könnten, um Enttäuschungseffekte zu vermeiden. Um Versuchsleitereffekte zu vermeiden, wurde die Gruppenzugehörigkeit für die Versuchsleiterin erst am Ende der Erhebung aufgedeckt. Die Teilnehmenden erfuhren mit dem Öffnen der Placebox, in welcher Gruppe sie sich befanden. Die primäre Ergebnisvariable ist das Schmerzerleben. Die sekundären Ergebnisvariablen umfassen Funktionskapazität (erhoben durch alltagsnahe Übungen und Auswertung über Videoaufnahmen), Erwartung, Stimmung und Umfang der zusätzlich eingenommenen Schmerzmittel.

Ergebnisse

Die Datenerhebung wurde im September 2022 abgeschlossen. Die Auswertung und Veröffentlichung werden für 2023 geplant.

Diskussion

Die Verwendung eines Videos ist eine der Stärken des Designs der Studie. Hierbei wird eine hohe Praktikabilität im klinischen Alltag erreicht. Die Erhebung der körperlichen Funktionskapazität mittels alltagsnaher Übungen und die verblindete Auswertung der Videoaufnahmen erhöhen die objektive Messbarkeit der Ergebnisse. Dies stellt eine Verbesserung zur Publikation 3 dar, die zur Erhebung der körperlichen Funktionskapazität nur eine subjektive Bewertung der Patient:innen verwendete.

4.3.2 Publikation 6: Optimizing treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomized clinical trial

Referenz: Stuhldreier J, **Schwartz M**, Friedheim T et al. (2022) Optimizing treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomized clinical trial. *BMJ open* 12:e059044

Fragestellung III

- 3) Wie können in einer Studie mit chronischen Schmerzpatient:innen die unterschiedlichen Effekte von Beobachtungslernen auf ein Verum und OLP untersucht und verglichen werden?

Methode

Im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 289 *Treatment Expectation*, in dem der Einfluss von Erwartung auf Behandlungsergebnisse untersucht wird, wurde eine Studie zum Thema OLP, Beobachtungslernen und Erwartung geplant. Hier wird das Studienprotokoll vorgestellt, da die Datenerhebung begonnen hat, aber noch keine Ergebnisse vorliegen. Patient:innen mit

chronischen Rückenschmerzen werden in fünf Gruppen randomisiert. Zwei Gruppen erhalten entweder eine dreiwöchige Behandlung mit einem Analgetikum (Metamizol) oder einem OLP. In jeweils einer der beiden Gruppen wird das Beobachtungslernen des Placeboeffekts mittels eines Videos umgesetzt: Hier sehen die Patient:innen einen Modellpatienten, der von der Behandlung (Metamizol oder OLP) profitiert. Die andere Gruppe wird ein neutrales Video sehen. Diese Interventionsgruppen werden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die weder eine Medikation erhält noch ein Video sieht. Eingeschlossen werden Patient:innen, die volljährig sind, seit mindestens 3 Monaten Rückenschmerzen im Lumbalbereich haben und zustimmen, möglicherweise Metamizol oder ein OLP zu erhalten. Patient:innen mit Symptomen, die weiter abgeklärt werden müssen (sog. *red flags*), werden nicht eingeschlossen. Es werden 150 Patient:innen aufgenommen (30 pro Gruppe). Die primäre Ergebnisvariable ist Schmerzerleben, wohingegen sekundäre Ergebnisvariablen Beweglichkeit, Erwartungen, Ängstlichkeit, komorbide Depression und Einnahme von Schmerzmitteln sind. Diese Parameter werden vor und nach der Intervention sowie nach weiteren drei Monate erhoben.

Ergebnisse

Im Oktober 2022 wurden 30 Datensätze vollständig erhoben. Voraussichtlich wird die Datenerhebung im Sommer 2023 abgeschlossen sein.

Diskussion

Das Design kann um zwei weitere Gruppen erweitert werden und würde sich damit eignen, um die Effekte von Beobachtungslernen auf ein Verum wie Metamizol und ein OLP zu vergleichen.

5. Zusammenfassende Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der analgetische Placeboeffekt und dessen zugrundeliegenden Mechanismen, insbesondere das Beobachtungslernen, untersucht, um hieraus Implikationen für die klinische Praxis zu generieren.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Erstes Ziel der Dissertation war die Zusammenfassung des Forschungsstandes und Ableitung von Mechanismen des Placeboeffekts, die näher untersucht werden sollten. Die Hauptergebnisse der Publikationen 1 und 2 lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Publikation 1:

- 1) Eine positive Erwartung in Bezug auf ein Behandlungsergebnis erzeugt Placeboeffekte und hat damit einen großen Einfluss auf das Behandlungsergebnis (*Treatment Outcome*). Bei der Behandlung von Schmerzen sollten aus diesem Grund positive Erwartungen gezielt aufgebaut werden.
- 2) Für einen gezielten Aufbau positiver Erwartungen müssen die zugrundeliegenden Mechanismen, die zu diesen Erwartungen führen, bekannt sein. In der Placeboforschung sollten diese Mechanismen genauer untersucht werden.
- 3) Beobachtungslernen ist als Lernmechanismus für Placeboeffekte noch wenig untersucht, obwohl dieser Lernmechanismus vielversprechend ist.
- 4) Eine weitere Möglichkeit, Placeboeffekte zu nutzen, ist das Konzept der OLP.

Publikation 2:

- 5) Unter Laborbedingungen kann ein Beobachtungslernen von Placeboeffekten nachgewiesen werden.
- 6) Es existieren noch zu wenig Studien, um allgemeingültige Aussagen zum Beobachtungslernen von Placeboeffekten zu treffen, und ein analgetischer Placeboeffekt durch Beobachtungslernen bei chronischen Schmerzpatient:innen konnte noch nicht nachgewiesen werden.
- 7) Videoaufnahmen und Live-Modelle lösen ähnliche Placeboeffekte aus.

Das zweite Ziel dieser Arbeit war, den additiven Placeboeffekt in der klinischen Anwendung zu beleuchten. Dies wurde in Publikation 3 und 4 vorgenommen. Die daraus resultierenden Ergebnisse sehen wie folgt aus:

Publikation 3:

- 1) Durch Beobachtungslernen kann der additive Placeboeffekt eines Analgetikums auf die körperliche Funktionskapazität ausgelöst werden.
- 2) Beim Beobachtungslernen eines analgetischen Placeboeffekts muss bei dem Modell die Veränderung von einem schmerzhaften auf einen neutralen oder glücklichen Gesichtsausdruck direkt beobachtbar sein.

Publikation 4:

- 1) Die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten ist ein Prädiktor für das Behandlungsergebnis.
- 2) Die deutsche Version des GAMQ kann die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten erfassen.

Ausgehend von der dritten Fragestellung der Arbeit wird untersucht, wie die aus den vorherigen Zielen entstandenen Implikationen für weitere Studien umgesetzt werden können. Die Ergebnisse der Publikationen 5 und 6 lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Publikation 5:

- 1) In einer Studie mit Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen wurde mit dem dargestellten Design (Videoaufnahme mit einem Modellpatienten, die Schmerzlinderung und Verbesserungen seiner Funktionskapazität bildhaft darstellt) der Effekt von OLP und Beobachtungslernen untersucht.
- 2) Das Design mit einer Videoaufnahme des Modellpatienten ist sehr praktikabel.
- 3) Die Erhebung der körperlichen Funktionskapazität per Video erhöht die Reliabilität der Studie.

Publikation 6:

- 1) Das in dem Studienprotokoll vorgestellte Design eignet sich, um den Effekt von Beobachtungslernen bei einem Verum und dem OLP zu vergleichen.
- 2) Die Erhebung der körperlichen Funktionskapazität per Video erhöht die Reliabilität der Studie.

5.2 Integration der Ergebnisse

Fragestellung I: Zusammenfassung des Forschungsstandes

Durch die Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte wurde deutlich, dass die gezielte Herstellung von analgetischen Placeboeffekten einen großen Einfluss auf das Behandlungsergebnis sowohl bei akuten als auch chronischen Schmerzen hat. Aus der Zusammenfassung der Forschungsergebnisse in einem Modell ergibt sich zudem, dass die gezielte Nutzung von Placeboeffekten einen klinisch relevanten Effekt haben kann [8]. Dementsprechend sollten Placeboeffekte auch im klinischen Alltag systematisch induziert werden. Dazu ist es zwingend erforderlich, die zugrundeliegenden Mechanismen des analgetischen Placeboeffekts zu verstehen. Aus dem Modell, das in Kapitel 2.2.2 ‚Modell zur Entstehung des Placeboeffekts‘ vorgestellt wurde, ergeben sich diesbezüglich vielversprechende Forschungsansätze. Während Lernmechanismen wie die klassische Konditionierung oder Lernen durch verbale Instruktion vielfach untersucht wurden, wurde Beobachtungslernen als Lernmechanismus für den Placeboeffekt noch nicht hinreichend erforscht. Zudem fehlt in der Literatur auch eine Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen von Beobachtungslernen von Placeboeffekten. Bei der tieferen Auseinandersetzung mit dem Modell ergibt sich eine weitere Implikation: Die verdeckte Vergabe eines Placebos, d. h. die täuschende Instruktion, dass es sich um ein Medikament handelt, erscheint keine zwingende Voraussetzung für die Entstehung von Placeboeffekten zu sein. Während erste Studien existieren, die eine generelle Wirkung von OLP auf chronische Rückenschmerzen zeigten, konnten hier noch keine spezifischen Wirkmechanismen nachgewiesen werden. Bislang gibt es keinen Beleg, dass dieser Effekt durch Beobachtungslernen ausgelöst oder moduliert werden kann.

Die Übersichtsarbeit zu den bisherigen Studien zum Beobachtungslernen ergab, dass es unter Laborbedingungen möglich ist, durch Beobachtungslernen analgetische Placeboeffekte auszulösen. Dieser Effekt wurde bisher nur in dieser Studie an chronischen Schmerzpatient:innen untersucht. Hier konnte zwar ein Placeboeffekt hinsichtlich der körperlichen Funktionskapazität, jedoch kein analgetischer Placeboeffekt nachgewiesen werden. Daher sollte Beobachtungslernen von Placeboeffekten weiter unter klinischen Bedingungen bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen untersucht werden. Die Übersicht der Studien zeigt zudem, dass die Verwendung eines Live-Modells oder eines Videos keinen Unterschied ergab.

Fragestellung II: Der additive Placeboeffekt im klinischen Kontext

Laborstudien konnten Behandlungseffekte der *Open Medication* im Vergleich zur *Hidden Medication* unter hoch kontrollierten Bedingungen nachweisen [18] und damit den sogenannten additiven Placeboeffekt in der Schmerzbehandlung belegen. Um jedoch klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen, sind klinische Studien an Patient:innen sowie Studien an Patient:innen in ihrer Alltagsumgebung erforderlich, um so die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf klinische Behandlungen nachzuweisen. Dies wird im Rahmen der Fragestellung II behandelt. In der Publikation 3 konnte gezeigt werden, dass Beobachtungslernen einen additiven Placeboeffekt zu einem Medikament, das in der Rückenschmerzbehandlung eingesetzt wird, bezogen auf die körperliche Funktionskapazität auslösen kann. Diese Studie ist die erste Studie, die Beobachtungslernen von Placeboeffekten bei Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen nachweisen konnte. Die Studie zeigt, dass der Placeboeffekt durch Beobachtungslernen auch im klinischen Alltag induzierbar ist und zu signifikanten Effekten führt. Ein analgetischer Placeboeffekt konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Dies kann darauf zurückgeführt werden,

dass der Studienablauf keine direkte Beobachtung einer Schmerzreduktion am Modellpatienten zuließ. Eine unmittelbare Veränderung z. B. eines schmerzverzerrten Gesichtsausdruckes zu einem neutralen oder glücklichen Gesichtsausdruck nach der Einnahme von Medikamenten war nicht direkt zu beobachten. In weiteren Studien sollte diese Möglichkeit in einer Videoaufnahme berücksichtigt werden.

Zu alltagsnahen Placeboeffekten gehört auch, dass Placeboeffekte individuell sehr unterschiedlich ausfallen können. Während bei Studien die Einstellung der Teilnehmenden gegenüber der Behandlung meist positiv ist, da sie freiwillig teilnehmen, ist im klinischen Alltag die Einstellung zur Behandlung von Patient:innen höchst unterschiedlich. In verschiedenen Studien konnte z. B. gezeigt werden, dass die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten einen hohen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte [83], und es kann davon ausgegangen werden, dass hierdurch der Placeboeffekt moduliert wird. Für den Einsatz im klinischen Alltag ist es daher wichtig, die Einstellung gegenüber Medikamenten genau zu erheben. Die Möglichkeiten, diese Einstellung zu messen, sind allerdings eingeschränkt. Der Fokus existierender Messinstrumente für die Einstellung gegenüber Medikamenten liegt eher auf negativen Aspekten. Dies ist hilfreich, um die Wahrscheinlichkeit von Noceboeffekten zu erfassen, kann aber keine zuverlässige Aussage für Placeboeffekte ergeben. Daher wurde eine deutsche Version des GAMQ erstellt und validiert. Auch hier sollte für die klinische Alltagsrelevanz die Validierung an Patienten durchgeführt werden. Hierbei ergab sich, dass die Testgütekriterien ausreichend erfüllt waren. Es wurde überprüft, ob die zugrundeliegende Faktorenstruktur, die in der niederländischen und der englischen Version identifiziert wurde, auch mit der Faktorenstruktur übereinstimmt, die die deutsche Version des Fragebogens kennzeichnet. Mittels der englischen Version wurden drei Subskalen ermittelt: ‚Vertrauen‘, ‚Bedenken‘ und ‚Abneigung‘. Zu diesen Skalen wurden die Fragebogenitems zugeordnet, die die größte Faktorladung für die jeweilige Subskala aufwiesen. Bei der deutschen Version wurde nun überprüft, ob diese Struktur auch mit den erhobenen Daten übereinstimmte. Hier zeigten die gängigen Maße, dass die Passung zwischen der angenommenen Faktorenstruktur und den Daten gut bis ausreichend ist. Dies bedeutet, dass die deutsche Version des GAMQ geeignet ist, die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten im klinischen Kontext zu erfassen.

Fragestellung III: Implikationen aus den Veröffentlichungen für weitere Studien im Hinblick auf offen vergebene Placebos

Neben der weiteren Erforschung des Beobachtungslernens als zugrundeliegender Mechanismus für Placeboeffekte wurde in der Publikation 1 herausgearbeitet, dass Studien zu offen vergebenen Placebos sinnvoll sind. Zwar gibt es Studien, die zeigen, dass OLP bei chronischen Schmerzen einen signifikant positiven Effekt haben [15]. Bei diesen Studien wurde jedoch nicht untersucht, welche zugrundeliegenden Mechanismen den Effekt beeinflussen [15]. Bei anderen Untersuchungen zum Placeboeffekt wird ein Lernmechanismus wie klassische Konditionierung, Instruktion (verbales Lernen), Beobachtungslernen oder die Kombination aus verschiedenen Lernmechanismen verwendet. Diese zugrundeliegenden Mechanismen sind bei OLP bislang noch nicht untersucht worden. Es wird vermutet, dass vorherige Erfahrungen im Sinne klassischer Konditionierung einen Wirkmechanismus darstellen [36]. Zudem wird den Patient:innen eine Erklärung geboten, warum das OLP wirken sollte, d. h. es wird eine Instruktion und damit verbales Lernen verwendet. In der abgeschlossenen, aber noch nicht publizierten Studie (Publikation 5 [76]) wird der Einfluss von Beobachtungslernen auf das Verabreichen von OLP untersucht. Hierbei wird ein Video eines Modellpatienten verwendet. In diesem Video wurde genau darauf geachtet, dass dieser zunächst einen schmerzverzerrten Gesichts-

ausdruck zeigt, dann das Placebo einnimmt und danach einen schmerzverzerrten bis glücklichen Gesichtsausdruck zeigt. Zudem wurden zusätzlich zur subjektiven Messung der körperlichen Funktionskapazität Videoaufnahmen von alltagsnahen Übungen der Patient:innen erstellt. Dies gewährleistet ein objektives Maß für die körperliche Funktionskapazität und die Auswahl von alltagsnahen Übungen führt zu einer besseren Übertragung der Ergebnisse auf den Alltag von Patient:innen.

Die laufende Studie unserer Arbeitsgruppe innerhalb des Sonderforschungsbereichs 289 *Treatment Expectation* behandelt zudem den direkten Vergleich von additiven Placeboeffekten durch Beobachtungslernen bei Behandlung mit einem Verum mit dem Effekt offen vergebener Placebos ohne Verumbehandlung. Dafür erhalten Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen entweder ein OLP oder ein Medikament (Metamizol). Beide Gruppen werden nochmals unterteilt, woraus insgesamt vier Untersuchungsgruppen resultieren: Jeweils eine der beiden Gruppen sieht zusätzlich ein Video des Modellpatienten, die anderen beiden erhalten nur das Medikament bzw. ein OLP. Der Modellpatient zeigt in einem Video, wie er von der Behandlung mit dem Medikament profitiert, in dem anderen Video, wie er von dem OLP profitiert. So kann direkt verglichen werden, welchen Einfluss das Beobachtungslernen entweder auf die Wirkung des OLP oder des Verums hat. Zudem kann verglichen werden, wie sich die Wirkung des Beobachtungslernens bei einem Verum und einem OLP unterscheidet. Auch hier werden wieder alltagsnahe Übungen der Patient:innen untersucht, um ein objektives Maß für die körperliche Funktionskapazität zu erhalten.

5.3 Methodische Aspekte

Stärken der Arbeit

Die vorliegende Dissertation umfasst verschiedene Studien, die sich mit dem Thema des analgetischen Placeboeffekts und dem zugrundeliegenden Modell befassen. Als Stärke sind die verschiedenen Arten der Publikationen hervorzuheben: Es wurden Übersichtsartikel erstellt, eine klinische Studie durchgeführt und eine Fragebogenübersetzung evaluiert.

Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit ist, dass zwei Modelle zum Placeboeffekt zusammengeführt wurden: die Stärken der beiden Modelle, der Fokus auf die Lernmechanismen des Modells von Colloca und die Zusammenführung aktueller Forschungsergebnisse im Modell von Bingel, wurden so in einem erweiterten Modell abgebildet [8, 20]. Die durchgeführten Studien orientieren sich an dem erweiterten Modell. Dies ist bedeutsam, da es einzelne Studienergebnisse in einen größeren Zusammenhang stellt. Erst daraus ergeben sich die Implikationen für weitere Forschungsansätze.

Des Weiteren liegt eine weitere Stärke dieser Arbeit darin, dass in dem Überblick zum Beobachtungslernen auch der Forschungsstand zu dem Bereich der Placeboanalgesie zusammengefasst wird. Hier wird deutlich, welche Aspekte noch nicht erforscht wurden, und dass besonders Studien mit dem Fokus auf chronischen Schmerzpatient:innen fehlen. Dabei ist hervorzuheben, dass eine klare Definition von Beobachtungslernen und den damit verbundenen Voraussetzungen entwickelt wurde, die in anderen Studien bislang nicht vorgenommen wurde.

Die klinische Studie zum Beobachtungslernen bei Schmerzpatient:innen ist ebenfalls eine besondere Stärke der vorliegenden Arbeit. Sie zeigt, wie die erarbeiteten Fragestellungen und

deren Ergebnisse schließlich in die klinische Praxis umgesetzt werden können. Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Studie, die Beobachtungslernen von Placeboeffekten im klinischen Alltag nachweist. Hierbei sollte die hohe Praxisnähe herausgestellt werden: Die Patient:innen wurden direkt bei einem Routinebesuch beim Arzt befragt. Sie trafen den Modellpatienten in diesem Setting und gingen davon aus, dass es sich um einen Mitpatienten handelt. Aufgrund dieser hohen Alltagsnähe lassen sich die Ergebnisse besonders gut auf den klinischen Alltag übertragen und liefern wertvolle Hinweise für die Integration von Placeboeffekten in die Behandlung von chronischen Schmerzpatient:innen.

Die Fragebogenstudie zur deutschen Übersetzung des GAMQ liefert eine einfach anzuwendende deutsche Version des Fragebogens. Die Zusammenarbeit mit der Forschergruppe, die den Fragebogen entwickelt hat, führte zu einer qualitativ hochwertigen Übersetzung, bei der die Autor:innen des Fragebogens beurteilen konnten, ob der ursprüngliche Inhalt der Fragen auch in der deutschen Version deutlich wurde.

In der aktuell laufenden Studie [79] unserer Arbeitsgruppe innerhalb des Sonderforschungsbereichs 289, deren Datenerhebung noch nicht abgeschlossen ist, wurden die Erkenntnisse aus den vorherigen Arbeiten umgesetzt. Besonders die Aufzeichnung des Videos mit einem Modellpatienten erhöht die Qualität der Studie: Aufgrund der Standardisierung durch ein Video können die Effekte klar der Intervention zugeordnet werden. Zudem kann durch diese Untersuchung die Wirkung des Beobachtungslernens auf den additiven Placeboeffekt bei einem Analgetikum einerseits und einem OLP andererseits verglichen werden. Diese direkte Gegenüberstellung ist eine der Stärken dieser Studie.

Limitationen der Arbeit

Beide Überblicksarbeiten, Publikation 1 und 2, ergeben eine Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes. Publikation 2 umfasst allerdings keine Berechnungen im Sinne einer Metaanalyse, was wiederum erforderlich wäre, um eine Aussage auf Basis systematischer Methodik zu gewinnen. Eine weitere Limitation ist auch das Fehlen einer Überblicksarbeit zu dem Thema OLP bei chronischen Schmerzen.

In der klinischen Studie mit dem Live-Modellpatienten bestand eine hohe Alltagsnähe. Dennoch führte diese Methodik auch zu einer gewissen Unkontrollierbarkeit bei der Begegnung des Modellpatienten mit den teilnehmenden chronischen Schmerzpatient:innen. Das Live-Modell hatte zwar einen standardisierten Text für die Begegnung mit den Patienten, dennoch fiel die Interaktion in der Situation aufgrund der Individualität jeweils anders aus. Eine weitere Limitation dieser Studie war die geringe Fallzahl. Eine höhere Fallzahl wäre nötig gewesen, um die Aussagequalität der Studie noch zu erhöhen.

Die Fragebogenstudie zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten hätte davon profitiert, dass zusätzlich auch Teilnehmende ohne Erkrankung, mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen oder mit chronischen Erkrankungen, die keine oder kaum Schmerzen verursachen, untersucht worden wären. Leider war dies im Rahmen des zeitlich begrenzten Projekts nicht umsetzbar.

Die klinische, noch nicht veröffentlichte Studie (geplante Publikation 5), in der OLP mit und ohne Beobachtungslernen verglichen wird zieht als Kontrollgruppe eine Natural-History-Gruppe heran. Aufgrund der Verblindung erhalten alle Gruppen eine Instruktion und eine Erklärung zur Wirkungsweise des OLP. Verglichen wird dann, ob OLP mit einer Erklärung, aber

ohne Beobachtungslernen anders wirkt als OLP mit Erklärung und mit zusätzlichem Beobachtungslernen. Hier wäre es von Vorteil gewesen, eine weitere Gruppe einzuplanen, die ein OLP ohne eine Erklärung erhält, um auch diesen Aspekt zu kontrollieren.

5.4 Implikationen für zukünftige Forschung

Aus den vorgestellten Ergebnissen ergeben sich unterschiedliche Implikationen für die Forschung. Beobachtungslernen als auslösender Mechanismus für Placeboeffekte muss weiter untersucht werden, da die bisherigen Ergebnisse nicht ausreichen, um verlässliche Aussagen zur Wirkungsweise zu machen. Für die Übertragung in den klinischen Alltag ist es zudem wesentlich zu erforschen, wie hoch die Effektstärken sind. Dabei müssen vermehrt Studien an chronischen Schmerzpatient:innen durchgeführt werden, um Aussagen darüber zu gewinnen, ob die Effekte im klinischen Alltag weniger stark sind als unter Laborbedingungen. Zentral ist hier, dass auch der Fokus auf die Erklärung zum Beobachtungslernen und die Aufmerksamkeitslenkung gelegt wird. Aus der klinischen Studie ergab sich, dass sich die Patient:innen wenig an den Modellpatienten erinnerten. Über eine Aufmerksamkeitslenkung kann erkenntlich werden, warum die Beobachtung des Modells für ihn:sie relevant ist.

Die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten kann ein wichtiger Prädiktor für das Behandlungsergebnis sein. Dementsprechend sollte der GAMQ als Messinstrument in weiteren Studien verwendet werden. Ein weiterer Vorteil wäre, dass die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten die Ausprägung von Placeboeffekten mit erklären könnte. Die Varianz hinsichtlich der angegebenen Schmerzstärken nach der Intervention könnte zu einem Teil durch den Prädiktor ‚allgemeine Einstellung zu Medikamenten‘ erklärt werden. So würde weniger Varianz unerklärt bleiben, was bei der Berechnung bedeutet, dass die Aussage darüber, wie hoch der Anteil der Intervention an der Varianz der Ergebnisvariable ist, vereinfachen würde.

OLP sollten weiter in klinischen Studien untersucht werden. Sie bieten eine Möglichkeit, den Placeboeffekt zu nutzen, ohne Patient:innen bewusst zu täuschen. Hierbei sollten die zugrundeliegenden Lernmechanismen noch genauer untersucht werden, um das OLP effektiv einsetzen zu können. Eine solche Anwendung im klinischen Alltag setzt zudem die Akzeptanz von OLP in der Allgemeinbevölkerung voraus, die wiederum gestärkt werden sollte. Dann wären Patient:innen eher bereit, OLP einzunehmen. In der klinischen Anwendung ist ebenfalls noch nicht klar, ob Langzeiteffekte von OLP bei einmaliger Einnahme und dauerhafter Einnahme signifikant sind. Dabei wäre es wesentlich zu wissen, ob sich bei einer dauerhaften Einnahme von OLP der Placeboeffekt abbaut, sodass das OLP keine signifikanten Effekte mehr auslösen kann.

5.5 Implikation für die Praxis

In der klinischen Praxis ist es zentral, den:die Patient:in über den Placeboeffekt zu informieren. Wenn er:sie verstanden hat, wie der Placeboeffekt wirkt und dass die eigene Erwartungshaltung einen Einfluss auf die Behandlung haben kann, kann die:der Patient:in selbstständig an der Erwartungshaltung arbeiten.

Für eine effektive dauerhafte Anwendung von OLP gibt es noch keine Belege. OLP können aber in Absprache mit dem:der Patient:in genutzt werden, um den Placeboeffekt erlebbar zu ma-

chen. Dies kann eine einmalige Intervention bedeuten, die die Selbstwirksamkeit des:der Patient:in erhöht. So kann er:sie die Erkenntnis, dass die Schmerzhemmung bei ihm:ihr einen Effekt haben kann, auch auf andere Schmerzbewältigungsstrategien übertragen.

Darüber hinaus kann auch im Kontext der multimodalen Schmerztherapie Beobachtungslernen eingesetzt werden. So können zum Beispiel Videos mit den positiven Erlebnissen von Patient:innen, die die gleiche Behandlung durchlaufen haben, erstellt werden. Beobachtungslernen kann genutzt werden, um als additiver Placeboeffekt zusätzlich zu effektiven Behandlungen die Ergebnisse zu stärken.

Neben Erwartungen, die im klinischen Kontext positiv zu beeinflussen sind, kann auch die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten thematisiert werden. Dabei kann eine Vermittlung der Informationen zum Placeboeffekt die Einstellung positiv beeinflussen. Diesbezüglich ist darauf zu achten, eine Balance zwischen positiven Wirkungen des Medikaments und den Nebenwirkungen herzustellen. Auch sollen Patient:innen Gelegenheit haben, über Ängste und Befürchtungen gegenüber Medikamenten zu sprechen. Eine empathische Aufnahme solcher Sorgen kann die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten positiv beeinflussen.

5.6 Ausblick und Schlussfolgerungen

Chronische Schmerzen stellen für die Betroffenen und für die Gesellschaft insgesamt eine große Herausforderung dar. Die Behandlung gestaltet sich häufig schwierig. Placeboeffekte können genutzt werden, um die Behandlung von chronischen Schmerzpatient:innen zu verbessern. Die vorliegende Dissertation liefert einen bedeutsamen Beitrag, um die zugrundeliegenden Mechanismen von Placeboeffekten zu erforschen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Placeboeffekte, die durch Beobachtungslernen ausgelöst werden, zur Behandlung von chronischen Schmerzpatient:innen genutzt werden können. OLP zeigen einen weiteren signifikanten Ansatz auf, um Placeboeffekte in die Behandlung von chronischen Schmerzen zu integrieren.

6. Abkürzungsverzeichnis

CFI	Comparative fit index
GAMQ	General Attitude towards Medication Questionnaire
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10
OLP	Open Label Placebo
PSM	Perceived Sensitivity to medicines Scale
RMSEA	Square Root Mean Residual
SRMR	Root Mean Square Error of Approximation
WHO	World Health Organisation

7. Literaturverzeichnis

1. Amanzio M, Benedetti F (1999) Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *Journal of Neuroscience* 19:484-494
2. Amanzio M, Pollo A, Maggi G et al. (2001) Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 90:205-215
3. Bąbel P (2019) Classical conditioning as a distinct mechanism of placebo effects. *Frontiers in Psychiatry* 10:449
4. Bajcar EA, Wierciuch-Kuzianik K, Farley D et al. (2020) One of us or one of them? The effects of the model's and observer's characteristics on placebo analgesia induced by observational learning. *Plos one* 15:e0243996
5. Bandura A, Ross D, Ross SaJTJOA et al. (1963) Imitation of film-mediated aggressive models. 66:3
6. Benedetti F (2006) Placebo analgesia. *Neurological Sciences* 27:s100-s102
7. Bergman S (2007) Management of musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 21:153-166
8. Bingel U (2020) Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome. *Pain* 161:S48-S56
9. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K et al. (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine* 3:70ra14-70ra14
10. Bishop MD, Mintken P, Bialosky JE et al. (2013) Patient expectations of benefit from interventions for neck pain and resulting influence on outcomes. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy* 43:457-465
11. Blease C, Colloca L, Kaptchuk TJ (2016) Are open-Label Placebos Ethical? Informed Consent and Ethical Equivocations. *Bioethics* 30:407-414
12. Boussageon R, Howick J, Baron R et al. (2021) HOW DO THEY ADD UP? THE INTERACTION BETWEEN THE PLACEBO AND TREATMENT EFFECT: A SYSTEMATIC REVIEW. *British Journal of Clinical Pharmacology*
13. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain* 10:287-333
14. Bundesärztekammer (Bäk), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Kbv), (Awmf) ADWMF (2017) Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuz-schmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>
15. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L et al. (2016) Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 157:2766-2772
16. Colloca L, Barsky AJ (2020) Placebo and Nocebo Effects. *New England Journal of Medicine* 382:554-561
17. Colloca L, Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144:28-34
18. Colloca L, Benedetti F (2005) Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience* 6:545
19. Colloca L, Howick J (2018) Placebos without deception: outcomes, mechanisms, and ethics. *International review of neurobiology* 138:219-240
20. Colloca L, Klinger R, Flor H et al. (2013) Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154:511-514
21. Colloca L, Miller FG (2011) How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366:1859-1869
22. Crichton F, Dodd G, Schmid G et al. (2014) The power of positive and negative expectations to influence reported symptoms and mood during exposure to wind farm sound. *Health Psychology* 33:1588

23. Crook J, Rideout E, Browne G (1984) The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain* 18:299-314
24. Deyo RA, Von Korff M, Duhrkoop D (2015) Opioids for low back pain. *Bmj* 350
25. Egorova N, Park J, Orr SP et al. (2015) Not seeing or feeling is still believing: conscious and non-conscious pain modulation after direct and observational learning. *Scientific reports* 5:1-9
26. Elliott AM, Smith BH, Penny KI et al. (1999) The epidemiology of chronic pain in the community. *The lancet* 354:1248-1252
27. Enck P, Bingel U, Schedlowski M et al. (2013) The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature reviews Drug discovery* 12:191-204
28. Gaebel W, Riesbeck M, Zielasek J et al. (2018) Internetbasierte Untersuchungen zur diagnostischen Klassifikation und Kodierung psychischer Störungen im Vergleich von ICD-11 und ICD-10. *Fortschritte der Neurologie- Psychiatrie* 86:163-171
29. Geers AL, Wellman JA, Fowler SL et al. (2010) Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *J Pain* 11:1165-1171
30. Gollub RL, Kirsch I, Maleki N et al. (2018) A functional neuroimaging study of expectancy effects on pain response in patients with knee osteoarthritis. *The Journal of Pain* 19:515-527
31. Haanstra TM, Kamper SJ, Williams CM et al. (2015) Does adherence to treatment mediate the relationship between patients' treatment outcome expectancies and the outcomes of pain intensity and recovery from acute low back pain? *Pain* 156:1530-1536
32. Häuser W, Schmutzer G, Hinz A et al. (2013) Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population. *Schmerz (Berlin, Germany)* 27:46-55
33. Hunter T, Siess F, Colloca L (2014) Socially induced placebo analgesia: A comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *European Journal of Pain* 18:914-922
34. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I et al. (2012) Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109:15959-15964
35. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM et al. (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Science translational medicine* 6:218ra215-218ra215
36. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al. (2010) Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 5:e15591
37. Kaptchuk TJ, Hemond CC, Miller FG (2020) Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *bmj* 370
38. Kaptchuk TJ, Miller FG (2015) Placebo effects in medicine. *N Engl J Med* 373:8-9
39. Kessner S, Wiech K, Forkmann K et al. (2013) The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA internal medicine* 173:1468-1469
40. Kind P, Dolan P, Gudex C et al. (1998) Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *Bmj* 316:736-741
41. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A et al. (2019) Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 160:2891-2897
42. Klingler R, Colloca L, Bingel U et al. (2014) Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 155:1055
43. Klingler R, Flor H (2014) Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment. In: *Placebo*. Springer, p 217-235
44. Klingler R, Flor H (2013) The potential of the analgesic placebo effect in clinical practice—recommendations for pain management. In: *Placebo and Pain*. Elsevier, p 267-275
45. Klingler R, Flor H (2013) The Potential of the Analgesic Placebo Effect in Clinical Practice – Recommendations for Pain Management. 267-275
46. Klingler R, Kothe R, Schmitz J et al. (2017) Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain* 158:1893-1902
47. Klingler R, Schwartz M, Bingel U (2020) Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Nervenarzt*:1-8

48. Klinger R, Soost S, Flor H et al. (2007) Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 128:31-39
49. Klinger R, Stuhldreier J, Schwartz M et al. (2018) Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *International review of neurobiology* 139:107-128
50. Kube T, Rief W (2017) Are placebo and drug-specific effects additive? Questioning basic assumptions of double-blinded randomized clinical trials and presenting novel study designs. *Drug Discovery Today* 22:729-735
51. Kunkel A, Bingel U (2023) Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Schmerz*:1-13
52. Levine JD, Gordon NC (1984) Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 312:755-756
53. Linde K, Witt CM, Streng A et al. (2007) The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 128:264-271
54. Linton SJ, Götestam KG (1984) A controlled study of the effects of applied relaxation and applied relaxation plus operant procedures in the regulation of chronic pain. *British Journal of Clinical Psychology* 23:291-299
55. Locher C, Nascimento AF, Kirsch I et al. (2017) Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain* 158:2320-2328
56. Lyby PS, Forsberg JT, Åsli O et al. (2012) Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN®* 153:1114-1121
57. Makary MA, Overton HN, Wang P (2017) Overprescribing is major contributor to opioid crisis. In: *British Medical Journal Publishing Group*
58. Maser D, Müller D, Bingel U et al. (2021) Ergebnisse einer Pilotstudie zur Rolle der Therapieerwartung bei der interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie bei chronischem Rückenschmerz. *Der Schmerz*:1-10
59. Mayer RE (2011) Applying the science of learning.
60. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM (2015) Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Revista de saude publica* 49:73
61. Muller M, Kamping S, Benrath J et al. (2016) Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *Eur J Pain* 20:1530-1541
62. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 160:28-37
63. Ospina M, Harstall C (2002) Prevalence of chronic pain: an overview. *Citeseer*
64. Pavlov P (1925) Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. In:
65. Peciña M, Azhar H, Love TM et al. (2013) Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology* 38:639-646
66. Peerdeman KJ, Van Laarhoven AI, Keij SM et al. (2016) Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *Pain* 157:1179-1191
67. Phillips CJ (2006) Economic burden of chronic pain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 6:591-601
68. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A et al. (2001) Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 93:77-84
69. Raghuraman N, Wang Y, Schenk LA et al. (2019) Neural and behavioral changes driven by observationally-induced hypoalgesia. *Scientific reports* 9:1-13
70. Rajae SS, Bae HW, Kanim LE et al. (2012) Spinal fusion in the United States: analysis of trends from 1998 to 2008. *Spine* 37:67-76
71. Schaefer M, Sahin T, Berstecher B (2018) Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PloS one* 13:e0192758

72. Schenk LA, Colloca L (2020) The neural processes of acquiring placebo effects through observation. *NeuroImage* 209:116510
73. Schmidt CO, Raspe H, Pfingsten M et al. (2007) Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 32:2005-2011
74. 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. *Psychotherapy and psychosomatics* 88:203-214
75. Schwartz M, Klinger R (2022) Analgetische Placeboeffekte und Implikationen für die Behandlung chronischer Schmerzen. *Psychotherapeut*:1-7
76. Schwartz M, Klinger R (2023) Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning in preparation
77. Schwartz M, Stuhlreyer J, Klinger R (2022) Seeing others is believing—Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen? *Der Schmerz* 36:196-204
78. Stewart-Williams S, Podd J (2004) The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological bulletin* 130:324
79. Stuhlreyer J, Schwartz M, Friedheim T et al. (2022) Optimising treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ open* 12:e059044
80. Swider K, Babel P (2013) The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 154:1312-1317
81. Świder K, Babel P (2016) The effect of the type and colour of placebo stimuli on placebo effects induced by observational learning. *PLoS One* 11:e0158363
82. Świder K, Babel P, Wronka E et al. (2019) Placebo analgesia induced by verbal suggestion in the context of experimentally induced fear and anxiety. *Plos one* 14:e0222805
83. Tekampe J, Peerdeman K, Van Middendorp H et al. (2019) Development and Validation of the General Attitude Towards Medication Questionnaire (GAMQ)-Preprint.
84. Tetreault P, Mansour A, Vachon-Pressseau E et al. (2016) Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials. *PLoS biology* 14
85. Tetreault P, Mansour A, Vachon-Pressseau E et al. (2016) Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials. *PLoS biology* 14:e1002570
86. Van Lierde E, Goubert L, Vervoort T et al. (2020) Learning to fear pain after observing another's pain: An experimental study in schoolchildren. *European Journal of Pain* 24:791-806
87. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J et al. (2010) Pharmacological treatment of chronic pain—the need for CHANGE. *Current medical research and opinion* 26:1231-1245
88. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L et al. (1988) An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 32:173-183
89. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T et al. (2009) Costs of back pain in Germany. *European journal of pain* 13:280-286
90. Witthöft M, Rubin GJ (2013) Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *Journal of psychosomatic research* 74:206-212
91. Zunhammer M, Ploner M, Engelbrecht C et al. (2017) The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. *Science translational medicine* 9

8. Publikationen in der Originalversion

8.1 Publikation 1

Klinger, R., **Schwartz, M.**, & Bingel, U. (2020). Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Nervenarzt*, 91(8), 700-707.



Placeboeffekte in der Schmerztherapie

Einleitung und Begriffsbestimmung

Die Placeboanalgesie oder -hypalgesie (siehe Glossar) ist eines der am häufigsten untersuchten Placebophänomene. Als Placeboanalgesie bezeichnet man die Schmerzlinderung nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff oder nach Scheineingriffen. Die wesentliche Wirkvariable ist nicht das Leerpräparat selbst, sondern die daran geknüpften Erwartungen und Vorerfahrungen von Schmerzlinderung, welche die Schmerzempfindung substanzial beeinflussen können. Somit ist die Placeboanalgesie zu einem Paradigma für die experimentelle Untersuchung der Schmerzmodulation durch kognitive und emotionale Prozesse geworden. Neurowissenschaftliche Untersuchungen belegen eindrucksvoll, dass die Placeboanalgesie mit einer Aktivierung des absteigenden schmerzmodulierenden Systems assoziiert ist und zumindest partiell über die Ausschüttung endogener Opioiden vermittelt wird.

» Die Nutzung von Placeboeffekten zur Optimierung der Schmerztherapie ist ethisch geradezu zu fordern

Klinisch ist von entscheidender Bedeutung, dass Placeboeffekte nicht nur im Zusammenhang von Placebobehandlungen auftreten. Placeboeffekte können auch bei medikamentösen oder anderen Schmerzbehandlungen auftreten. Die

Wirksamkeit einer pharmakologischen Substanz wird durch den Kontext, in dem sie verabreicht wird, beeinflusst, etwa durch die Behandler-Patienten-Beziehung oder Informationen zur Wirksamkeit. Während sich der Einsatz von Placebobehandlungen ohne Mitwissen des Patienten sowohl ethisch als auch juristisch verbietet, ist die systematische Anwendung von Placeboeffekten zur Optimierung der pharmakologischen (oder einer anderen) Schmerztherapie ethisch geradezu zu fordern. Daher ist heute selbst auf Leitliniensebene festgehalten, wie Placeboeffekte im klinischen Bereich nutzbringend eingesetzt werden können [27], um die Wirksamkeit und Verträglichkeit schmerztherapeutischer Behandlungen zu verbessern.

Dieser Beitrag fasst aktuelle psychologische, neurowissenschaftliche und klinische Befunde zusammen und zeigt praktische Konsequenzen im schmerztherapeutischen Alltag auf: Wie kann die Behandlungserwartung (siehe Glossar) beeinflusst werden, um analgetische Placeboeffekte zu generieren und damit das Behandlungsergebnis zu optimieren?

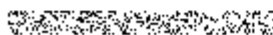
Placeboeffekte in klinischen Studien – Erwartungseffekte oder natürlicher Verlauf?

Eine Schmerzreduktion nach Einnahme von Analgetika lässt nicht automatisch Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Analgetikums zu, genauso wenig wie die Schmerzreduktion nach Einnahme eines Placebos automatisch den Placeboeffekt nachweist. Um die tatsächliche Wirksamkeit eines Schmerzmittels zu untersuchen, wird in der klinischen For-

schung der Vergleich zwischen einer Verum- und einer Placebokontrollgruppe (siehe Glossar) als Goldstandard angesehen [5]. Ein Medikament gilt als unwirksam, wenn das Verum im Vergleich zum Placebo keine signifikante Überlegenheit aufweist, selbst wenn die Symptome nach Einnahme des Medikaments verringert sind. Die Reduzierung kann in diesem Fall auch auf andere Faktoren zurückzuführen sein, z.B. auf den natürlichen Krankheitsverlauf oder die spontane Genesung. Auch die Behandlung mit einem Placebo könnte in diesem Fall fälschlicherweise als wirksam interpretiert werden [22]. Um die schmerzreduzierende Wirkung einer pharmakologischen Substanz oder einer Placebosubstanz zu zeigen, ist ein weiterer Vergleich notwendig, nämlich mit einer dritten Gruppe, die nicht behandelt wird – der sog. Natural-history(NH)-Gruppe (siehe Glossar). Der signifikante Unterschied der Schmerzreduktion zwischen Verum- und Placebogruppe bzw. Placebo- und NH-Gruppe kann als echter Verum- bzw. echter Placeboeffekt interpretiert werden (Abb. 1).

» Ob Verum- und Placeboeffekte sich addieren oder interagieren, ist nicht geklärt

Verum- und Placebowirksamkeit können sich ergänzen, noch nicht geklärt ist allerdings, ob es hier zu einer Addition oder Interaktion der Effekte kommt ([44]; Abb. 2). Bei einem additiven Zusammenhang würden sich die beiden Effekte aufaddieren. Bei einer Interaktion könnte ein wechselseitiger Effekt entstehen, der



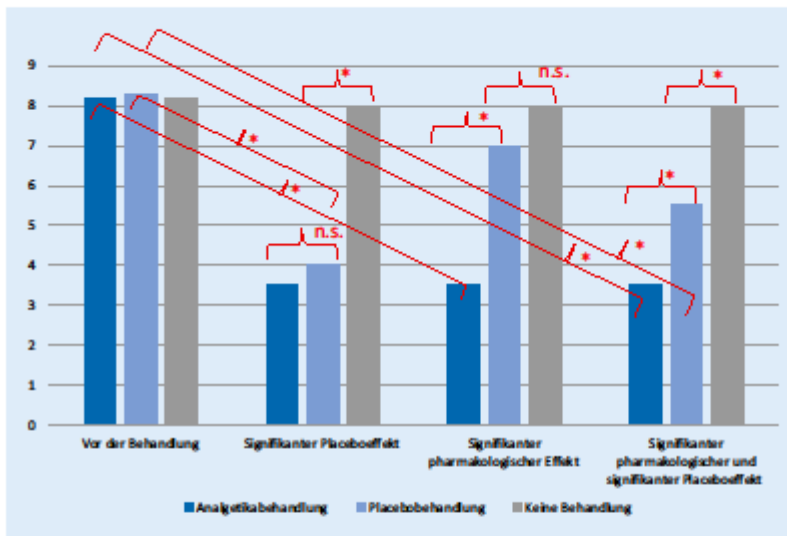


Abb. 1 ◀ Placeboeffekt und pharmakologischer Effekt: signifikante klinische Effekte (aktive Werte). Asterisk signifikanter Effekt, n.s. nicht signifikanter Effekt

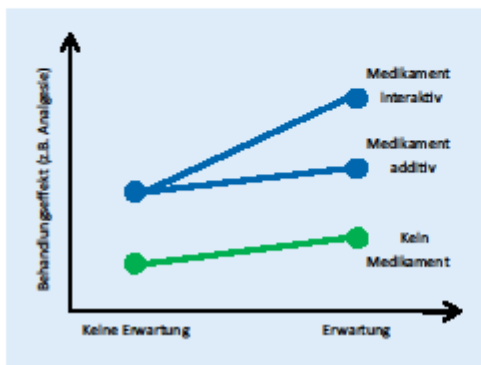


Abb. 2 ◀ Placeboeffekt und pharmakologischer Effekt: Addition und Interaktion

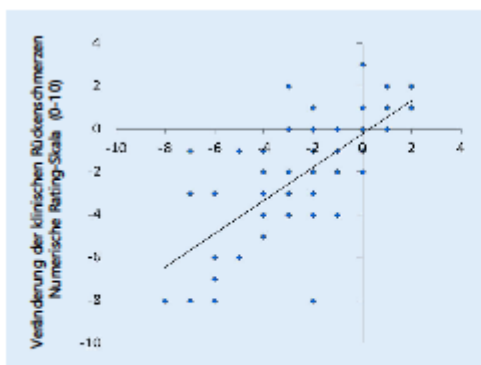


Abb. 3 ◀ Behandlungserwartungen und tatsächliche Rückenschmerzreduktion. $N = 73$, Korrelationskoeffizient nach Pearson $r = 0,72, p < 0,01$. 30 Datenpunkte haben die gleichen Koordinaten; aufgrund der Doppelung sind nur 43 Datenpunkte sichtbar. (Nach [44])

größer oder kleiner ist als die Summe der Einzelteile, die Effekte könnten sich im positiven Fall gegenseitig verstärken.

Mechanismen des Placeboeffekts – die Bedeutung der Behandlungserwartung

Die zugrunde liegenden psychologischen Mechanismen des analgetischen Placeboeffekts wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv erforscht [8, 17, 24]. Hierbei hat sich die Behandlungserwartung der Patienten als zentraler Mechanismus herauskristallisiert. Schmitz et al. konnten in einer klinischen Studie an 73 chronischen Rückenschmerzpatienten zeigen, dass eine Behandlung mit Scheinopioiden eine bis zu 53,9%ige Reduktion der klinischen Rückenschmerzen bewirkte. Die Rate bei echten Opioiden liegt zwischen 30,4 und 67% [15]. Es zeigte sich eine sehr hohe Korrelation zwischen den Erwartungen der Patienten an das Behandlungsergebnis und dem tatsächlichen Behandlungsergebnis (Abb. 3).

Die Ausbildung einer Erwartung wird durch emotionale und kognitive Prozesse gesteuert. Beispielsweise kann durch Fokussierung der Aufmerksamkeit auf positive Aspekte und Effekte der Behandlung deren Wirksamkeit signifikant

Zusammenfassung · Abstract

gesteigert werden. Ängstlichkeit und Stress können sich hingegen negativ auf erwartungsinduzierte Placeboeffekte auswirken [34–36], allerdings nur, wenn das verwendete Placebo zuvor als unwirksam erfahren wurde. Bislang ist wenig darüber bekannt, wie die verschiedenen Einflussfaktoren einer Erwartung miteinander interagieren, insbesondere wenn die Einflüsse eine unterschiedliche Valenz haben. Diese Erkenntnis wäre von hoher klinischer Relevanz, da sie eine entscheidende Verbesserung des Behandlungsergebnisses ermöglichen würde. Die Behandlungserwartung kann auf vielfältige Art und Weise induziert werden (Abb. 4). Die wesentliche Determinante von Erwartungen ist Vorinformation, die eine Vorhersage über den Behandlungserfolg erlaubt. Drei wesentliche, empirisch gut belegte Induktoren von Behandlungserwartungen sind verbale Instruktionen, frühere Behandlungserfahrungen und soziales Lernen (siehe Glossar), also die Beobachtung anderer Patienten, die diese Behandlung erhalten haben [7, 8, 12, 13, 28, 47]. Placeboeffekte können also erlernt werden. Aber auch verschiedenste kontextuelle Aspekte wie der Arztkittel, die Gestaltung der Behandlungsumgebung [53] oder Charakteristika der Behandlung selbst (Injektion vs. Tablette sowie deren Form und Farbe; [37, 38, 43]) können Placeboeffekte beeinflussen.

Placeboeffekte durch Instruktionen

Verbale Informationen, z. B. durch den Behandler, durch Informationsbroschüren oder auch durch den Beipackzettel, steuern maßgeblich den Placeboeffekt und tragen entscheidend zu dessen Wirksamkeit bei [8, 24]. Worte sind erlernte Hinweisreize und knüpfen beim Empfänger an Assoziation früherer Erfahrungen an. Neben den Informationen, die durch die Mitarbeiter des Gesundheitswesens vermittelt werden, spielen auch digitale und soziale Medien eine wichtige Rolle in der Informationsvermittlung mit dementsprechenden Konsequenzen für die Ausbildung von negativen oder positiven Erwartungen [14, 59].

Nervenarzt <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00942-9>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

R. Kilinger · M. Schwartz · U. Bingel

Placeboeffekte in der Schmerztherapie

Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten hat die Forschung zu Schmerz und Placeboanalgesie sowohl in wissenschaftlicher als auch klinischer Hinsicht deutlich an Relevanz gewonnen. In diesem Beitrag werden die aktuellen Erkenntnisse und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Bedeutung der Placeboforschung für die wissenschaftliche Beurteilung der Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten wird erläutert. Aus den psychologischen und neurobiologischen Mechanismen, die der Placeboanalgesie zugrunde liegen, ergeben sich Implikationen für theoretische Modelle und auch für klinisch relevante

Alltagsinterventionen. Der Ausblick zeigt, dass viele Placebophänomene noch nicht vollständig verstanden sind und weiter untersucht werden müssen, um das Potenzial des Placeboeffekts komplett auszuschöpfen. Hierbei werden interindividuelle Unterschiede und deren Einbezug in die Behandlung eine große Rolle spielen.

Schlüsselwörter

Placeboanalgesie · Behandlungserwartung · Placeboforschung · Soziales Lernen · Offene Placebobehandlung

Placebo effects in pain therapy

Abstract

In the past few decades, research on pain and placebo analgesia has gained importance both scientifically and clinically. In this article, the current findings and focus of research as well as the significance of placebo research for assessing the effectiveness of pain medication are illustrated. The underlying mechanisms of placebo analgesia not only have implications for theoretical models but also offer clinically relevant guidelines for everyday interventions in pain treatment. However, many placebo

phenomena are not fully understood and have to be investigated further in order to exploit the full potential of placebo effects. Interindividual differences and their inclusion in treatment will play a major role in this aspect.

Keywords

Placebo analgesia · Treatment expectations · Placebo research · Social learning · Open-label placebo treatment

Placeboeffekte durch Lernen auf Basis früherer Erfahrungen

Eine positive Vorerfahrung mit einem Schmerzmedikament kann eine positive Erwartung an dieses Schmerzmedikament und auf diesem Wege den Placeboeffekt auslösen. Basis hierfür ist assoziatives Lernen (siehe Glossar), bei dem die wiederholte Assoziation eines neutralen Stimulus (z. B. Anblick oder Geschmack einer Schmerztablette) mit dem unkontingierten Stimulus (pharmakologischer Wirkstoff der Schmerztablette) zur sog. konditionierten Reaktion, dem analgetischen Placeboeffekt, führt.

Erhalten beispielsweise gesunde Versuchspersonen an mehreren Tagen hintereinander intravenös Morphin während eines tonischen Schmerzreizes, dann löst danach auch eine Kochsalzlösung, die über dasselbe Infusionssystem im gleichen experimentellen oder klinischen Setting verabreicht wird, eine signifikante Schmerzlinderung aus, selbst wenn sie explizit als Kontrollbedingung angekündigt wird [1]. Diese konditionierte analgetische Reaktion kann durch die Gabe von Naloxon gehemmt werden, was die Beteiligung körpereigener Opioidrezeptoren an der konditionierten Reaktion belegt. Diesen Sonderfall der gelernten Placeboantwort bezeichnet man auch als „pharmakologische Konditionierung“ ([8, 16]; siehe Glossar). Aktuelle Befunde zufolge übertragen sich solche gelernten Placeboeffekte durch eine positive (oder negative) Vorerfahrung auf den nächsten Behandlungsversuch, auch wenn die Art der Behandlung, z. B. die Applikationsform, gewechselt wird [25, 60].

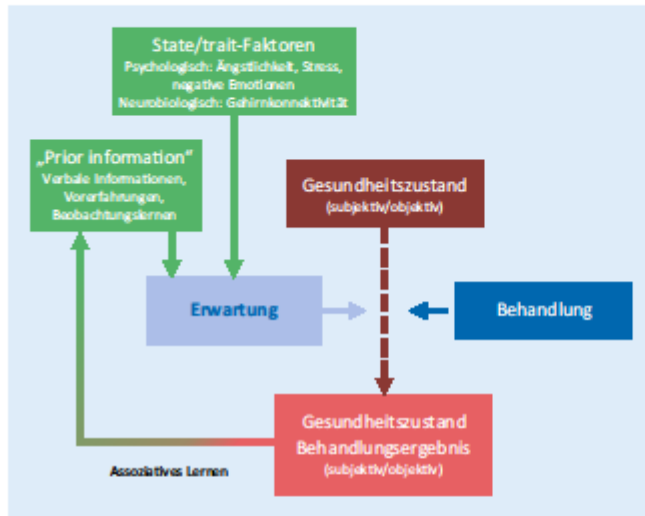


Abb. 4 ▲ Behandlungserwartungen und der Einfluss von früheren Informationen, Zustand und Eigenschaftsfaktoren. Frühere Lernerfahrungen (verbale Informationen, Vorerfahrungen mit Behandlungen, Beobachtungslernen) sowie überdauernde und temporäre psychologische („state-trait“) und neurobiologische Faktoren erzeugen eine Erwartung des Patienten bzgl. seines Gesundheitszustands und seines anstehenden Behandlungsergebnisses. Diese Behandlungserwartung beeinflusst gemeinsam mit der eigentlichen Behandlung vor dem Hintergrund des bestehenden Gesundheitszustands das Behandlungsergebnis, das sich wiederum als neue Lernerfahrung auf die Behandlungserwartung auswirkt.

Solche Effekte finden klinisch derzeit kaum Berücksichtigung, obwohl davon auszugehen ist, dass insbesondere Patienten mit chronischer Erkrankung häufig über die Zeit negative Behandlungserfahrungen akkumulieren, die dann die Wirksamkeit der nächsten therapeutischen Strategie beeinflussen können.

Placeboeffekte durch soziale Beobachtung

Darüber hinaus können nach dem Modell des sozialen Lernens Placeboeffekte durch Beobachtung der Behandlungsergebnisse anderer Patienten erlernt werden [9, 32, 46, 57]. Die Beobachtung schmerzreduzierender Medikamentenwirkungen bei anderen Patienten führt dazu, dass sich die positiven Effekte auf die beobachtende Person übertragen. Diese Annahme wird durch experimentelle Studien [51] und auch durch erste Studien an Patienten gestützt [48]. Hier profitierten Patienten mit chronischen Rücken-

schmerzen signifikant besser von einem Medikament, wenn sie einen anderen Patienten beobachten konnten, der das gleiche Medikament einnahm und eine verbesserte Mobilität und eine Schmerzreduktion zeigte.

Neurobiologische Mechanismen und Korrelate der Placeboanalgesie

Schon in den 1970er-Jahren wiesen erste Untersuchungen darauf hin, dass die Placeboanalgesie mit der Ausschüttung endogener Opioide einhergeht [33]. Funktionell-bildgebenden Untersuchungen ist zu verdanken, dass die zentralnervösen Mechanismen dieser Opioidausschüttung mittlerweile gut charakterisiert sind. Aktuelle Modellen der Placeboanalgesie zufolge beruht die Ausschüttung auf der durch Erwartungen kognitiv ausgelösten Aktivierung des descendierenden, schmerzhemmenden Systems, wobei dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem rostralen an-

terieren Cingulum und subkortikalen Kerngebieten wie dem periaquäduktalen Grau eine Schlüsselrolle zukommt [10, 58].

Die Aktivierung des schmerzhemmenden Systems bedingt eine verminderte Aktivierung schmerzrelevanter Areale, wie des insulären oder somatosensorischen Kortex, die gemäß jüngsten Untersuchungen der spinalen funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) auf eine Modulation der nozizeptiven Signalverarbeitung bereits auf Höhe des spinalen Hinterhorns zurückzuführen ist. Sowohl pharmakologische Interventionen mit dem Opioidantagonisten Naloxon in Kombination mit fMRT als auch Untersuchungen mit Opioid-Liganden-Positronenemissionstomographie (z. B. mit [¹⁴C]-Carfentanil-PET) belegen die substantielle Beteiligung des endogenen Opioidsystems an der Schmerzhemmung während der Placeboanalgesie. Aktuellste Befunde deuten darauf hin, dass unter bestimmten Umständen – bei wiederholter Vorbehandlung mit einem Nichtopioidanalgetikum – auch das körpereigene Cannabinoidsystem an der Placeboanalgesie beteiligt sein kann [3].

Beitrag von Placeboeffekten zu aktiven pharmakologischen und anderen Behandlungen

Sowohl klinische als auch experimentelle Untersuchungen belegen, dass Placebomechanismen die Wirksamkeit und Verträglichkeit medizinischer Behandlungen stark beeinflussen. Dies illustrieren besonders die sog. Open-hidden-Paradigmen ([2, 11]; siehe Glossar), welche die Wirksamkeit von Medikamenten in ihrer „offenen“ und ihrer sog. „verdeckten“ Gabe vergleichen und damit den Einfluss von kognitiven Effekten (Erwartung) auf die Medikamentenwirkung darlegen (Abb. 5). Bei der „offenen“ Medikamentengabe erhalten die Patienten bzw. Probanden die Medikamente sichtbar und nehmen diese mit allen Sinnen wahr. Bei der „verdeckten“ Gabe wissen sie weder ob noch wann genau das Medikament verabreicht wird, da die Applikation verdeckt erfolgt, z. B. über

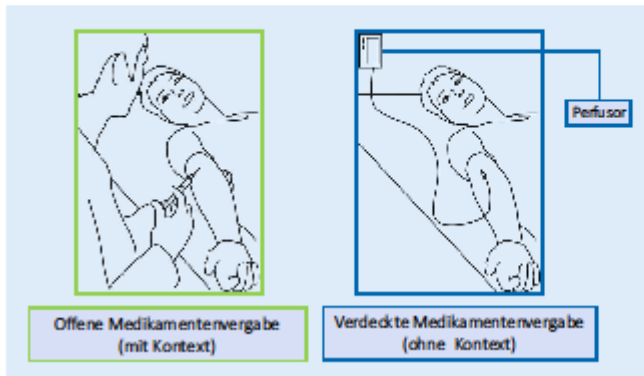


Abb. 5 ▲ Forschungsparadigma der „offenen“ vs. „verdeckten“ Medikamentengabe

eine computergesteuerte Infusionspumpe.

Ein Vergleich dieser beiden Gabebedingungen zeigt, dass eine verdeckte Applikation selbst hochpotenter Analgetika eine deutlich geringere schmerzreduzierende Wirkung erzielt als die offene Gabe. Die analgetische Wirkung setzt sich demnach aus zwei Komponenten zusammen, aus einer pharmakologischen und einer kognitiv ausgelösten oder „psychologischen“ Komponente. Entsprechende Befunde sind nicht auf analgetische Behandlungen beschränkt, sondern liegen auch für pharmakologische Behandlungen in anderen Indikationen vor. Eine Übersicht geben Schedlowski et al. [45].

Die Open-hidden-Paradigmen verdeutlichen, dass Placeboantworten, die durch Erwartung bzw. durch die Arzt-Patienten-Interaktion induziert werden, auch ohne Gabe eines Placebos auftreten und inhärent jede medizinische Behandlung beeinflussen und über die rein pharmakologische Wirkung hinaus abschwächen oder verbessern können.

» Negative Erwartungen können die Wirkung von eigentlich potenten Schmerzmitteln zunichtemachen

Negative Erwartungen können Medikamenteneffekte sogar komplett aufheben, dies zeigte eine fMRT-Studie, in der das

potente Opioidanalgetikum Remifentanyl unter drei Erwartungsbedingungen appliziert wurde: ohne Erwartung („hidden infusion“), mit positiver Erwartung und mit negativer Erwartung [4]. Auch in dieser Studie verdoppelte sich der analgetische Effekt nur durch das Wissen der Versuchsteilnehmer, dass sie das Analgetikum zusammen mit einem Hitzeschmerzreiz erhielten. In der dritten Bedingung, in der den Versuchsteilnehmern gesagt wurde, dass sie keine Therapie mehr erhielten und es stärker schmerzen könnte, hatte die Substanz keinen analgetischen Effekt mehr, obwohl die identische Medikamentendosis verabreicht wurde. Parallele fMRT-Untersuchungen belegten die Erwartungsmodulation der Analgesie in klassischen sensorisch-diskriminativen Schmerzarealen wie Thalamus, Insel und somatosensorischem Kortex.

Diese an gesunden Versuchsteilnehmern durchgeführte Studie hat starke klinische Implikationen: Negative Erwartungen, sowie komorbide Angst und Depression, sind sehr häufig bei Patienten mit chronischen Schmerzkrankungen. Die oben genannte Studie belegt, dass negative Erwartungen an die Therapie deren Erfolg beeinträchtigen und die Wirkung von eigentlich potenten Schmerzmitteln zunichtemachen können.

Klinische Anwendung von Placeboeffekten

Analgetische Placeboeffekte erzielen sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien große Effektstärken. Dies wurde für verschiedene Patientenpopulationen gezeigt, z. B. für Patienten mit

- chronischem Reizdarmsyndrom [23, 55, 56],
- idiopathischen und neuropathischen Schmerzen [41, 42, 54],
- chronischem Rückenschmerz [6, 20, 31, 47],
- Migräne [21] und
- Gonarthrose [18, 52].

Auch wenn Placebobehandlungen sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien mit ausgeprägtem klinischem Nutzen verbunden sein können, ist die Darreichung von reinen Placebos im praktischen Alltag aus juristischen und ethischen Gründen höchst problematisch [39], jedenfalls dann, wenn der Patient irreführt und nicht über das Wesen der Placebobehandlung informiert wird. Doch wie kann man diese signifikanten und klinisch relevanten Placeboeffekte in der Schmerztherapie nutzbar machen? Hierfür gibt es nach dem derzeitigen Stand der Forschung zwei Möglichkeiten:

- Augmentierung des analgetischen Effekts von leitliniengerechten Schmerztherapien durch Placeboeffekte
- Anwendung von Open-label-Placebos (siehe Glossar)

Die Augmentierung analgetischer Effekte durch das Prinzip der offen verabreichten Analgetika, die sog. „open medication“ (siehe Glossar), beruht auf den Befunden des Open-hidden-Paradigmas (siehe oben) und bedeutet, die pharmakologische Komponente eines Analgetikums um Behandlungserwartungen zu ergänzen [29, 30]. Ziel ist es, dass Patienten ihre Medikamente so bewusst wie möglich einnehmen. Je stärker die Verabreichung eines Arzneimittels wahrgenommen wird, z. B. durch Sehen, Riechen, Schmecken, Berühren und Information, desto besser kann der Placeboeffekt genutzt werden. Weiterhin kann es bereits

Tab. 1 Anwendung von Placebomechanismen im klinischen Alltag. (Nach [4, 18, 30, 31])

Optimierung der Therapieerwartung	<p>Patientenverständliche Aufklärung über Grunderkrankung und Behandlung. Hierbei sollten an die Individuelle Situation des Patienten angepasste Therapieziele formuliert und der Nutzen sowie positive Effekte der Behandlung in den Vordergrund gestellt werden, bevor mögliche unerwünschte Wirkungen besprochen werden</p> <p>Patientenverständliche Information über die Wirkweise von Behandlungen und Medikamenten, Vermeiden unrealistischer Erwartungen</p> <p>„Offene Medikamentengaben“ („open medication“), stationär und ambulant</p> <p>Auffrischen des Wissens um die pharmakologische Behandlung, deren Wirkweise und die zu erwartende Wirkung im Verlauf, Anpassung Individueller Therapieziele</p> <p>Berücksichtigung von Individuellen Präferenzen des Patienten bei der Wahl von Medikamenten oder anderen Behandlungen, wenn vertretbar</p>
Anwendung von Lemmechanismen	<p>Kopplung der Medikamentenbehandlung mit sensorischen Ereignissen (Gefühl, Geschmack, Geruch etc.)</p> <p>Assoziation der Medikamentengabe mit bestimmten Kontexten, angenehmen Gefühlen und Erwartungen (z. B. Einnahmerituale mit bestimmten Getränken; Leitsätze, wie die Medikamente helfen)</p> <p>Kombination von Medikamentengaben mit schmerzpsychologischen Strategien und anderen nichtmedikamentösen Maßnahmen, die das Zielsymptom ändern (z. B. Entspannungstechniken in der Schmerztherapie)</p> <p>Als Individueller Hellversuch oder in der Zukunft placebokontrollierte, verdeckte Dosisreduktion („interspersed placebo“) in Absprache mit dem Patienten</p>
Allgemeine Maßnahmen	<p>Behandlung einer Komorbidität, Angst und/oder Depression, da diese vermutlich mit Placeboeffekten interferieren</p> <p>Empathische und authentische Arzt-Patienten-Kommunikation</p>

förderlich sein, Patienten intensiver, gezielter und ausgewogener über ihre Erkrankung und Behandlungen aufzuklären, um positive Erwartungen zu wecken und negative Erwartungen und Befürchtungen zu vermeiden.

» Im klinischen Alltag laufen wohl die meisten medikamentösen Behandlungen „verdeckt“ ab

„Verdeckte“ Medikation kommt nicht nur in experimentellen Untersuchungen wie dem Open-hidden-Paradigma vor. Es ist davon auszugehen, dass die meisten medikamentösen Behandlungen im klinischen Alltag „verdeckt“ ablaufen, da die Patienten oft nur ein eingeschränktes Wissen in Bezug auf eine Pharmakotherapie, deren Wirkweise und die zu erwartende Wirkung haben [29]. Die Anwendung des zusätzlichen Placeboeffekts im Sinne der „open medication“ ist ein ethisch vertretbarer Weg, ohne den Patienten zu täuschen und ohne ihm verdeckt Scheinmedikamente (Placebos) zu geben. Weitere mögliche praktische Ansätze, die sich aus der bestehenden Literatur ergeben, fasst **Tab. 1** zusammen. Auch wenn diese Maßnahmen bisher nicht in großen kontrollierten

klinischen Studien untersucht wurden, legen experimentelle und kleinere klinische Studien deren Nutzen für den Patienten nahe.

Open-label-Placebos: Placebos ethisch vertretbar zum Wohle der Patienten einsetzen

Das ethische Dilemma in der „traditionellen“ Anwendung von Placebobehandlungen liegt darin, dass der Patient über das Wesen der Placebobehandlung im Unklaren gelassen wird. Der schmerzgeplagte postoperative Patient beispielsweise erhält nachts eine Kochsalzinfusion anstatt eines wirksamen Analgetikums. Aktuelle experimentellen und klinischen Untersuchungen zufolge gibt es aber verschiedene Szenarien, die dieses Dilemma umgehen, indem der Patient mit Placebos behandelt wird und auch über das Wesen der Placebobehandlung informiert wird.

Erste klinische Proof-of-concept-Studien zeigen, dass auch eine offene Darreichung von Placebos wirksam sein kann [6, 23, 26], vergleiche hierzu den Beitrag von Y. Nestoriuc und J. Kleine-Borgmann in dieser Ausgabe [40].

Die Herausforderung: Interindividuelle Unterschiede

Eine große Herausforderung bei der gezielten klinischen Anwendung von Placeboeffekten ist die große interindividuelle Varianz. Diese reicht beispielsweise bei der Placeboanalgesie von einer geringen Schmerzreduktion bis zur kompletten Schmerzfreiheit selbst stark chronifizierter Schmerzsyndrome. Diese Varianz spiegelt sich auch in den Placeboarmen klinischer Studien wider. Ein Schwerpunkt aktueller Forschungsbemühungen ist daher die Charakterisierung von psychologischen, physiologischen, genetischen und anderen Prädiktoren der individuellen Fähigkeit, Placeboantworten in bestimmten körperlichen Systemen zu generieren. Bislang ist das Wissen bzgl. potenzieller Prädiktorvariablen für eine Placeboantwort noch lückenhaft. So scheinen psychologische Variablen wie die Ängstlichkeit von Probanden oder Patienten, das Ausmaß an Depressivität oder Optimismus einen Teil der Varianz in der Placeboantwort zu erklären. Auch die individuelle genetische Ausstattung [19] und die individuelle Hirnanatomie [49, 50] beeinflussen die individuelle Placeboantwort.

Vor dem Hintergrund, dass Placeboeffekte substanziiell zum therapeutischen

Outcome vieler Behandlungen beitragen, ist der weitere Erkenntnisgewinn bzgl. möglicher Prädiktoren von Placeboantworten von großer Bedeutung, sowohl für den klinischen Alltag als auch für eine mögliche Stratifizierung in klinischen Studien.

Fazit für die Praxis

- Die neurowissenschaftlichen und klinischen Erkenntnisse zur Placeboanalgesie bringen auch neue Impulse für die pharmakologische Forschung mit sich.
- Es wird zunehmend Infrage gestellt, dass es sich bei der in klinischen Studien typischerweise durchgeführten Placebokontrolle um eine geeignete Kontrollbedingung handelt. Krankheits- und substanzspezifische neurobiologische Interaktionen zwischen kognitiven und pharmakologischen Faktoren sind ungenügend verstanden. Diese Problematik wird intensiv diskutiert und treibt die Entwicklung neuer Designs für klinische Studien an.
- In klinischen Studien sollte die Wechselwirkung von Medikamenten und körpereigenen Regulationsmechanismen optimiert werden, um für den Patienten den maximalen Nutzen einer Therapie zu erreichen.
- Im Rahmen künftiger Verhaltensinterventionsprogramme könnten Erwartungseffekte und Konditionierungsprotokolle als supportive Therapie neben der pharmakologischen Schmerzbehandlung neue Wege zur Behandlungsoptimierung eröffnen. Ziel könnte sein, Medikamentendosen und damit unerwünschte Nebenwirkungen sowie Behandlungskosten zu reduzieren und die Behandlungseffizienz zu maximieren.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R. Klingler
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
r.klingler@uke.de

Förderung. Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – FOR 1328 (01 1350/3-1, 01 1350/32, BI 789-22) sowie TRR 289 Treatment Expectation, Projektnummer 422744262.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Klingler, M. Schwartz und U. Bingel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Glossar

Placeboanalgesie und Placebohypalgesie Schmerzänderung nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff oder nach Scheinoperationen

Vorurteil Ein Präparat, das einen pharmakologisch wirksamen Stoff beinhaltet. Vorurteilbehandlungen sind dementsprechend Behandlungen, die nach ihrer vermuteten Wirkweise korrekt angewendet werden (z. B. Vorurteilakupunktur an den richtigen Stellen im Gegensatz zu Placeboakupunktur an zufällig ausgewählten Stellen)

Natural-history-Gruppe Eine Gruppe in experimentellen Designs, die weder Vorurteil noch Placebo erhält. Die Veränderung in dieser Gruppe zeigt die natürlichen Schwankungen in einem Krankheitsverlauf, z. B. Spontanremissionen einer Krankheit.

Behandlungserwartung Positive oder negative Erwartung gegenüber einer Behandlung (Medikation, Operationen, Psychotherapie, Physiotherapie etc.)

Assoziatives Lernen Das Lernen von Verbindungen zweier Reize (z. B. Schmerzänderung oder Nebenwirkungen bei Medikamenteneinnahme, Schmerzverstärkung bei Sport, Angstabbau beim Betreten der Arztpraxis)

Konditionierung Die Koppelung eines unkontrollierten Stimulus (z. B. Frittierrauch) und der unkontrollierten Reaktion (z. B. Speichelfluss) mit einem neutralen Stimulus (z. B. Glocke). Dies führt zu einer konditionierten Reaktion auf den nun konditionierten Stimulus (vorher neutraler Stimulus).

Soziales Lernen Das Lernen von Informationen, Reaktionen usw. durch die Beobachtung eines Modells, das über die reine Informationsvermittlung hinausgeht

Open-hidden-Paradigma Der Vergleich von Medikamentenwirkung bei offener Gabe (Information über die Wirkweise, zeitliche Verabreichung der Medikation, bewusstes Erleben der Medikamenteneinnahme) vs. verdeckter Gabe (z. B. Perfusor, bei dem der Patient nicht weiß, wann das Schmerzmittel gegeben wird)

„Open medication“ Bewusste Lenkung der Aufmerksamkeit des Patienten auf die Medikation und deren Wirkung

Open-label-Placebo Der Patient erhält ein Placebo, von dem er weiß, dass es sich um ein Placebo handelt.

Literatur

1. Amanzio M, Benedetti F (1999) Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 19:484–494
2. Benedetti F (2006) Placebo analgesia. *Neurosci* 27:5100–5102
3. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C (2011) Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 17:1228
4. Bingel U, Wanigasakera V, Wiech K, Mutschersalgh RN, Lao MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 3:70ra14–70ra14
5. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS (2016) Assessing the gold standard—lessons from the history of RCTs. *N Engl J Med* 374:2175–2181
6. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Raboua P, Kapchuk TJ, Kirsch I (2016) Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 157:2766–2772
7. Colloca L (2014) Placebo, Nococebo, and Learning Mechanisms. In: Benedetti F, Enck P, Fritschi E, Schedlowski M (Hrsg) *Placebo*. S 17–35. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8_2
8. Colloca L, Barsky AJ (2020) Placebo and nococebo effects. *N Engl J Med* 382:554–561
9. Colloca L, Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144:28–34
10. Colloca L, Klingler R, Flor H, Bingel U (2013) Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154:511–514
11. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F (2004) Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3:679–684
12. Colloca L, Miller FG (2011) How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans Royal Soc B Biol Sci* 366:1859–1869
13. Colloca L, Miller FG (2011) Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry* 24:149–155
14. Crichton F, Dodd G, Schmid G, Gamble G, Cundy T, Petrie KJ (2014) The power of positive and negative expectations to influence reported symptoms and mood during exposure to wind farm sound. *Health Psychol* 33:1588
15. Deyo RA, Von Korff M, Duhrikoop D (2015) Opioids for low back pain. *BMJ* 350:g6380
16. Doering BK, Rief W (2012) Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends Pharmacol Sci* 33:165–172
17. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W (2013) The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 12:191–204
18. Gollub RL, Kirsch I, Maleki N, Wasan AD, Edwards RR, Tu Y, Kapchuk TJ, Kong J (2018) A functional neuroimaging study of expectancy effects on pain response in patients with knee osteoarthritis. *J Pain* 19:515–527
19. Hall KT, Loscalzo J, Kapchuk TJ (2015) Genetics and the placebo effect: the placebo genome. *Trends Mol Med* 21:285–294
20. Hashmi JA, Barts AJ, Baliki MN, Huang L, Schnitzler TJ, Apkarian AV (2012) Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain* 153:2393–2402
21. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kapchuk TJ, Burstein R (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 6:218ra5

22. Kaptechuk TJ (1998) Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet* 351:1722–1725
23. Kaptechuk TJ, Friedlander E, Kolloy JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lambo AJ (2010) Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 5:e15591
24. Kaptechuk TJ, Miller FG (2015) Placebo effects in medicine. *N Engl J Med* 373:8–9
25. Kessner S, Woeh K, Forkmann K, Pioner M, Bingel U (2013) The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA Intern Med* 173:1468–1469
26. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, Bingel U (2019) Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 160:2891–2897
27. Klinger R (2010) The potential of the analgesic placebo effect—guideline recommendation on the clinical use for acute and postoperative pain management. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45:22–29
28. Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H (2014) Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 155:1055
29. Klinger R, Flor H (2014) Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment. *Placebo*. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8_13
30. Klinger R, Flor H (2013) The potential of the analgesic placebo effect in clinical practice—recommendations for pain management. In *Placebo and Pain*. S 267–275. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397928-5.00026-X>
31. Klinger R, Kothe R, Schmitz J, Kamping S, Flor H (2017) Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain* 158:1893–1902
32. Koban L, Jajima M, López-Sola M, Wager TD (2019) Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nat Commun* 10:1–13
33. Levine J, Gordon N, Fields H (1978) The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 312:654–657
34. Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA (2010) Is fear of pain related to placebo analgesia? *J Psychosom Res* 68:369–377
35. Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA (2011) Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study. *Pain* 152:2405–2412
36. Lyby PS, Forsberg JT, Ask O, Flaten MA (2012) Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *Pain* 153:1114–1121
37. Meissner K, Fassler M, Ricker G, Kleijnen J, Hrobjartsson A, Schneider A, Antas G, Lindo K (2013) Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med* 173:1941–1951
38. Meissner K, Lindo K (2018) Are blue pills better than green? How treatment features modulate placebo effects. *Int Rev Neurobiol* 139:357–378
39. Miller FG, Colloca L (2009) The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth* 9:39–47
40. Nestorjuc Y, Kleine-Borgmann J (2020) Der Schein trägt nicht – klinische Evidenz und neue Forschungsansätze zum Open-label-Placebo. *Nervenarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00953-6>
41. Petersen GL, Finnerup NB, Grossen K, Pilegaard HK, Tracey I, Benedetti F, Price DD, Jensen TS, Vase L (2014) Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain* 155:2687–2698
42. Petersen GL, Finnerup NB, Nersisyan KN, Grossen K, Pilegaard HK, Benedetti F, Price DD, Jensen TS, Vase L (2012) Placebo manipulations reduce hyperalgesia in neuropathic pain. *Pain* 153:1292–1300
43. Rief W, Glombiowski JA (2012) The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: an experimental investigation. *Pain* 153:2473–2477
44. Robinson DJ, Marlatt GA (1981) The balanced placebo design: Methodological considerations. *Addict Behav* 6:107–122
45. Schellowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev* 67:697–730
46. Schenk L, Krimmel SR, Colloca L (2017) Observe to get pain relief: Current evidence and potential mechanisms of socially-learned pain modulation. *Pain* 158:2077
47. Schmitz J, Möller M, Stork J, Eichler I, Zöllner C, Flor H, Klinger R (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
48. Schwartz M, Fischer L-M, Blautz C, Stork J, Zöllner C, Klinger R (2019) Observing treatment outcomes in other patients can elicit additive placebo effects on pain treatment: a randomized clinical trial in chronic back pain patients. In preparation
49. Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, Duncan GH, Bushnell MC (2009) The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci* 29:4882–4887
50. Stein N, Sprenger C, Scholz J, Woeh K, Bingel U (2012) White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain* 153:2210–2217
51. Swider K, Babel P (2013) The effect of the sex of a model on nociceptive hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 154:1312–1317
52. Tetreault P, Mansour A, Vachon-Presseau E, Schnitzler TJ, Apkarian AV, Baliki MN (2016) Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials. *PLoS Biol* 14:e1002570. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002570>
53. Ulrich R (1984) View through a window may influence recovery. *Science* 224:224–225
54. Vase L, Petersen GL, Lund K (2014) Placebo effects in idiopathic and neuropathic pain conditions. In *Placebo*. S 121–136. Springer, Berlin. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8_7
55. Vase L, Robinson ME, Vorne GN, Price DD (2003) The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: an empirical investigation. *Pain* 105:17–25
56. Vase L, Robinson ME, Vorne GN, Price DD (2005) Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain* 115:338–347
57. Vogtlo E, Barko A, Kroner-Herwig B (2013) Nociceptive hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 154:1427–1433
58. Wager TD, Atlas LY (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 16:403–418
59. Withöft M, Rubin GJ (2013) Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IE-EMF). *J Psychosom Res* 74:206–212
60. Zunhammer M, Pioner M, Engellomcht C, Bock J, Kessner SS, Bingel U (2017) The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. *Sci Transl Med* 9:eaa12999. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2999>

8.2 Publikation 2

Schwartz, M., Stuhldreier, J., & Klinger, R. (2022). Seeing others is believing—Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen? *Der Schmerz*, 1-8.

Schmerz 2022 · 36:196–204
<https://doi.org/10.1007/s00482-022-00646-w>
Eingegangen: 24. September 2021
Überarbeitet: 25. Februar 2022
Angenommen: 4. März 2022
Online publiziert: 13. April 2022
© Der/die Autor(en) 2022



Seeing others is believing – Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen?

Marie Schwartz · J. Stuhleyer · R. Klingler

Klinik für Anästhesiologie, Schmerzmedizin und Schmerzpsychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Es gibt viele Studien zur Placeboanalgesie und deren zugrundeliegenden Wirkmechanismen, die eine Behandlung von Patient:innen mit chronischen Schmerzen signifikant verbessern können. Beobachtungslernen als ein Wirkmechanismus wurde hingegen noch wenig untersucht.

Fragestellung: Das Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Forschungslage zu Placeboanalgesie durch Beobachtungslernen zu geben. Dabei soll geklärt werden, ob Beobachtungslernen überhaupt einen signifikanten Placeboeffekt auslösen kann und durch welche Faktoren dieses Lernen beeinflusst wird.

Material und Methoden: Dafür wurden die Forschungsdatenbanken nach Studien zur Placeboanalgesie durch Beobachtungslernen durchsucht.

Ergebnisse: Nach der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 12 Studien. Es gab nur eine Studie, die an Patient:innen mit chronischen Schmerzen durchgeführt wurde. Die geringe Anzahl an Studien lässt noch keine allgemeingültigen Aussagen zu, aber es gibt erste Hinweise für die folgenden Aussagen:

Beobachtungslernen von Placeboeffekten ist unter Laborbedingungen möglich und eine Aufmerksamkeitslenkung ist wichtig. Die Effektstärken reichen von klein bis groß. Die Effekte von klassischer Konditionierung und Beobachtungslernen sind vergleichbar. Live-Modelle, Videoaufnahmen und Bilder lösen ähnliche Effekte aus. Beobachtungslernen führt zu einer Erwartungsänderung.

Diskussion: Die vorliegende Evidenz liefert die Grundlage dafür, dass theoretisch und auch praktisch klinisch signifikante Effekte möglich sind. Weitere Studien sind nötig, um diese Aussagen verlässlich auch auf chronische Schmerzpatient:innen zu beziehen.

Schlüsselwörter

Schmerz · Übersichtsarbeit · Soziales Lernen · Beobachtungslernen · Erwartung

Hintergrund

Beobachtet eine Person, wie ein anderer Patient oder eine andere Patientin von einer Schmerztherapie profitiert, dann kann dies entscheidend beeinflussen, wie sie selber von dieser Schmerztherapie profitiert. Der Grund hierfür liegt darin, dass Schmerzen abhängig von Ihrem Kontext [5], in dem sie erlebt werden, unterschiedlich stark wahrgenommen werden können und damit auch deren Behandlung sehr stark durch den Kontext, in dem sie umgesetzt wird, beeinflusst ist. Die Beobachtung, dass der/die Bettnachbar:in im

Krankenhaus durch eine Infusion deutlich schmerzgelindert ist, kann bei den Beobachtenden die Erwartung aufbauen, dass diese Infusion auch bei ihnen eine positive Wirkung erzielt. Diese Erwartung formt den Kontext für die Behandlung: Erhalten die Beobachtenden in Folge genau die gleiche Behandlung wie der/die Bettnachbar:in, dann scheint eine effektive Schmerzreduktion wahrscheinlicher zu sein.

Für die Erforschung der Kontextabhängigkeit des Schmerzes wurde das Modell des analgetischen Placeboeffekts und auch des analgetischen Noceboeffekts entwickelt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Durch diesen Forschungsbereich wurden wesentliche Beiträge zum Verständnis der Modulation von Schmerzen durch psychische Einflussfaktoren geleistet [10, 16]. Der analgetische Placeboeffekt beschreibt eine Schmerzlinderung nach Einnahme z. B. einer Substanz ohne spezifischen Wirkstoff, des sogenannten Placebos. Der Noceboeffekt hingegen beschreibt eine Verschlechterung nach der Einnahme einer Substanz ohne spezifischen Inhaltsstoff, des Nocebos. Eine klinisch relevante Anwendung von Placeboeffekten ist es, diese als Additiv zur Wirksamkeit von „echten“ Medikamenten oder Behandlungen anzuwenden. Insofern ist es wichtig, die Entstehungsmechanismen von Placeboeffekten zu erforschen, um diese gezielt aufbauen und optimieren zu können. Umgekehrt ist dies auf den Noceboeffekt zu übertragen. Die Kenntnis der Entstehungsmechanismen kann helfen, Noceboeffekte bei Behandlung zu verhindern.

» Erwiesene Wirkmechanismen des Placeboeffekts sind klassische Konditionierung und verbale Instruktion

Als zugrundeliegende Wirkmechanismen des Placeboeffekts konnten die klassische Konditionierung und verbale Instruktion nachgewiesen werden [10, 16]. Beide haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Erwartung von Patienten und sind als grundlegende modulierende Einflussvariablen für analgetische Placeboeffekte identifiziert worden [6]. Daneben wird seit einiger Zeit [9] auch das Beobachtungslernen als möglicher Wirkmechanismus des Placebo- und Noceboeffekts diskutiert.

Bei der klassischen Konditionierung handelt es sich um die Koppelung eines unkontingierten Stimulus (z. B. Futternapf) und der unkontingierten Reaktion (z. B. Speichelfluss) mit einem neutralen Stimulus (z. B. Glocke). Dies führt zu einer konditionierten Reaktion auf den nun konditionierten Stimulus (vorher neutraler Stimulus). Die verbale Instruktion bezeichnet eine Informationsvermittlung durch verbale Mitteilungen oder Suggestionen (z. B. „Bei dem grünen Licht werden Sie weniger Schmerzen spüren.“). Auch der Einfluss des sozialen Kontextes der Behandlung wurde vielfach untersucht

[12, 13, 19]. Das Beobachtungslernen als zugrundeliegender Mechanismus des Placeboeffekts und als Einflussfaktor auf Behandlungserwartungen von Schmerzpatienten wurde jedoch noch nicht umfassend untersucht, insbesondere fehlen klinische Studien zu diesem Thema. Der vorliegende Artikel befasst sich aus diesem Grunde mit der aktuellen Forschungslage zu diesem Thema. Es wird eine systematische Recherche der Forschungsergebnisse anhand von klinischen und experimentellen Studien dargelegt; daraus werden erste Rückschlüsse für die Praxis gezogen.

Das Beobachtungslernen und seine mögliche Rolle beim Placeboeffekt

Soziales Lernen wurde von Albert Bandura in seinen Arbeiten zur sozialen Lerntheorie analysiert [3, 12]. Während soziales Lernen den gesamten sozialen Kontext umfasst [15], bezieht sich Beobachtungslernen auf die Beobachtung einer Handlung an einer Modellperson und die darauf folgende Ausführung der Handlung durch den:die Beobachter:in selbst [4]. Der:die Beobachter:in muss die Handlung und ihren Sinn hierbei verstehen und setzt aktiv die aktuelle Lernerfahrung mit den aktuellen Kontextfaktoren und eigenen Vorerfahrungen zusammen. Hier müssen vier Voraussetzungen erfüllt sein [14]:

- Die Aufmerksamkeit der Beobachter:innen muss auf das Modell und dessen Handlung gerichtet sein.
- Die Beobachtung muss ins Gedächtnis überführt werden.
- Die Beobachter:innen müssen intellektuell und physisch in der Lage sein, die Handlung auszuführen.
- Die Beobachter:innen müssen motiviert sein, die Handlung durchzuführen.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann das Beobachtungslernen theoretisch die Erwartung beeinflussen und damit einen Einfluss auf den Placeboeffekt haben. Auch in der klinischen Praxis berichten Patient:innen von einem großen Einfluss durch die Beobachtung von Behandlungseffekten bei anderen Menschen, z. B. Verwandten oder Mitpatient:innen, auf die Erwartungen des eigenen Behand-

lungsergebnisses. Daraus ergeben sich für diese Arbeit zwei Fragen:

1. Kann Beobachtungslernen einen signifikanten Placeboeffekt auslösen?
2. Welche Einflussfaktoren auf dieses Beobachtungslernen konnten bisher identifiziert werden?

Zuerst werden die Ergebnisse allgemein zur Induktion des Placeboeffekts durch Beobachtungslernen und danach die Ergebnisse zu den Einflussfaktoren dargestellt. Eine tabellarische Auflistung der Ergebnisse findet sich in [Tab. 1](#).

Vorgehen bei der Studienauswahl

In diesem systematischen Review werden nur Studien einbezogen, die auf einer direkten Beobachtung, Beobachtung durch Videoaufnahmen oder Bilder der Behandlungseffekte eines Modells basieren. Studien, in denen nur verbale soziale Information ohne eine Beobachtungssituation vermittelt wird, wurden ausgeschlossen. Aus den oben genannten Fragestellungen ergeben sich die Schlagworte für die Literaturrecherche. In diesem Review ist der Placeboeffekt definiert als der Unterschied zwischen den Placebo-Cues, die mit einem niedrigen Schmerzrating in der Lernphase gepaart waren, und den Cues, die mit einem höheren Schmerzrating in der Lernphase gepaart waren.

Die folgenden Schlagwörter wurden verwendet, um die Datenbanken PsycIndex, APA PsycInfo, PsycArticles, PubMed und Web of Science zu durchsuchen: social learning/observational learning AND placebo AND pain/analgesia/hypoalgesia. Die Suche wurde am 01.05.2021 abgeschlossen. Die Suche ergab nach der Entfernung von Duplikaten 173 Ergebnisse. Nach der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe [Tab. 2](#)) blieben 12 Studien übrig.

Induktion des Placeboeffekts durch Beobachtungslernen

Operationalisierung des Beobachtungslernens von Placeboeffekten

Fast alle Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen [2, 9, 11,

Tab. 1 Übersicht über die eingeschlossenen Studien und Hauptergebnisse

Studie	Placeboeffekt	Lernintention Beobachtungs- lernen	Durchschnittliche Differenz	Effektstärke (d)	Modell
Bajcar et al. 2020 [2]	Ja	Modell für Durchführung des Experiments	0,69	0,97 (groß), 0,74 (medium)	Live
Colloca et al. 2009 [9]	Ja	Modell für Durchführung des Experiments	1,92	n. a.	Live
Raghuraman et al. 2019 [18]	Ja	Explizite Instruktion	0,64*	0,36 (klein)	Bilder
Egorova et al. 2015 [11]	Ja	Explizite Instruktion	n. a.	n. a.	Video
Hunter et al. 2014 [15]	Ja	Modell für Durchführung des Experiments	1,8 (Gruppe 1), 2,1 (Gruppe 2)	1,46 (groß), 1,58 (groß)	Live, Video
Schenk et al. 2020 [20]	Ja	Explizite Instruktion	n. a.	n. a.	Video
Schwartz et al. 2021 [22]	Nein (analgetisch), Ja (Funktionskapazität)	Coverstory	n. a.	n. a.	Live
Swider et al. 2013 [24]	Nein	Coverstory	n. a.	n. a.	Live
Swider et al. 2016 [25]	Ja	Coverstory	0,83	n. a.	Live
Tu et al. 2019 [26]	Ja	Explizite Instruktion	n. a.	n. a.	Video
Van Lierde et al. 2020 [27]	Nein	n. a.	n. a.	n. a.	Video
Zhang et al. 2017 [28]	n. a.	Explizite Instruktion	n. a.	n. a.	Video

* auf Skala von 0–10 umgerechnet von 0–100
n. a. nicht angegeben

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien

Studienpopulation	Personen mit und ohne chronische Schmerzstörung
Intervention	Beobachtungslernen von Placebohypoalgesie
Vergleich	Differenz im Schmerzrating zwischen Placebo-Cues und neutralen Cues
Kontext	Labor- und klinische Studien
Studientyp	Experimentell und kontrolliert
Messwerte	Schmerz oder schmerzabhängige Variablen
Ausschluss	Nur soziale Kontextinformationen, Nocebestudien

15, 18, 20, 22, 24–27], verwendeten das folgende Modell für das Beobachtungs-
lernen: Die Beobachter:Innen sahen in
einer Lernphase ein Modell, das nach
einem bestimmten Hinweisreiz (Placebo-
Cue) einen Schmerzreiz niedriger einstu-
fte als nach einem anderen Hinweisreiz
(neutraler Cue). In der Testphase wurden
den Beobachter:Innen Schmerzreize ver-
abreicht, die sich in der Intensität nicht
danach unterschieden, welcher Hinweis-
reiz dargeboten wurde (siehe **Abb. 1**).
Die Schmerzratings nach dem Placebo-
Cue und dem neutralen Cue wurden
verglichen.

» Von den zwölf Studien
zeigten neun einen signifikanten
Placeboeffekt durch das
Beobachtungslernen

Die Arbeitsgruppe von Zhang et al. [28]
verwendete ein etwas anderes Lempara-

digma. Hier wurde wie oben beschrieben
eine Lernphase mit Beobachtungslernen
verwendet. Es wurde nun einige Tage spä-
ter eine klassische Konditionierung durch-
geführt. Hierbei zeigte sich, dass das Be-
obachtungslernen einige Tage zuvor einen
signifikanten Einfluss auf die Größe eines
Placeboeffekts hatte. Von den 12 einbe-
zogenen Studien konnten neun [2, 9, 11,
15, 18, 20, 22, 24, 25] einen signifikanten
Placeboeffekt durch das Beobachtungs-
lernen zeigen (siehe **Tab. 1**). Dies scheint
ein deutlicher Hinweis zu sein, dass Beob-
achtungslernen von Placeboeffekten un-
ter Laborbedingungen möglich ist. In einer
Studie der Arbeitsgruppe um Swider [24]
wurde kein Placebo-, sondern nur einen
Noceboeffekt gefunden. Van Lierde et al.
[27] konnten zwar einen signifikanten Un-
terschied in der Erwartung durch die Lern-
phase feststellen, aber in der Testphase gab
es keinen signifikanten Placeboeffekt. Ein
großer Unterschied zwischen dem Design

der anderen Studien und der Studie von
Van Lierde et al. [27] ist, dass in diesem
Design die Beobachter:Innen die Hand-
lung nur einmal sahen, während die an-
deren Studien mehrfach den Zusammen-
hang zwischen Placebo-Cue und Schmerz-
rating beim Modell beobachten konnten.
Weitere Studien müssen zeigen, ob eine
einmalige Beobachtung zu einem Placebo
Effekt führen kann.

» Eine Voraussetzung für
Beobachtungslernen ist, dass
der:die Beobachter:in die Handlung
versteht

Nur eine Studie verwendete ein klini-
sches Setting [22]. In dieser Studie an
Patient:Innen mit chronischen Rücken-
schmerzen [22] sollte die Wirkung einer Ve-
rum-Medikation durch den sogenannten
additiven Placeboeffekt (siehe **Tab. 2**),
ausgelöst durch Beobachtungslernen, ver-
stärkt werden. In dieser Studie zeigte sich
ein signifikanter Placeboeffekt in der kör-
perlichen Funktionskapazität, nicht aber
in der durchschnittlichen Schmerzstärke
der chronischen Schmerzen. In diesem
klinischen Setting wurde die Verum-
Medikation als Placebo-Cue verwendet.
Das Beobachtungslernen fand bei einer
zufälligen Begegnung mit dem Modell,
einem vermeintlichen Patienten, während

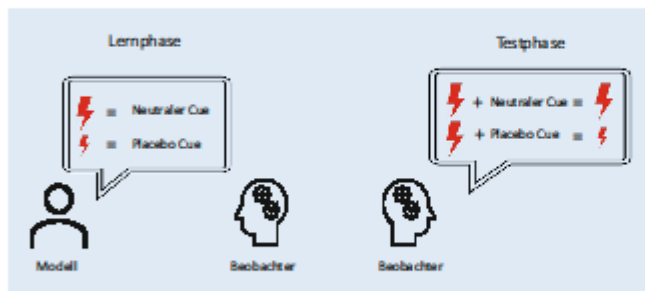


Abb. 1 ▲ Lernparadigma Beobachtungslernen: In der Lernphase berichtet das Modell über die Anwesenheit des Beobachters in der Anwesenheit von einer niedrigeren Schmerzstärke bei Placebo-Cues als bei neutralen Cues. In der Testphase werden dem Beobachter Schmerzreize mit neutralen und Placebo-Cues dargeboten und der Beobachter schätzt die Schmerzstärke ein

eines Routinearztbesuchs statt. Dieser berichtete von weniger Schmerzen und einer verbesserten Beweglichkeit durch die Verum-Medikation. Die verbesserte Beweglichkeit führte er den Patient:innen vor. Als Placeboeffekt wurde der Vergleich der durchschnittlichen Schmerzstärke unter der Verum-Medikation vor und nach dieser definiert. Es handelt sich also um einen Vorher-nachher-Vergleich, während bei den o.g. Studien zwei Bedingungen untersucht wurden, die in einer Lernphase gleichzeitig auftraten (neutrale Cues vs. Placebo-Cues). Das Modell zeigte hier nicht den Schmerzgesichtsdruck bei der Bedingung vor der Verum-Medikation und einen neutralen oder fröhlichen Gesichtsausdruck nach der Einnahme der Verum-Medikation. Aber das Modell hatte einen Schmerzgesichtsdruck, während er sagte, dass eine Bewegung vor der Behandlung nicht möglich war (Bedingung ohne Verum-Medikation – neutraler Cue) und danach (Bedingung mit Verum-Medikation – Placebo-Cue) wieder möglich war, was er direkt demonstrierte. Die Autor:innen argumentieren, dass die fehlende direkte Beobachtung der Schmerzreduktion dazu führte, dass kein analgetischer Placeboeffekt gefunden wurde. Weitere Studien an Patient:innen sind dringend erforderlich, um diese Effekte zu replizieren und ihre klinischen Implikationen zu überprüfen. Eine Voraussetzung für Beobachtungslernen ist, dass der Beobachter die Handlung versteht. Dies bedeutet in diesem Kontext, dass der Beobachter erkennt, dass

der Placebo-Cue zu einem niedrigeren Schmerzrating oder assoziierten Maßen führt als der neutrale Cue. Um dies umzusetzen, wurden in einigen Studien die Beobachter:innen direkt instruiert, die Verbindung zwischen Schmerzrating und Cue zu lernen [11, 18, 19, 26, 28]. In anderen Studien wurde dies nicht offengelegt, sondern das Modell führte die praktische Durchführung des Experiments vor [2, 9, 15, 22]. Einige Studien verwendeten Coverstories, um die Anwesenheit des Modells zu erklären. So sollte eine eher natürliche Beobachtungssituation generiert werden, in der der Beobachter zufällig das Modell beobachtet. In der Arbeitsgruppe um Swider [24, 25] war das Modell schon anwesend und wurde vorgezogen, da die Person unter Zeitdruck war (siehe Tab. 3). Es wurde eine verdeckte Aufmerksamkeitslenkung durchgeführt, indem die Beobachter:innen die Farbe des Cues und das Schmerzrating aufschreiben sollten, um dem Studienleiter zu helfen. Bei Schwartz et al. [22] wurde ebenfalls eine Coverstory direkt durch das Modell eingeführt. Der vermeintliche Patient kam unter dem Vorwand, den Arzt/Ärztin zu suchen, in das Behandlungszimmer und zeigte dann die Verbesserung der Schmerzintensität und Beweglichkeit (Intervention Beobachtungslernen) bzw. gab nur einen Fragenbogen ab (Kontrollgruppe).

Alle drei Ansätze (explizite Instruktion, Modell für Durchführung des Experiments, Verwendung einer Coverstory) scheinen keinen Einfluss darauf zu haben, ob der

analgetische Placeboeffekt ausgelöst werden konnte, oder auf die Effektstärke. Die Studienzahl ist jedoch noch zu klein, um eine endgültige Bewertung abzugeben. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass bei den drei Studien, die eine Coverstory verwendeten, eine Studie [24] einen Noceboeffekt ausgelöst hatte. In unserer eigenen Studie konnte zwar in der Placebogruppe „Beobachtungslernen“ eine Reduktion der Schmerzen gezeigt werden, diese wurde aber auch in der Kontrollgruppe aufgefunden. Ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikanter Placeboeffekt zeigte sich aber in der körperlichen Funktionskapazität, die sich in der Placebogruppe nach der sozialen Beobachtung signifikant verbesserte [22]. Aber auch hier ist die Anzahl der Studien zu klein, um eine endgültige Aussage zu treffen. Der Vorteil einer Coverstory ist, dass neben der Erkenntnis, dass Beobachtungslernen unter Laborbedingungen möglich ist, eine etwas höhere Generalisierbarkeit erreicht wurde. Für weitere Studien sollte dieser Aspekt genau geplant werden. Eine zufällige, nicht bewusste Begegnung mit dem Modell oder eine Coverstory, die zu wenig Aufmerksamkeit auf die zu beobachtende Handlung lenkt, könnte im Vergleich zu einer direkten Instruktion zum Placeboeffekt das Beobachtungslernen unterdrücken.

Einflussfaktoren auf das Beobachtungslernen

Aufmerksamkeitslenkung

Im Einklang mit der von Bandura postulierten notwendigen Aufmerksamkeitslenkung auf die Handlung wurden die Teilnehmer:innen instruiert, bestimmte Parameter wie Anzahl bestimmter Hinweisreize oder die Schmerzratings während der Beobachtung zu notieren oder sich zu merken [2, 9, 15, 24, 25, 28]. Auch die oben erwähnte Instruktion, den Hinweisreiz mit dem Schmerzrating in Verbindung zu bringen, ist eine solche Aufmerksamkeitslenkung [11, 18, 19, 26, 28]. Van Lierde et al. [27] berichteten keine Aufmerksamkeitslenkungsaufgabe, aber die Änderung in der Erwartung ist ein Hinweis darauf, dass die Teilnehmer:innen ihre Aufmerksamkeit auf die Handlung gerichtet hatten. Bei Schwartz et al. [22] wurde auch

Begriff	Erläuterung
Placeboeffekt	Schmerzänderung nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff, nach Schein Eingriffen oder anderen Cues
Noceboeffekt	Schmerzverstärkung nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff, nach Schein Eingriffen oder anderen Cues
Cue	Hinweisreiz (z. B. Formen, Farben, Licht)
Placebo	Eine Tablette oder Injektion ohne pharmakologischen Inhaltsstoff. Zum Placebo gehören auch Schein Eingriffe oder Cues wie Licht oder Elektroden
Verum-Medikation	Medikament mit einem pharmakologischen Inhaltsstoff
Additiver Placeboeffekt	Zusätzlicher Effekt zu einer Verum-Medikation, der durch Placebo Mechanismen ausgelöst wird
Klassische Konditionierung	Die Koppelung eines unconditionierten Stimulus (z. B. Futternapf) und der unconditionierten Reaktion (z. B. Speichelfluss) mit einem neutralen Stimulus (z. B. Glocke). Dies führt zu einer konditionierten Reaktion auf den nun konditionierten Stimulus (vorher neutraler Stimulus)
Verbale Instruktion/ verbales Lernen	Informationsvermittlung durch verbale Mittelungen (z. B. „Bei dem grünen Licht werden Sie weniger Schmerzen spüren.“)
Soziales Lernen	Lernen durch eine soziale Situation, was über die reine Informationsvermittlung hinausgeht und den gesamten sozialen Kontext einbezieht (z. B. Zeitungsartikel über das Joggingverhalten anderer)
Beobachtungslernen	Spezialform des sozialen Lernens, bei dem der/die Beobachter:in das Modell bei einer Handlung beobachtet und diese selbst ausführt

keine direkte Aufmerksamkeitslenkung instruiert, da dies die Coverstory hätte beeinträchtigen können und die Autor:innen davon ausgingen, dass das Erleben eines Patienten:iner Patientin mit der gleichen Medikation für die Schmerzpatient:innen hoch relevant wäre. Bei weiteren Studien sollten solche Aufmerksamkeitslenkungen berücksichtigt werden, die auch im realen klinischen Kontext verwendet werden könnten, um damit die klinische Relevanz der Studien zu erhöhen.

Verwendete Cues und Schmerzreize

In der bisherigen Forschung zum analgetischen Placeboeffekt und Beobachtungs lernen wurden unterschiedliche Placebo-Cues verwendet: Farb-Cues [2, 9, 15, 24, 25, 27, 28], Salben (Farbe oder Auftragungsort [18, 19]), abstrakte Formen [11], Gesichter mit einem neutralen Gesichtsausdruck [26] oder eine bestehende Schmerzmedikation [22]. Swider [25] untersuchte, ob bestimmte Cues anderen als Placebo-Cues überlegen waren, und konnten keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Arten der Cues (grün, rot, Kreis, abstrakte Form) finden. Auch scheinen die verwendeten Schmerzarten wie elektrischer Reiz [2, 9, 15, 24, 25, 28] oder Hitze [11, 18, 19, 26] keinen Unterschied zu machen. Nur die Verwendung von Kälteretzen [27] konnte keinen Placeboeffekt auslösen, was aber möglicherweise an anderen o.g. Unter-

schieden im Design gelegen haben könnten. Die Studie von Schwartz et al. [22] ist die bisher einzige Studie, in der chronische Schmerzen von Patient:innen auf einen Medikamenten-Cue hin untersucht wurden und Placeboeffekte auf die körperliche Funktionskapazität erzielt werden konnten.

Effektstärke

Von den Studien, die einen signifikanten analgetischen Placeboeffekt finden konnten, haben alle den Placeboeffekt nach der o.g. Definition berechnet, aber nicht alle haben die durchschnittliche Differenz oder die Effektstärke angegeben, da z. B. der Fokus auf einer Auswertung von Daten der Elektroenzephalografie (EEG) oder Magnetresonanztomografie (MRT) lag.

Von den Studien, die dazu Daten angegeben hatten [2, 9, 15, 18, 25], befand sich der durchschnittliche Unterschied in dem Schmerzrating von $x = 0,64$ bis $2,1$ auf einer Skala von $0-10$ und die Effektstärke von klein ($d = 0,361$) bis groß ($d = 1,58$) [8] (siehe Tab. 1). Aufgrund der wenigen Datenpunkte und des großen Range kann man noch nicht ableiten, wie groß der erwartbare Placeboeffekt durch Beobachtungs lernen ist. Die Übertragung von Effektstärken, die unter Laborbedingungen und mithilfe von experimentell verabreichten Schmerzreizen an Personen ohne chronische Schmerzkrankungen erreicht

wurden, auf klinische Schmerzen, ist zwar nur bedingt möglich. Da aber unter diesen Bedingungen sehr große Effektstärken erreicht wurden, kann davon ausgegangen werden, dass theoretisch klinisch signifikante Effekte durch Beobachtungs lernen möglich sind.

Vergleich Beobachtungs lernen zu anderen Lernarten

In den vorliegenden Studien gibt es erste Vergleiche zu anderen Lernarten wie klassischer Konditionierung und Lernen durch Instruktion. In diesem Review wird der Prozess der Instruktion als eine Art des Lernens verstanden: Die Instruktion: „Dieser Placebo-Cue wird zu weniger Schmerzen führen“ ist im Sinne des verbalen Lernens die Vermittlung der Verbindung „Placebo Cue = Schmerzreduktion“, was eine Lernart darstellt. Colloca et al., Egorova et al. und Tu et al. [9, 11, 26] fanden keinen Unterschied in der Stärke des Placeboeffekts zwischen klassischer Konditionierung und Beobachtungs lernen. Bei Colloca et al. [9] war der Effekt durch Beobachtungs lernen signifikant stärker als der durch eine verbale Instruktion erlernte. In der Arbeit von Hunter et al. [15] konnte kein signifikanter Placeboeffekt durch eine Instruktion ausgelöst werden. Dabei ist aber zu beachten, dass die verbale Instruktion nur einmalig angewendet wurde. Eine Lernphase, die wiederholt die Information vermittelt,

dass der Placebo-Cue zu einem niedrigeren Schmerzrating führt, hätte dagegen möglicherweise einen stärkeren Placeboeffekt ausgelöst. Der Vergleich von Beobachtungslernen und klassischer Konditionierung zeigt, dass beide Lernarten zu ähnlich starken Effekten unter Laborbedingungen führen können [9, 11, 26]. Eine einmalige verbale Instruktion hingegen scheint einen schwächeren Placeboeffekt auszulösen als Beobachtungslernen. Aber auch hier liegen erst wenige Studien vor und weitere Forschung ist nötig.

Unterschied zwischen einem Live-Modell, einer Videoaufnahme und Bildern eines Modells

In einem klinischen Setting, aber auch im Labor, kann es sehr aufwendig sein, immer ein Live-Modell zu implementieren, wobei dies für experimentelle bzw. quasi-experimentelle Studien sinnvoll sein kann (vgl. [22]). Daher ist es wichtig zu wissen, ob Beobachtungslernen des Placeboeffekts auch über Videoaufnahmen möglich ist. Für andere Gebiete konnte nachgewiesen werden, dass Beobachtungslernen auch über Video umsetzbar ist [4]. Raghuraman et al. [18] konnten sogar zeigen, dass Bilder eines Modells (schmerzverzerrter vs. neutraler Gesichtsausdruck) für Beobachtungslernen ausreichen, was besonders gut für EEG- und MRT-Studien anwendbar wäre. Vier Studien haben ein Live-Modell verwendet [2, 9, 22, 25], vier haben Videos eines Modells angefertigt [11, 19, 26, 28] und konnten einen signifikanten Placeboeffekt durch Beobachtungslernen nachweisen (siehe Tab. 1). Swider et al. [24], die einen Noceboeffekt gefunden haben, haben auch ein Live-Modell verwendet, während Van Lierde et al. [27], die keinen Placeboeffekt fanden, ein Video verwendeten. In der Studie von Schwartz et al. wurde ein Live-Modell verwendet und lediglich ein Placeboeffekt in der Funktionskapazität gefunden [22]. Hunter et al. [15] zeigten in ihrer Studie, dass sowohl ein Live-Modell als auch eine Videoaufnahme eines Modells zu signifikanten Placeboeffekten führten, die sich nicht signifikant in ihrer Effektstärke unterschieden. Die Evidenz deutet stark darauf hin, dass sowohl ein Live-Modell als auch eine Videoaufnahme für das

Beobachtungslernen eines Placeboeffekts ausreicht.

Geschlecht des Modells

Schon früh zeigte sich, wie wichtig die Merkmale des Modells sind [3]. So konnte gezeigt werden, dass Beobachtungslernen einen größeren Effekt hatte, wenn Modell und Beobachter:in das gleiche Geschlecht hatten [7]. Die vorliegenden Studien wurden nicht alle im Hinblick auf diesen Gendereffekt ausgewertet. Studien, die einen anderen Fokus als Geschlechterunterschiede hatten, wurden teilweise nur mit Teilnehmer:innen eines Geschlechts durchgeführt, z. B. mit einem weiblichen Modell und weiblichen Teilnehmer:innen [15, 25, 26], oder einem männlichen Modell und weiblichen Teilnehmer:innen [9, 28]. Andere hatten weibliche und männliche Beobachter:innen und entweder ein männliches [19, 22] oder weibliches Modell [1, 27] oder für alle ein weibliches und ein männliches Modell [11]. Hier wurden keine Analysen nach Geschlechtszugehörigkeit berichtet. Raghuraman et al. [18] berichteten bei einem männlichen Modell keinen Unterschied in der Stärke des Placeboeffekts durch Beobachtungslernen bei männlichen versus weiblichen Beobachter:innen. Die Forschergruppe um Swider [24] untersuchte den Effekt der Geschlechtszugehörigkeit bei Modell und Beobachter:in und fanden, dass der Noceboeffekt größer war, wenn ein männliches Modell beobachtet wurde, und zwar bei männlichen und weiblichen Beobachter:innen. Jedoch wurde bei dieser Studie ein Nocebo- und kein Placeboeffekt gefunden, weshalb die Generalisierbarkeit auf den Placeboeffekt nur bedingt gegeben ist. Es bedarf weiterer Studien, um abschließend zu beurteilen, inwieweit das Geschlecht von Modell und Beobachter:innen eine Auswirkung hat.

Erwartung

Die bisherige Placeboforschung legt zu meist ein Modell zugrunde, in dem Erwartung ein zentraler Mediator ist [21], aber z. B. bei Konditionierungseffekten nicht immer vollständig der Mediator den Placeboeffekt darstellt [6, 23]. Die Frage ist, ob auch beim Beobachtungslernen die Erwartung

oder Veränderungen in der Erwartung den Placeboeffekt vorhersagen können.

Raghuraman et al. [18] und Schenk et al. [19] haben die Erwartung abgefragt und fanden, dass die Erwartung für die Schmerzintensität von Placebotrials signifikant niedriger war als für Kontrolltrials. Sie haben nicht angegeben, ob die Erwartungsratings mit den Schmerzratings korrelieren.

Van Lierde et al. [27] konnten zeigen, dass Beobachtungslernen in ihrer Studie zu einer niedriger erwarteten Schmerzstärke im Falle der Placebo-Cues im Vergleich zu den neutralen Cues führte, fand hier aber keine Korrelation der erwarteten Schmerzstärke mit der erlebten Schmerzstärke, wobei in dieser Studie auch kein signifikanter Placeboeffekt ausgelöst werden konnte. Auch Schwartz et al. fanden bei chronischen Rückenschmerzpatient:innen [22] keine Änderung der Erwartung und auch keine Korrelation der Erwartung mit der durchschnittlichen Schmerzstärke.

Zwar scheint Beobachtungslernen zu einer Änderung der erwarteten Schmerzstärke zu führen, aber es bleibt weiter unklar, ob diese Erwartungsänderung die tatsächlich erlebte Schmerzstärke hervorgerufen kann.

Empathie und andere Persönlichkeitseigenschaften als Einflussfaktoren

Die Studie von Colloca & Benedetti [9] ist die erste Studie, in der Beobachtungslernen von Placeboanalgesie gezeigt werden konnte [9]. Empathie korrelierte in dieser Studie positiv mit dem Ausmaß der durch Beobachtungslernen induzierten Placeboanalgesie. Hunter et al. [15] verglichen ein Live-Modell mit einer Videoaufnahme und konnten nur in der Gruppe mit dem Live-Modell eine Korrelation mit Empathie zeigen.

Auch Swider & Babel fanden mit einem Live-Modell eine positive Korrelation der Höhe des Noceboeffekts mit Empathie, aber hier war der prädiktive Effekt klein ($\Delta R^2 = 0,07$). In einer Folgestudie der Arbeitsgruppe ([25], Live-Modell) konnte kein Zusammenhang von Empathie und Placeboanalgesie gefunden werden. Die Autor:innen argumentierten, dass in ihren Studien durch die o. g. Coversto-

dass der Placebo-Cue zu einem niedrigeren Schmerzrating führt, hätte dagegen möglicherweise einen stärkeren Placeboeffekt ausgelöst. Der Vergleich von Beobachtungslernen und klassischer Konditionierung zeigt, dass beide Lernarten zu ähnlich starken Effekten unter Laborbedingungen führen können [9, 11, 26]. Eine einmalige verbale Instruktion hingegen scheint einen schwächeren Placeboeffekt auszulösen als Beobachtungslernen. Aber auch hier liegen erst wenige Studien vor und weitere Forschung ist nötig.

Unterschied zwischen einem Live-Modell, einer Videoaufnahme und Bildern eines Modells

In einem klinischen Setting, aber auch im Labor, kann es sehr aufwendig sein, immer ein Live-Modell zu implementieren, wobei dies für experimentelle bzw. quasi-experimentelle Studien sinnvoll sein kann (vgl. [22]). Daher ist es wichtig zu wissen, ob Beobachtungslernen des Placeboeffekts auch über Videoaufnahmen möglich ist. Für andere Gebiete kann nachgewiesen werden, dass Beobachtungslernen auch über Video umsetzbar ist [4]. Raghuraman et al. [18] konnten sogar zeigen, dass Bilder eines Modells (schmerzverzerrter vs. neutraler Gesichtsausdruck) für Beobachtungslernen ausreichen, was besonders gut für EEG- und MRT-Studien anwendbar wäre. Vier Studien haben ein Live-Modell verwendet [2, 9, 22, 25], vier haben Videos eines Modells angefertigt [11, 19, 26, 28] und konnten einen signifikanten Placeboeffekt durch Beobachtungslernen nachweisen (siehe Tab. 1). Swider et al. [24], die einen Noceboeffekt gefunden haben, haben auch ein Live-Modell verwendet, während Van Lierde et al. [27], die keinen Placeboeffekt fanden, ein Video verwendeten. In der Studie von Schwartz et al. wurde ein Live-Modell verwendet und lediglich ein Placeboeffekt in der Funktionskapazität gefunden [22]. Hunter et al. [15] zeigten in ihrer Studie, dass sowohl ein Live-Modell als auch eine Videoaufnahme eines Modells zu signifikanten Placeboeffekten führten, die sich nicht signifikant in ihrer Effektstärke unterschieden. Die Evidenz deutet stark darauf hin, dass sowohl ein Live-Modell als auch eine Videoaufnahme für das

Beobachtungslernen eines Placeboeffekts ausreicht.

Geschlecht des Modells

Schon früh zeigte sich, wie wichtig die Merkmale des Modells sind [3]. So konnte gezeigt werden, dass Beobachtungslernen einen größeren Effekt hatte, wenn Modell und Beobachter:in das gleiche Geschlecht hatten [7]. Die vorliegenden Studien wurden nicht alle im Hinblick auf diesen Gendereffekt ausgewertet. Studien, die einen anderen Fokus als Geschlechterunterschiede hatten, wurden teilweise nur mit Teilnehmer:innen eines Geschlechts durchgeführt, z. B. mit einem weiblichen Modell und weiblichen Teilnehmer:innen [15, 25, 26], oder einem männlichen Modell und weiblichen Teilnehmer:innen [9, 28]. Andere hatten weibliche und männliche Beobachter:innen und entweder ein männliches [19, 22] oder weibliches Modell [1, 27] oder für alle ein weibliches und ein männliches Modell [11]. Hier wurden keine Analysen nach Geschlechtszugehörigkeit berichtet. Raghuraman et al. [18] berichteten bei einem männlichen Modell keinen Unterschied in der Stärke des Placeboeffekts durch Beobachtungslernen bei männlichen versus weiblichen Beobachter:innen. Die Forschergruppe um Swider [24] untersuchte den Effekt der Geschlechtszugehörigkeit bei Modell und Beobachter:in und fanden, dass der Noceboeffekt größer war, wenn ein männliches Modell beobachtet wurde, und zwar bei männlichen und weiblichen Beobachter:innen. Jedoch wurde bei dieser Studie ein Nocebo- und kein Placeboeffekt gefunden, weshalb die Generalisierbarkeit auf den Placeboeffekt nur bedingt gegeben ist. Es bedarf weiterer Studien, um abschließend zu beurteilen, inwieweit das Geschlecht von Modell und Beobachter:innen eine Auswirkung hat.

Erwartung

Die bisherige Placeboforschung legt zu meist ein Modell zugrunde, in dem Erwartung ein zentraler Mediator ist [21], aber z. B. bei Konditionierungseffekten nicht immer vollständig der Mediator den Placeboeffekt darstellt [6, 23]. Die Frage ist, ob auch beim Beobachtungslernen die Erwartung

oder Veränderungen in der Erwartung den Placeboeffekt vorhersagen können.

Raghuraman et al. [18] und Schenk et al. [19] haben die Erwartung abgefragt und fanden, dass die Erwartung für die Schmerzintensität von Placebotrials signifikant niedriger war als für Kontrolltrials. Sie haben nicht angegeben, ob die Erwartungsratings mit den Schmerzratings korrelieren.

Van Lierde et al. [27] konnten zeigen, dass Beobachtungslernen in ihrer Studie zu einer niedriger erwarteten Schmerzstärke im Falle der Placebo-Cues im Vergleich zu den neutralen Cues führte, fand hier aber keine Korrelation der erwarteten Schmerzstärke mit der erlebten Schmerzstärke, wobei in dieser Studie auch kein signifikanter Placeboeffekt ausgelöst werden konnte. Auch Schwartz et al. fanden bei chronischen Rückenschmerzpatient:innen [22] keine Änderung der Erwartung und auch keine Korrelation der Erwartung mit der durchschnittlichen Schmerzstärke.

Zwar scheint Beobachtungslernen zu einer Änderung der erwarteten Schmerzstärke zu führen, aber es bleibt weiter unklar, ob diese Erwartungsänderung die tatsächlich erlebte Schmerzstärke hervorgerufen kann.

Empathie und andere Persönlichkeitseigenschaften als Einflussfaktoren

Die Studie von Colloca & Benedetti [9] ist die erste Studie, in der Beobachtungslernen von Placeboanalgesie gezeigt werden konnte [9]. Empathie korrelierte in dieser Studie positiv mit dem Ausmaß der durch Beobachtungslernen induzierten Placeboanalgesie. Hunter et al. [15] verglichen ein Live-Modell mit einer Videoaufnahme und konnten nur in der Gruppe mit dem Live-Modell eine Korrelation mit Empathie zeigen.

Auch Swider & Babel fanden mit einem Live-Modell eine positive Korrelation der Höhe des Noceboeffekts mit Empathie, aber hier war der prädiktive Effekt klein ($\Delta R^2 = 0,07$). In einer Folgestudie der Arbeitsgruppe ([25], Live-Modell) konnte kein Zusammenhang von Empathie und Placeboanalgesie gefunden werden. Die Autor:innen argumentierten, dass in ihren Studien durch die o. g. Coversto-

Outcome vieler Behandlungen beitragen, ist der weitere Erkenntnisgewinn bzgl. möglicher Prädiktoren von Placeboantworten von großer Bedeutung, sowohl für den klinischen Alltag als auch für eine mögliche Stratifizierung in klinischen Studien.

Fazit für die Praxis

- Die neurowissenschaftlichen und klinischen Erkenntnisse zur Placeboanalgesie bringen auch neue Impulse für die pharmakologische Forschung mit sich.
- Es wird zunehmend Infrage gestellt, dass es sich bei der in klinischen Studien typischerweise durchgeführten Placebokontrolle um eine geeignete Kontrollbedingung handelt. Krankheits- und substanzspezifische neurobiologische Interaktionen zwischen kognitiven und pharmakologischen Faktoren sind ungenügend verstanden. Diese Problematik wird intensiv diskutiert und treibt die Entwicklung neuer Designs für klinische Studien an.
- In klinischen Studien sollte die Wechselwirkung von Medikamenten und körpereigenen Regulationsmechanismen optimiert werden, um für den Patienten den maximalen Nutzen einer Therapie zu erreichen.
- Im Rahmen künftiger Verhaltensinterventionsprogramme könnten Erwartungseffekte und Konditionierungsprotokolle als supportive Therapie neben der pharmakologischen Schmerzbehandlung neue Wege zur Behandlungsoptimierung eröffnen. Ziel könnte sein, Medikamentendosen und damit unerwünschte Nebenwirkungen sowie Behandlungskosten zu reduzieren und die Behandlungseffizienz zu maximieren.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R. Kilger
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
rkilger@uke.de

Förderung. Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – FOR 1328 (KI 1350/3-1, KI 1350/32, BI 789-22) sowie TRR 289 Treatment Expectation, Projektnummer 422744262.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Kilger, M. Schwartz und U. Bingel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Glossar

- Placeboanalgesie und Placebohypalgesie** Schmerzänderung nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff oder nach Scheinoperativen
- Verum** Ein Präparat, das einen pharmakologisch wirksamen Stoff beinhaltet. Verumbehandlungen sind dementsprechend Behandlungen, die nach ihrer vermuteten Wirkweise korrekt angewendet werden (z. B. Verumakupunktur an den richtigen Stellen im Gegensatz zu Placeboakupunktur an zufällig ausgewählten Stellen)
- Natural-history-Gruppe** Eine Gruppe in experimentellen Designs, die weder Verum noch Placebo erhält. Die Veränderung in dieser Gruppe zeigt die natürlichen Schwankungen in einem Krankheitsverlauf, z. B. Spontanremissionen einer Krankheit.
- Behandlungserwartung** Positive oder negative Erwartung gegenüber einer Behandlung (Medikation, Operationen, Psychotherapie, Physiotherapie etc.)
- Assoziatives Lernen** Das Lernen von Verbindungen zweier Reize (z. B. Schmerzänderung oder Nebenwirkungen bei Medikamenteneinnahme, Schmerzverstärkung bei Sport, Angstabbau beim Betreten der Arztpraxis)
- Konditionierung** Die Koppelung eines unkontrollierten Stimulus (z. B. Frittiernapf) und der unkontrollierten Reaktion (z. B. Speichelfluss) mit einem neutralen Stimulus (z. B. Glocke). Dies führt zu einer konditionierten Reaktion auf den nun konditionierten Stimulus (vorher neutraler Stimulus).
- Soziales Lernen** Das Lernen von Informationen, Reaktionen usw. durch die Beobachtung eines Modells, das über die reine Informationsvermittlung hinausgeht
- Open-hidden-Paradigma** Der Vergleich von Medikamentenwirkung bei offener Gabe (Information über die Wirkweise, zeitliche Verabreichung der Medikation, bewusstes Erleben der Medikamenteneinnahme) vs. verdeckter Gabe (z. B. Perfusor, bei dem der Patient nicht weiß, wann das Schmerzmittel gegeben wird)
- „Open medication“** Bewusste Lenkung der Aufmerksamkeit des Patienten auf die Medikation und deren Wirkung
- Open-label-Placebo** Der Patient erhält ein Placebo, von dem er weiß, dass es sich um ein Placebo handelt.

Literatur

1. Amanzio M, Benedetti F (1999) Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 19:484–494
2. Benedetti F (2006) Placebo analgesia. *Neurosci* 27:5100–5102
3. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C (2011) Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 17:1228
4. Bingel U, Wanigasakera V, Wiech K, Mhatrekaralgh RN, Lao MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 3:70ra14–70ra14
5. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS (2016) Assessing the gold standard—lessons from the history of RCTs. *N Engl J Med* 374:2175–2181
6. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Raboua P, Kapchuk TJ, Kirsch I (2016) Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 157:2766–2772
7. Colloca L (2014) Placebo, Nococebo, and Learning Mechanisms. In: Benedetti F, Enck P, Fritschi E, Schedlowski M (Hrsg) *Placebo*. S 17–35. Berlin, Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8_2
8. Colloca L, Barsky AJ (2020) Placebo and nococebo effects. *N Engl J Med* 382:554–561
9. Colloca L, Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144:28–34
10. Colloca L, Kilger R, Flor H, Bingel U (2013) Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154:511–514
11. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F (2004) Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3:679–684
12. Colloca L, Miller FG (2011) How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans Royal Soc B Biol Sci* 366:1859–1869
13. Colloca L, Miller FG (2011) Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry* 24:149–155
14. Crichton F, Dodd G, Schmid G, Gamble G, Cundy T, Petrie KJ (2014) The power of positive and negative expectations to influence reported symptoms and mood during exposure to wind farm sound. *Health Psychol* 33:1588
15. Deyo RA, Von Korff M, Duhkoop D (2015) Opioids for low back pain. *BMJ* 350:g6380
16. Doering BK, Rief W (2012) Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends Pharmacol Sci* 33:165–172
17. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W (2013) The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 12:191–204
18. Gollub RL, Kirsch I, Maleki N, Wasan AD, Edwards RR, Tu Y, Kapchuk TJ, Kong J (2018) A functional neuroimaging study of expectancy effects on pain response in patients with knee osteoarthritis. *J Pain* 19:515–527
19. Hall KT, Loscalzo J, Kapchuk TJ (2015) Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol Med* 21:285–294
20. Hashmi JA, Barts AJ, Baliki MN, Huang L, Schnitzler TJ, Apkarian AV (2012) Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain* 153:2393–2402
21. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kapchuk TJ, Burstein R (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 6:218ra5

- versus live face-to-face observation. *Eur J Pain* 18:914–922
16. Klinger R, Colloca L, Bingol U et al (2014) Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 155:1055
 17. McCullagh P (1986) Model status as a determinant of observational learning and performance. *J Sport Exerc Psychol* 8:319–331
 18. Raghuraman N, Wang Y, Schenk LA et al (2019) Neural and behavioral changes driven by observationally-induced hypoalgesia. *Sci Rep* 9:1–13
 19. Schenk L, Krimmel SR, Colloca L (2017) Observe to get pain relief: current evidence and potential mechanisms of socially-learned pain modulation. *Pain* 158:2077
 20. Schenk LA, Colloca L (2020) The neural processes of acquiring placebo effects through observation. *Neuroimage* 209:116510
 21. 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
 22. Schwartz M, Fischer L-M, Bläute C et al (2021) Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented additive placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with chronic low-back pain patients
 23. Solle A, Worm M, Benedetti F et al (2021) Targeted use of placebo effects decreases experimental itch in atopic dermatitis patients: a randomized controlled trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 110(2):486–497. <https://doi.org/10.1002/cpt.2276>
 24. Swider K, Babel P (2013) The effect of the sex of a model on nociceptive hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 154:1312–1317
 25. Swider K, Babel P (2016) The effect of the type and colour of placebo stimuli on placebo effects induced by observational learning. *PLoS ONE* 11:e0158363
 26. Tu Y, Park J, Ahlfors SP et al (2019) A neural mechanism of direct and observational conditioning for placebo and nociceptive responses. *Neuroimage* 184:954–963
 27. Van Laere E, Goubert L, Vervooort T et al (2020) Learning to fear pain after observing another's pain: an experimental study in schoolchildren. *Eur J Pain* 24:791–806
 28. Zhang H, Zhou L, Wei H et al (2017) The sustained influence of prior experience induced by social observation on placebo and nociceptive responses. *J Pain Res* 10:2769

Seeing others is believing—analgesic placebo effects through observational learning?

Background: There are many studies on placebo analgesia and its underlying mechanisms that show a significant improvement of care for chronic pain patients. However, observational learning has not been researched to this degree.

Objectives: The goal of this work is to provide an overview of the research on placebo analgesia via observational learning. The evidence around whether observational learning can induce placebo analgesia will be discussed. Also, research on the factors that influence observational learning of placebo analgesia will be reviewed.

Materials and methods: To this end, research data bases were searched for studies on placebo analgesia via observational learning.

Results: After inclusion and exclusion criteria were implemented, 12 studies remained.

To date, there has been only one study with patients with chronic pain. The small number of included studies do not permit universal statements. However, there is preliminary evidence that observation triggers placebo analgesia as an independent mechanism. Observational learning in an experimental setting can induce placebo effects. Attention focusing on the observation might be critical. The effect sizes tend to be small to large. The effect of classical conditioning and observational learning seem to be of equal size. Live models, video recordings and even pictures of models also induce similar effects. Observational learning induces a change in expectation.

Discussion: The evidence included provides the theoretical basis for potential significant clinical impact. Further research is needed to extend these findings to chronic pain patients.

Keywords

Pain · Review · Social learning · Observational learning · Expectation

8.3 Publikation 3

Schwartz M, Fischer L-M, Bläute C et al. (2021) Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented additive placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with chronic low back pain patients. PAIN®

Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with patients with chronic low back pain

Marie Schwartz^a, Laura-Marie Fischer^a, Corinna Bläute^a, Jan Stork^a, Luana Colloca^b, Christian Zöllner^a, Regine Klinge^{a,*}

Abstract

Clinical research on social observational learning (SoL) as an underlying mechanism for inducing expectancy and eliciting analgesic placebo effects is lacking. This double-blinded randomized controlled clinical trial investigated the influence of SoL on medication-augmenting placebo effects in 44 patients with chronic low back pain. Our hypothesis was that observing positive drug effects on pain and mobility in another patient could increase pain reduction and functional capacity. To test this, we compared the effects of observing positive treatment outcomes in a sham patient (the social learning group [SoL.G]) vs hearing the same sham patient report neutral effects (the control group). In the SoL.G, the sham patient told peers about pain reduction due to amitriptyline and demonstrated his improved mobility by bending forwards and sideways while he told the control group only that he was taking amitriptyline. The primary outcome was a reduction in clinical low back pain self-ratings. The secondary outcome was perceptions of pain-related disability. The exploratory outcome was mood and coping statements. Data collection occurred before and after the intervention and 2 weeks later. After the intervention, pain decreased in both groups ($F[1, 41] = 7.16, P < 0.05, d = 0.83$), with no difference between groups. However, the SoL.G showed a significantly larger decrease in perceived disability ($F[1, 41] = 5, P < 0.05, d = 0.63$). The direct observation of patient with chronic low back pain of positive treatment outcomes in the sham patient seems to have enhanced the treatment effects while indirect verbal reports of reduced pain did not.

Keywords: Placebo analgesia, Social learning, Chronic back pain, Placebo effect, Sham patient, Additive placebo effect

1. Introduction

There is an abundance of evidence of analgesic placebo effects,^{11,14} with research tending to focus on the underlying neurobiological pathways and molecular substrates of placebo analgesia and their interaction with psychological mechanisms.^{14,20,28,37} Expectations are considered to play a central role in mediating the mechanisms

and their effects,⁸ but further research is needed, including investigations into social observational learning (SoL) as the underlying mechanism including expectancy and eliciting placebo effects, alongside classical conditioning and verbal instructions, and the translation to patients with chronic pain (eg, augmentation of the placebo effects of effective medication).

Although verbal suggestions and classic conditioning have been shown to elicit placebo effects,^{7,15,35,50} SoL has not been extensively researched. The Bandura social learning theory^{4,5} indicates that observational learning should also elicit clinically relevant placebo effects. Current research shows that SoL plays a central role in activating expectancies⁶⁴ and thus promoting placebo analgesia.^{12,37,51} One study found empathy to be a moderating factor. The influence of SoL on pain perception has been previously demonstrated,^{2,15,19,60} its basic principles have been researched,^{31,59} and it has been defined as an independent type of learning.⁴¹

To deduce the clinical implications of the placebo effects, it is vital to show that such mechanisms are also found in patients with chronic pain to improve pharmacological pain management.³⁶

Analgesic placebo effects—such as core pharmacological efficacy—are not only triggered by neutral substances (the placebo) but also by verum treatments. The effect of an active analgesic component can be enhanced by placebo effects.¹³ Accordingly, the effectiveness of pain therapeutics is indicated by the pharmacological and the psychological (placebo) components. The analgesic effects of placebos are mediated by expectancies of positive treatment outcomes, which are elicited by verbal instructions and classical conditioning.^{7,15,36,52}

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

M. Schwartz and L.-M. Fischer contributed equally to this work.
German Clinical Trials Register No. DRKS00011280.

^a Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Germany, ^b University of Maryland School of Nursing & School of Medicine, Baltimore, MD, United States

*Corresponding author. Address: Department of Anesthesiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Section Pain Medicine and Pain Psychology, Martinistr. 52, 20246, Hamburg, Germany. Tel: +49 (0) 40 7410 52837, fax: +49 (0) 40 7410 44963. E-mail address: r.klinge@uke.de (R. Klinge).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.painjournalonline.com).

PAIN (2021) 1–11

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the International Association for the Study of Pain. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002513>

However, recent research has shown that conditioning also has effects that are not mediated by expectations.^{15,54} Positive expectancies of analgesics can activate the inherent psychological component.²⁴ Because this placebo effect accompanies the effect of the verum medication, it is described as an *augmented therapeutic placebo effect*.³⁵ To date, no studies of SoL have investigated augmented placebo effects⁴⁵ on pharmacological treatments in a clinical context (eg, augmented placebo component of amitriptyline).

Our central questions were as follows: (1) Is it possible to induce the augmented placebo components of a pain medication such as amitriptyline (prescribed before the beginning of the study) in clinical pain of patients with chronic low back pain (CLBP) using SoL? (2) Is it possible to achieve this augmented placebo effect on pain experience and functional capacity using SoL? We hypothesized that SoL would enhance the positive treatment effects of pain medication in patients with CLBP.

For this purpose, we examined a sample of 44 patients with CLBP in an experimental setting, with an assumed patient (the “sham patient”) talking about the positive effects of the medication that the patients were already taking and demonstrating his own progress in mobility.

2. Method

2.1. Participants

The participants were 44 adult patients with CLBP that had lasted longer than 6 months. They were recruited at the University Hospital Hamburg-Eppendorf (UKE), Germany. The sample comprised 18 men (9 per group) and 26 women (13 per group). Their ages ranged between 35 and 82 years, with a mean age of 62.79 years. The inclusion criteria were persistent and ongoing CLBP for more than 6 months, medication that had started at least 3 weeks before the start of the study, and treatment with amitriptyline ($M = 21.31$) in the outpatient clinic for chronic pain of the University Hospital Hamburg-Eppendorf. The pain specialist in charge excluded patients with acute or chronic mental disorders, as defined by the *International Classification of Diseases-10*,⁵⁵ other than F45.41 (“chronic pain disorder with somatic and psychological factors”), F32.0 (“mild depression”), or F32.1 (“moderate depression”); insufficient language skills or reading abilities; cognitive impairment; or intake of medication affecting awareness. The pain specialist also excluded patients exhibiting “red flags” such as acute trauma, unexplained weight loss, or long-lasting fever.⁵⁶ The mental health problems were diagnosed by psychotherapists. The pain specialist in charge selected the patients and invited them to participate in the study.

Each patient was randomly assigned to one of the 2 groups: either the “social learning group” (SoLG) or the “control group” (CG). In a process of simple randomization, the sham patient drew a lot to identify the role that he would play (SoLG or CG). The group assignments were not known to the examiners until the survey had been completed; thus, the examiners were completely blinded. The study was approved by the local institutional review board, followed the guidelines of the Declaration of Helsinki, and was registered to the German Clinical Trials registry (DRKS00011230).

2.2. Setting

The study took place at the outpatient pain center in the University Hospital Hamburg-Eppendorf while the participants

were attending a scheduled routine appointment. This setting was chosen to strengthen the credibility of the sham patient.

2.3. Procedure

At the time of the study, amitriptyline was recommended in the S3 guidelines for the treatment of patients with CLBP,⁹ as part of an overall therapeutic concept for the treatment of CLBP, such as an interdisciplinary treatment or treatment with analgesics.²³ The treatment regimen in the pain outpatient clinic (therapy-as-usual) followed these guidelines, and owing to individual indication, metamizole was also part of the drug treatment regimen. Amitriptyline is a tricyclic antidepressant and analgesic that acts as a nonselective monoamine reuptake inhibitor.²¹ Only 30% of the antidepressive active dose is needed for effective pain medication.⁹ It was recommended in a low analgesic dosage in the S3 guidelines as an adjuvant analgesic for the treatment of low back pain, as the standard medication treatment.⁹ The standard medication amitriptyline was used in our SoL intervention. Amitriptyline was prescribed according to the analgesic dosage range (4–50 mg), rather than the antidepressive dosage (75–300 mg²⁵). The medication was documented before the study commenced and kept stable throughout: the patients were not allowed to change the dose or intake times of the medication during the 2-week period. The patients were also monitored at the 2-week follow-up for deviations in their medication.

2.4. Study design

This controlled clinical study used a parallel group design with repeated measures. This was a double-blind experimental trial, and the participants were randomly assigned to 2 groups (SoLG and CG) by simple randomization. The pain specialist, the participants, and the experimenter were blinded to the group allocations. The patients did not know that there were 2 groups or to which of the groups they had been assigned. A male sham patient described his positive treatment outcomes to participants in the SoLG group and did not refer to treatment outcomes with the CG.

Before a routine appointment with their familiar pain specialist, the patients were informed that options for improving the efficacy of amitriptyline were being tested. They were not informed about the specific goal of the study (the investigation of the augmented placebo effect) or that they would be divided into 2 groups.

The baseline data collection took place in the waiting room, before the appointment, with the study assistant (a medical student) available for questions.

The appointment with the pain specialist (an anesthesiologist) was a 20-minute medical consultation in which the patients were asked about the following:

- The effectiveness of their pain medication.
- The tolerability of their medication (amitriptyline).
- Their general health condition.

The appointment was not focused on functional capacity. At the end of the patients’ regular follow-up, the pain specialist left the treatment room, stating that he had to retrieve a new prescription pad. The sham patient, a male pensioner with a neat appearance and no medical or psychological training, entered the room on the pretext of looking for the pain specialist. The sham patient followed a set script for both groups (available as supplemental digital content at <http://links.lww.com/PAIN/B521>). In the SoLG, he said that his CLBP had considerably reduced since he started taking amitriptyline. He also said that his mobility had improved, and he demonstrated this by leaning

forward and bending sideways. He commented that this movement was now painless. He gave equal time to discussing his improved mobility and pain reduction. By contrast, the sham patient asked the OG group where he should leave the questionnaire.

Immediately after the appointment (approximately 20 minutes after baseline collection), the postintervention data were collected. The participants were then contacted 2 weeks later to fill out the last questionnaire (posttest). On average, it took the patients 15 to 30 minutes to complete each questionnaire. We offered a face-to-face debriefing after posttest, with a debriefing script used to inform the participants about the deception and the true nature of the study. None of the participants objected to the study's goal or having been deceived. Figure 1 provides a detailed timeline. In addition, at postintervention, the participants were asked about their awareness of the sham patient.

2.5. Dependent variables and measurements

The primary outcome was measured using the average daily clinical back pain self-reports (see below). The participants were asked to report daily pain changes. Their everyday disability scores were also collected, and these provided data on the secondary outcome (see below).

2.5.1. Assessment of clinical back pain

The patients were asked to rate the intensity of their current back pain on an 11-point numerical rating scale (NRS), from 0 ("no pain") to 10 ("worst pain imaginable"),⁵² using a questionnaire at baseline and a telephone interview at posttest. They gave ratings for the most intense pain and their average pain during the previous 6 months at baseline (questionnaire) and, at posttest, during the previous 2 weeks (telephone interview; primary outcome). At baseline, they were asked to rate their average pain over the previous 6 months ("no pain diary") to enable an estimation of their mean clinical pain. At posttest, they were asked to rate their average pain over the previous 2 weeks to enable an estimation of their mean pain during the trial period ("no pain diary"). In a similar manner, they rated the average level of disability caused by their CLBP and affecting their daily activities, using an 11-point NRS from 0 ("no impairment") to 11 ("unable to do any activity"), for the preceding 6 months at baseline and the previous 2 weeks at posttest. Average mood was rated on an 11-point NRS from 0 ("good, no impairment") to 10 ("bad, severe

impairment") for the previous 6 months at baseline and 2 weeks at posttest (exploratory outcome).

For a measurement of pain severity over time, we asked the participants to report their perceived overall health status in the previous year and their perceived overall health status since the onset of their CLBP, using a 5-point scale with the following question and Likert answers:

How would you describe your health status compared with a year ago/since the onset of the CLBP? *Much better than a year ago/since the onset of CLBP, somewhat better than a year ago/since the onset of CLBP, the same as one year ago/since the onset of CLBP, somewhat worse than a year ago/since the onset of CLBP, or much worse than a year ago/since the onset of CLBP.* The patients also had the option of reporting the location and frequency of their pain.

2.5.2. Assessment of disability

A 12-item scoring system was used to assess the patients' functional disability. This was the "Hannover Functional Ability Questionnaire for diagnosis of functional disability in everyday life caused by back ache,"^{48,53} the German *Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen*, (FFbHR)⁵³ (secondary outcome). This questionnaire has been shown to correlate with the Roland-Morris scale for disability in low back pain.^{49,50} The response options are *able to perform without difficulties, able to perform with difficulties, and unable to perform or only with help*. The scores for the items were calculated, divided by the total number of items, and then standardized. The results are values between 0% and 100% of functional capacity.

2.5.3. Assessment of the mental state

Depressed mood in the previous week was assessed using the 20-item scoring system "the general scale of depression" (ADS)⁵⁰ and the adapted German version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale⁴⁶ (exploratory outcome). Four items were inverted. The item scores were used to calculate a total score in the range of 0 to 60.

2.5.4. Assessment of patients' mental pain behavior

The patients' mental behavior (exploratory outcome) was assessed using an 18-item scoring system measuring the



Figure 1. Detailed timeline of the experiment with data collection points and intervention.

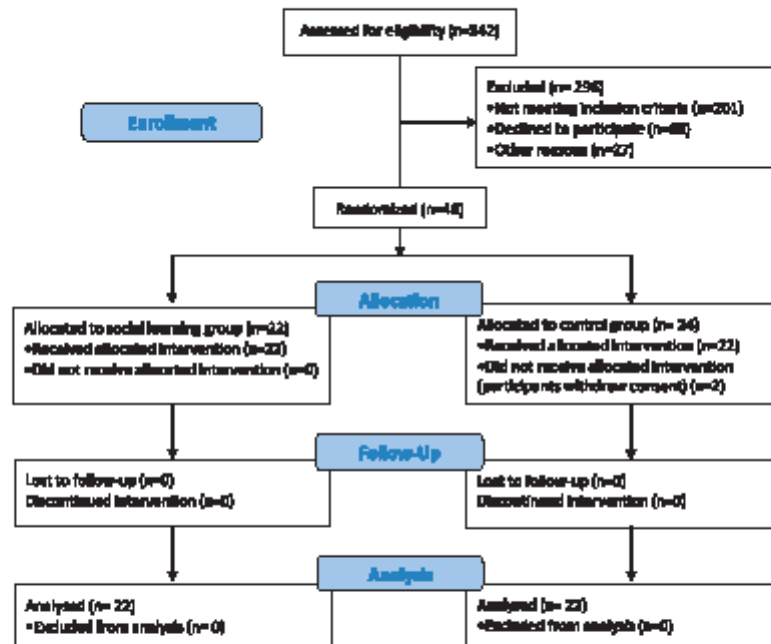


Figure 2. Consort flowchart.

occurrence of pain-related negative and active coping self-statements, with 6 options for responses, ranging from 1 ("never") to 6 ("nearly always"). The tool was the *Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen* (FSS) or the "questionnaire for assessment of pain-related self-statements."⁴² The patients were asked to rate how often they made pain-related negative and active coping self-statements. There were 9 active coping self-statements that supported constructive pain coping and 9 negative coping self-statements that hindered constructive pain coping. For active and negative coping self-statements, the item values were combined to give a total score in the range of 9 to 54.

2.5.5. Assessment of expectancy pain relief and mobility

Expected pain relief was assessed with the question, "What kind of pain relief do you expect from amitriptyline?" Expected mobility was assessed by asking, "What kind of mobility improvement do you expect from amitriptyline?" The participants responded to both questions on a 6-point scale (1 = very good, 2 = good, 3 = satisfactory, 4 = sufficient, 5 = deficient, and 6 = inadequate).

2.5.6. Assessment of perceptions of the sham patient

At the postintervention visit (2 weeks later), participants were asked whether they had noticed the sham patient and were invited to respond using a 6-point scale: *There was no one else in the room, noticed him very little, noticed him a little, did not pay attention to the other person, noticed him, or noticed him very much.*

The following dependent variables were collected at baseline and posttest: ratings of the most intense pain and average pain, activity and mood ratings, perceived overall health status,

functional disability (FFbHR³⁹), depressed mood (ADS³⁰), and coping statements (FSS⁴²). The measurements collected at postintervention were as follows: current pain intensity, mood, expected pain relief and mobility, and detection of the sham patient.

2.5.7. Assessment of empathy

Empathy was measured with the "empathic concern scale" of the Interpersonal Reactivity Index¹⁸ as used in the study by Colloca and Benedetti.¹² The patients were asked to rate statements on empathy on a 5-point scale (0 = not applicable at all and 4 = highly applicable). We used the German version.⁴²

2.6. Statistical analysis

Generalized linear models were estimated by using primary intervention effects with repeated-measures analyses of variance (ANOVAs). We calculated a repeated-measures ANOVA and Cohen *d* to assess effect sizes (baseline and posttest) to determine the course for each group and to analyze average daily clinical pain, FSS,²⁵ ADS,³⁰ and FFbHR.³⁹ These variables were collected only at baseline and posttest because the time interval between baseline and postintervention (approximately 45 minutes) was too short to identify changes using these questionnaires, which were designed for longer periods.

The parameter *d* was reported to quantify the effect size of the F-tests. The presumed alpha error was 0.05. When necessary (e.g. a significant Mauchly test), a Greenhouse-Geisser correction was used, resulting in partial degrees of freedom. Using G*Power, we estimated that a sample size of 44 was needed to

Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics.

	Social learning group (n = 22)	Control group (n = 22)	Overall	Difference (P, χ^2)
Demographic characteristics				
Age	61.91 (12.86)	63.75 (12.67) ¹⁾	62.79	1.84 F = 0.22, P = 0.64
Sex: Female	13 (59.09%)	14 (63.64%)	61.36%	4.55% ($\chi^2 = 0.1$, P = 0.76)
Clinical characteristics				
Back pain duration in total (mo)	151 (154.59)	180.05 (140.12)	165.52	29.05 F = 0.43, P = 0.52
Back pain duration of current intensity (mo)	57.36 (53.74)	97.68 (64.60)	77.52	40.32 F = 3.56, P = 0.07
Disability caused by back pain	6.14 (2.71)	6.05 (2.77)	6.09	0.09 F = 0.01, P = 0.91
Perceived health compared with 1 year ago	2 (1.23)	2.05 (1.53)	2.02	0.05 F = 0.01, P = 0.91
Perceived health compared with onset chronic pain	1.95 (1.33)	1.81 (1.47)	1.89	0.14 F = 0.1, P = 0.75
Average pain (numerical rating scale 0-10)	6.36 (1.94)	6.23 (1.77)	6.3	0.13 F = 0.06, P = 0.81
Back pain intensity (strongest pain in the past 6 mo)	8.18 (1.82)	8.27 (1.70)	8.23	0.09 F = 0.03, P = 0.86
Pain-related active coping self-statement	37.14 (8.01)	31.45 (7.55)	5.86	5.69 (F = 5.86, P = 0.02)
Pain-related negative coping self-statement	26.68 (9.68)	29.73 (11.04)	28.20	3.05 F = 0.95, P = 0.34
Depressed mood (Allgemeine Depressionskala)	21.09 (10.38)	22.00 (9.15)	21.53	0.91 F = 0.09, P = 0.76
Functional capacity in % (FbHR)	50.38 (26.32)	59.09 (21.69)	54.73	8.71 F = 1.44, P = 0.24
Duration of amitriptyline intake (mo)	19.91 (24.64)	18.36 (24.00)	19.14	1.55 F = 0.04, P = 0.83
Dosage of amitriptyline (mg)	48.91 (30.94)	49.95 (36.21)	49.52	1.04 F = 2.61, P = 0.11

Data are mean values (SD), n (%), or n. Bold indicates only pain-related active coping self-statement revealed significant differences between groups with significant mean on active coping self-statements in the social learning group. 1) n = 20 in the control group because 2 participants did not fill out their age.

detect small effect sizes ($f = 0.25$) in a repeated-measures ANOVA with 2 groups.²² All statistical analyses were performed using SPSS 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

3. Results

3.1. Sample characteristics

A total of 342 patients with back pain persisting for at least 6 months and a prescription for amitriptyline at any point were screened for eligibility. Of this total, 47 patients were included, 3 of whom did not complete the study, leaving 44 data sets for analysis. Of the excluded patients, 201 did not meet the inclusion criteria (cessation of treatment with amitriptyline or severe depression), 68 declined to participate, and 27 could not be reached by telephone for other reasons (Fig. 2). Data collection

took place between October 2016 and April 2018 and ended when the sample size goal was achieved.

During the study, pain severity and medical history were recorded. In addition to taking amitriptyline, 59.1% of the patients (68% of the SoLG and 50% of the CG) also took metamizole, 56.8% (72.7% SoLG and 4.9% CG) anticonvulsants, and 43.2% (43.2% SoLG and 43.2% CG) opioids. In addition, 13.6% (9.1% SoLG and 18.2% CG) received nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 11.4% (4.5% SoLG and 18.2% CG) lidocaine, and 4.5% (0% SoLG and 9.1% CG) duloxetine. One patient in the SoLG (2.3%) was taking mirtazapine and 1 in the CG was taking triptans.

The average age of the participants was 62.79 years, and 61.36% were female (c.f. Table 1). The mean pain duration was 165.52 months (range = 6-552 months), mean perceived overall health compared with 1 year ago was 2.02 (range = 1-5), and mean perceived overall health compared with onset of CLBP was

Table 2
Changes from baseline to posttest in average pain ratings, cognitive and emotional processing of pain, and self-ratings of functional capacity.

	Average pain				Functional capacity				Pain-related active coping self-statements				Pain-related negative self-statements				Depressed mood				
	Baseline		Posttest		Baseline		Posttest		Baseline		Posttest		Baseline		Posttest		Baseline		Posttest		
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Social learning	6.36	1.94	5.91	1.85	50.38	26.32	53.60	24.68	37.14	8.01	38.45	7.51	26.68	9.68	23.55	9.32	21.09	10.38	14.68	10.49	
Control group	6.23	1.77	5.36	1.81	59.09	21.69	55.87	23.35	31.45	7.55	35.27	6.74	29.73	11.04	24.45	9.40	22.00	9.15	14.71	8.21	
ANOVA	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(1,41)	P	d	F _(1,41)	P	d
Time	7.16	0.01	0.82	0.00	≤1.0	0	5.63	0.02	0.73	11.41	0.002	1.04	40.19	< 0.05	1.98						
ANOVA	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(0,41)	P	d	F _(1,41)	P	d	F _(1,41)	P	d
Group	0.47	0.5	0.2	0.6	0.44	0.24	5.04	0.03	11.18	0.53	0.47	0.23	0.03	0.86	0.06						
ANOVA	F _(0,44)	P	d	F _(0,44)	P	d	F _(0,44)	P	d	F _(0,44)	P	d	F _(0,44)	P	d	F _(2,44)	P	d	F _(2,44)	P	d
Time × group	0.69	0.41	0.26	4.22	0.046	0.63	1.33	0.25	0.35	0.74	0.4	0.26	0.17	0.69	0.13						

Mean values (M) and SDs for both groups at baseline and at posttest. The results of a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) for the main effect (time, group, and interaction of time and group), difference between both groups in baseline to posttest changes) with F values (F), probability (P), and effect size (Cohen d). Bold indicates average pain, active, and negative pain-related self-statements and depressed mood improved significantly from baseline to posttest, but there was no difference between groups. The effect time and group interaction was only significant for functional capacity.

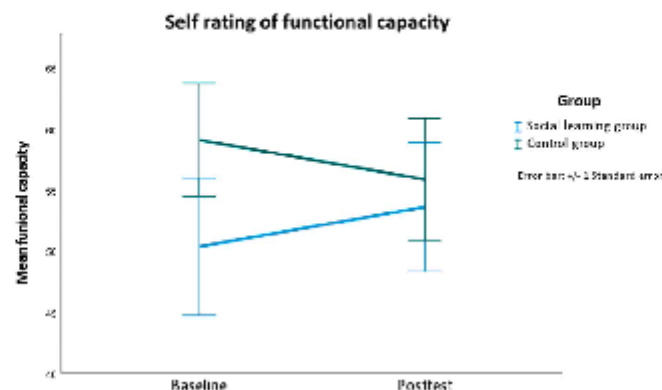


Figure 3. Difference between baseline and 2 weeks after the intervention for functional capacity separated by group.

1.89 (range = 1–5). The mean dosage of amitriptyline prescription was 92.52 (c.f. Table 1).

3.2. Baseline comparison

The Sol.G and the CG did not differ significantly regarding the main outcome of average pain at baseline ($F[1, 42] = 0.06, P = 0.81$; c.f. Table 1). There was no significant difference between the groups at baseline in the use of pain-related negative coping self-statements ($F[1, 42] = 0.95, P = 0.34$; c.f. Table 1). Despite the randomization, the Sol.G reported significantly more pain-related active coping self-statements than the CG did ($F[1, 42] = 5.86, P = 0.02$; c.f. Table 1). At baseline, there was no significant difference between the groups in depressed mood ($F[1, 42] = 0.09, P = 0.76$) or functional capacity ($F[1, 42] = 1.44, P = 0.24$; c.f. Table 1).

There were no significant differences between the groups regarding age ($F[1, 41] = 0.22, P = 0.64$), pain duration ($F[1, 43] = 0.43, P = 0.52$), perceived overall health compared with 1 year ago ($F[1, 43] = 0.01, P = 0.91$), perceived overall health compared with onset of CLBP ($F[1, 43] = 0.1, P = 0.75$), or dosage of amitriptyline prescription ($F[1, 43] = 2.61, P = 0.11$; c.f. Table 1). The χ^2 tests were conducted to analyze the sex distribution between the 2 groups, and this revealed no significant difference ($\chi^2 = 0.1$; c.f. Table 1).

3.3. Primary outcome

It is important to note that “baseline” refers to the period before the intervention, “postintervention” to directly after the intervention, and “posttest” to 2 weeks after the intervention (c.f. Fig. 1).

3.3.1. Average pain assessment: significant improvement in both groups, but no difference between groups

The results showed a significant main effect on the variable “average pain,” and both groups reported a significant reduction in pain between baseline and posttest ($F[1, 41] = 7.16, P = 0.01$), resulting in a large effect size of $d = 0.82$ (c.f. Table 2). However, there was neither a significant group main effect ($F[1, 41] = 0.47, P = 0.5$) nor a significant interaction between “time course” and “group” ($F[3, 44] = 0.69, P = 0.41$). Hence, both groups experienced less pain, and the Sol.G did not benefit significantly more in this way than the CG (c.f. Table 2).

3.4. Secondary outcomes

3.4.1 Pain behavior—functional capacity: only the social learning group benefited significantly

The results showed a significant interaction between “time course” and “group” ($F[3, 44] = 4.22, P = 0.046$; c.f. Table 2 and Fig. 3). The Sol.G saw a more significant increase in functional capacity than the CG did (c.f. Table 2 and Fig. 3). This effect was medium-sized ($d = 0.63$; c.f. Table 2 and Fig. 3). There was no significant “group main effect” ($F[1, 41] = 0.6, P = 0.44$). The Sol.G saw an increase in functional capacity of 3.22%, whereas the CG saw a decrease of 3.22% (c.f. Table 2).

3.4.2. Pain behavior—cognitive processing (exploratory outcome): there was a significant reduction in pain-related negative self-statements and a significant increase in active coping self-statements in both groups

Both groups saw a significant increase in the occurrence of pain-related active coping self-statements ($F[1, 41] = 5.63, P = 0.02$) and a significant decrease in pain-related negative coping self-statements ($F[1, 41] = 11.41, P = 0.002$; c.f. Table 2). The effect size for pain-related active coping self-statements was medium-sized ($d = 0.73$) but large for pain-related negative coping self-statements ($d = 1.04$; c.f. Table 2). No significant interaction was found between “time course” and “group” for pain-related active coping self-statements ($F[3, 44] = 1.33, P = 0.25$) or pain-related negative coping self-statements ($F[3, 44] = 0.74, P = 0.4$; c.f. Table 2). There was a significant “group main effect” for active coping self-statements ($F[1, 41] = 5.04, P = 0.03$), but not for negative coping self-statements ($F[1, 41] = 0.53, P = 0.47$).

3.4.3. Pain behavior—emotional processing: there was a significant reduction in symptoms of depression in both groups, but no difference between the groups

The results showed a significant main effect of the intervention on depressed mood ($F[1, 41] = 40.19, P < 0.05, d = 1.98$; c.f. Table 2). There was no significant interaction between “time course” and “group” ($F[2, 44] = 0.17, P = 0.69$; c.f. Table 2); thus, both groups improved and did not significantly differ in their courses. There was no significant “group main effect” for depressed mood ($F[1, 41] = 0.03, P = 0.86$, c.f. Table 2).

Table 3
Baseline, postintervention, and posttest scores in expected pain relief by amitriptyline.

	Expected pain relief by amitriptyline					
	Baseline		Postintervention		Posttest	
	M	SD	M	SD	M	SD
Social learning	3.27	1.75	3	1.69	2.36	1.68
Control group	3.86	2.66	3.77	3.69	3.45	2.77

Mean values (M) and SDs for both groups at baseline, postintervention, and posttest.

3.4.4. Expected pain relief did not change from baseline to postintervention, but it did increase significantly from postintervention to posttest

There was a significant change in expected pain relief over the 3 data collection points (baseline, postintervention, and posttest; $F(2, 42) = 6.28, P < 0.05$, c.f. Tables 3 and 4), but there was no difference in this change between the groups (Time*group; $F(2, 40) = 0.99, P = 0.38$, c.f. Tables 3 and 4). Although the contrasts between baseline and postintervention were not significantly different ($F(2, 40) = 3.03, P = 0.09$, c.f. Tables 3 and 4), the contrasts between postintervention and posttest were ($F(2, 40) = 6.6, P < 0.05$, c.f. Tables 3 and 4), with an effect size of $d = 0.79$ (c.f. Tables 3 and 4).

3.4.5. Explicit memory of sham patient was low, and there was no difference between the groups

The responses were summarized in 2 categories: *did not notice the sham patient* ("there was no one else in the room" to "did not pay attention to the other person") and *noticed the sham patient* ("noticed him" to "noticed him very much"). Only 6 participants in the SoLG and 4 in the CG indicated that they remembered the sham patient at all (c.f. Table 5). There was no significant difference between the groups ($\chi^2 = 0.52, P = 0.47$, c.f. Table 5).

3.4.6. Age, sex, and empathy did not moderate the effects of social observational learning

Moderator analyses were used to determine whether SoL was dependent on age, sex, or empathy scores as moderators. The change in average pain and in functional capacity was used as dependent variables, and group allocation, age, sex, and empathy as well as the interaction terms were used as predictors. In the model with the predictors, group allocation ($\beta = -0.84, P = 0.31$), age ($\beta = -0.47, P = 0.35$), and the interaction term of group allocation and age ($\beta = 1.15, P = 0.24$) did not significantly predict the change in average pain. The regression model with group allocation ($\beta = -0.04, P = 0.94$), sex ($\beta = -0.21, P = 0.67$), and the interaction of group allocation and sex ($\beta = 0.24, P = 0.74$) also did not predict the change in average pain. The predictors group allocation ($\beta = -0.58, P = 0.38$), empathy ($\beta = -0.71, P = 0.13$), and the interaction group allocation and empathy ($\beta = 1.18, P = 0.25$) did not significantly predict the change in average pain.

The predictors group allocation ($\beta = -0.57, P = 0.47$), age ($\beta = 0.007, P = 0.99$), and the interaction of group allocation and age ($\beta = 0.29, P = 0.76$) did not predict the change in functional capacity. In a model with the predictors group allocation ($\beta = -0.18, P = 0.73$), sex ($\beta = 0.18, P = 0.7$), and the interaction term group allocation and sex ($\beta = -0.18, P = 0.8$), the predictors could not significantly predict change in functional capacity. A regression model with group allocation ($\beta = -1.2, P = 0.051$),

empathy ($\beta = -0.77, P = 0.09$), and the interaction group allocation and empathy ($\beta = 1.2, P = 0.12$) could also not predict change in functional capacity.

4. Discussion

We investigated the influence of SoL on the effectiveness of amitriptyline in a randomized double-blind controlled clinical study with a sample of 44 patients with CLBP. Two weeks after the intervention, both groups reported lower average pain. However, the SoLG showed a significant improvement in perceived mobility while the CG reported a decline. The SoL was intended to augment the placebo component of an already established medication regimen.

4.1. An analgesic placebo effect was seen in both groups due to the patient–physician relationship

The significant pain reduction seen after 2 weeks in both groups could be attributed to the interviews with the pain specialist that

Table 4
Changes from baseline, postintervention, and posttest in expected pain relief by amitriptyline.

	Expected pain relief by amitriptyline		
	F value	Probability (P)	Effect size (d)
ANOVA	$F_{(2,42)}$	P	d
Time	6.28	<0.05	1.1
ANOVA	$F_{(2,42)}$	P	d
Group	1.56	0.22	0.39
ANOVA	$F_{(2,40)}$	P	d
Time × group	0.99	0.36	0.26
Time	$F_{(2,40)}$	P	d
Baseline vs postintervention	3.03	0.09	0.54
Time	$F_{(2,40)}$	P	d
Postintervention vs posttest	6.6	<0.05	0.79
Time × group	$F_{(2,40)}$	P	d
Baseline vs postintervention	0.76	0.39	0.27
Time × group	$F_{(2,40)}$	P	d
Postintervention vs posttest	0.73	0.4	0.26

The results of a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) for the main effect time and interaction of time and group (ie, difference between both groups in baseline, postintervention, and posttest changes) with F values (F), probability (P) and effect size (Cohen d). In addition, contrasts of time (ie, both groups together) comparing expectation ratings at baseline vs postintervention as well as ratings at postintervention vs posttest. Bold indicates only the comparison between postintervention and posttest yielded a significant difference. The contrast time × group (ie, comparing the change from one data point to another between groups) did not result in significant differences.

Table 6
Memory of the sham patient.

	Social learning group (n = 22)	Control group (n = 22)	Comparison (P, χ^2)
No memory of sham patient	18 (72.73%)	18 (81.82%)	0.47(0.52)
Aware of sham patient	6 (27.27%)	4 (18.18%)	

Data are n (%) or n, χ^2 for group comparison (ie, were more participants in 1 group aware of the sham patient than the other?) was not significant.

were attended by both groups. To support this conclusion, a comparison with a natural history group would have been required.⁴⁴ Nevertheless, the significantly different courses of the groups' functional capacities indicate that the change cannot be attributed to the mere natural course of the CLBP. All the patients had been taking the medication for at least 4 months before the study and were thus accustomed to its effects. The pain reduction in both groups could be due to the interviews refocusing their attention on the medication's pain-relieving effects and acting as a specific cue (Fig. 4), thereby eliciting the augmented analgesic placebo effect. Highlighting beneficial aspects in a positive atmosphere is an aspect of "open medication" that elicits and increases placebo effectiveness,^{1,4,13} and a positive physician-patient relationship strongly promotes these effects.^{26,27,32,33,46,58} However, we did not find a change in expectations immediately after the pain specialist interview, and thus, the mode of action seems to be the refocusing of the patients' attention on the beneficial effect of the medicine. Although the mean reduction in average pain (difference = 0.66) was statistically significant, clinical significance starts at a 2-point reduction on the 10-point NRS.⁵⁶ Nevertheless, it is remarkable that a short intervention of just 20 minutes with the physician could have such a significant effect. Future studies are needed to explore whether exposure to repetitive SoL could produce a clinically relevant reduction.

4.2. Social observational learning augmented the placebo effect on functional capacity, but not on pain intensity

The improvement in perceived mobility in the SoLG and decline in the CG is an indication of the power of SoL for improving functional capacity. However, this effect was not found for average pain reduction, and thus, it may be that a visual observation leaves a stronger impression than a verbal report.⁵⁶ The SoLG directly observed the sham patient's improvement in mobility because he demonstrated movements that were not possible before taking amitriptyline. By contrast, they could not directly observe the decreased pain intensity through simple changes in facial expression. Research which demonstrates that SoL can induce placebo effects showed changes in facial expressions in demonstrators.^{12,57,64,67} We therefore assume that pain reduction through SoL requires direct observation of pain reduction through changes in facial expression or other behavior. In our study, both groups were asked about their functional capacity. This focused their attention on their perceptions of their disabilities in everyday life. The SoLG had a positive SoL experience from observing the sham patient and had improved in functional capacity, as we hypothesized. The CG, on the other hand, had focused its attention on functional capacity but had not had a positive experience and was thus dissatisfied with its level of impairment, thus decreasing its perceptions of its functional capacity.

The mean improvement in functional capacity (3.6%) was not clinically significant. However, the improvement in the placebo

responders (13 of 22) is high (10.26%) and similar to that reported as clinically significant (12%, as suggested by 39). Our study is one of the first to translate mechanisms of SoL into the clinical arena with the intent to increase therapeutic responses. In future, larger studies are needed to demonstrate the effectiveness of SoL as an adjuvant intervention.

4.3. Change in expectations 3 weeks after the intervention

Our study did not find any changes in treatment expectations (expected pain intensity) directly after the intervention. We postulate that the physician interviews were a specific cue that refocused the participants' attention on the positive effects of the medication (Fig. 3).

The influence of expectations on placebo outcomes has been demonstrated (for a review, see Refs. 34 and 43). However, our results differ because, while there was no change in expectation ratings, there was nonetheless a pain reduction. The studies demonstrating the influence of expectations on placebo outcomes differ from our investigation in various aspects. First, they used expectation ratings as predictors after the placebo interventions but did not verify whether participants' expectations had changed before or after the interventions.^{17,29,45,61} This suggests that changing expectations through an intervention has not been as thoroughly researched as expectancy as a predictor. Second, previous studies have collected data on experimentally induced pain.^{45,52} This creates a strong focus on the intervention itself; while in our study, the presence of the sham patient was concealed by a cover story. In addition, predictions (ie, expectations) of pain intensity were far more important in these studies because the pain stimulus arrived in the short term. When the pain experience is immediate (ie, occurring seconds or minutes later), the attention-focusing cue is much more salient. We propose that without sufficient salience (ie, when there is no threat of immediate pain) patients do not immediately change their expectations. Linde et al.⁴² also rated expectations after 3 sessions of acupuncture and found no changes, which may be in line with our argument that, in a more clinical setting, intentional and explicit expectation ratings are evident only after longer periods. Expectations (ie, predictions of pain intensity) are based on experienced treatment effects. In experimental studies, participants receive immediate feedback. In a clinical setting (especially with medication), the patient must wait before they can identify whether the medication has worked. This might explain why there was no immediate change in expectations after the intervention. This is supported by the findings of Colloca et al.,¹⁵ which showed that treatment outcomes are mediated by previous therapeutic outcomes and not expectations.

4.4. No moderating effects of empathy

Although one of the first studies on SoL on placebo effects¹² found empathy to be a moderator, subsequent research^{3,47} did not find this effect. We could not find this effect in our study either.

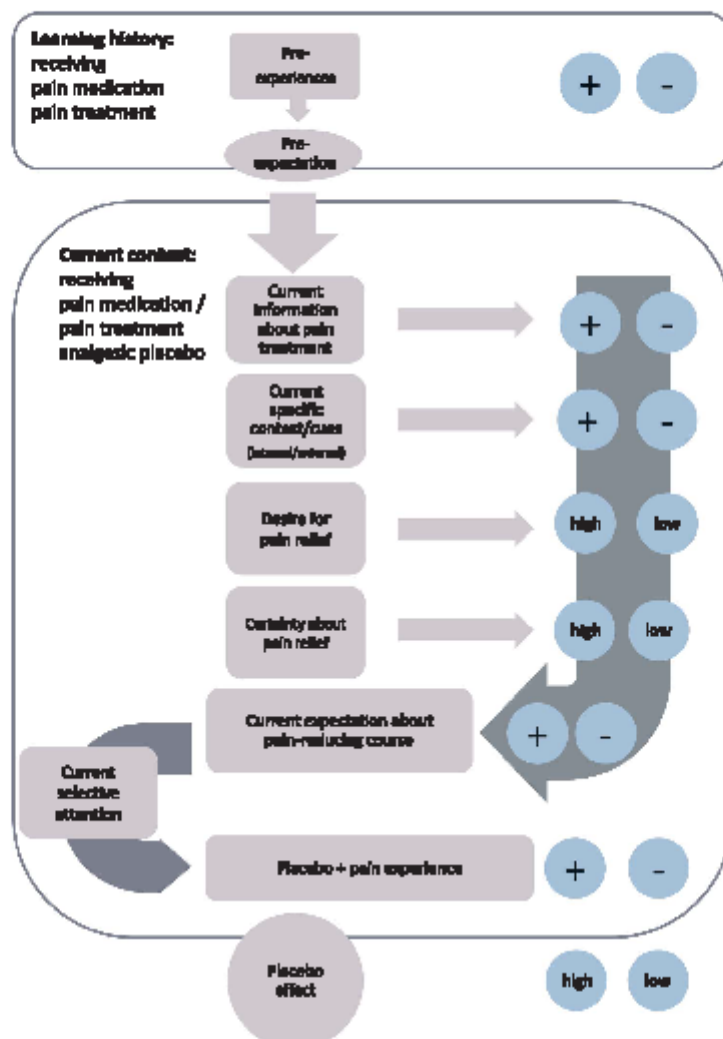


Figure 4. Learning model of placebo effect imbedded in learning history and contextual cues.

4.5. Limitations

After the start of this study amitriptyline was removed from the German guidelines for CLBP treatment¹⁰ limiting our possibility to explore long-term effects of the SoL on the medication. Long-term studies on SoL should be developed in clinical settings. In this study, both groups showed significant improvements in average pain, mood, and cognitive coping. While we attribute these changes to contextual factors, they could also be the result of regression to the mean. To exclude this, one would need to include a natural history group to demonstrate the natural fluctuation of CLBP. Owing to the lack of natural history group,

we cannot unequivocally attribute the observed changes to the SoL behavioral intervention.

A shortcoming of this study is its sample size, which was small. Even if the sample size were underestimated for the primary and secondary outcomes, the power of the study was sufficient to find a significant effect on functional capacity.

In our study, the participants were already taking the amitriptyline medication, and our aim was to use SoL to augment the effects of an existing treatment. However, the effects may have been stronger at the beginning of the treatment than after several weeks or months of treatment experience. Our experimental procedure could have resulted in stronger effects in the case of a *de novo* amitriptyline treatment.

4.6. Outlook

We have demonstrated that the augmented placebo component of amitriptyline on functional capacity can be enhanced by observing another person expending greater mobility as a result of receiving the same treatment. This should be implemented in theoretical models. The augmentation of pain-free mobility is an important part of therapy because it reduces pain behaviors and increases quality of life. In line with the fear-avoidance model,^{63,67} the SoL experience could lessen fear of pain and enable participants to enjoy more active lifestyles. One clinical use could involve interactions between a patient just beginning therapy with another who has completed therapy and regained mobility.

Our results have various clinical implications. Many studies are conducted under controlled laboratory settings, and hence, the pain experience is immediate and, as argued above, changes in expectations are quickly measurable. In an everyday clinical setting, patients do not take the medication immediately after prescription, and the effects of the pain medication are often built-up and dose dependent. Over time, the physician's advice for the medication may be long forgotten and the specific cue may have lost its salience. Sharing the observations of a patient who has improved could create a tangible memory, comprising an easy-to-add adjuvant intervention. In group sessions, patients could share their positive experiences with others and describe their improvements. Videos could be shown of patients before and after a treatment, highlighting the improvements in their functional capacity.

The participants' reported lack of awareness of the sham patient was unexpected. In future studies on the implementation of SoL in clinical settings, it is important to ensure that the patients recall the encounter. This might be achieved by setting up multiple encounters. As in other studies conducted in laboratory settings,^{5,12} the patients could take notes on pain improvement, pain expression, functional capacity, and so on. To increase salience, a video of a patient with everyday problems due to CLBP could be shown. Augmenting placebo effects through SoL can be exploited for optimal pain management, and clinical studies should investigate how this can be of benefit for the daily lives of patients with CLBP.

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

Author contribution: conception: M. Schwartz, L.-M. Fischer, C. Blüte, J. Stork, L. Colloca, C. Zöllner, and R. Klinger; design: M. Schwartz, L.-M. Fischer, J. Stork, and R. Klinger; acquisition of data: L.-M. Fischer, C. Blüte, and J. Stork; data analysis: M. Schwartz, L.-M. Fischer, and R. Klinger; interpretation of data: M. Schwartz, L.-M. Fischer, and R. Klinger; writing of the manuscript: M. Schwartz, L.-M. Fischer, C. Blüte, J. Stork, L. Colloca, C. Zöllner, and R. Klinger. All authors are familiar with the content, take responsibility for the completeness and accuracy of the content, and have approved the final version of the manuscript. This research was funded by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (the German Research Foundation): FOR 1328-1 to R. Klinger (KI 1350-3.1) and SFB/TRR 289 Project No. 422744262 to R. Klinger.

Appendix A. Supplemental digital content

Supplemental digital content associated with this article can be found online at <http://links.lww.com/PAIN/B521>.

Article history:

Received 15 February 2021

Received in revised form 8 September 2021

Accepted 28 September 2021

Available online 17 December 2021

References

- [1] 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.
- [2] Ashton-James CE, Richardson DC, Williams ACdC, Bianchi-Berthouze N, Dekker PH. Impact of pain behaviors on evaluations of warmth and competence. *PAIN* 2014;155:2656–61.
- [3] Bajcar EA, Werloch-Kuzianik K, Farley D, Adamczyk WM, Buglewicz E, Bajbel P. One of us or one of them? The effects of the model's and observer's characteristics on placebo analgesia induced by observational learning. *PLoS One* 2020;15:e0243996.
- [4] Bandura A, Ross D, Ross SA. Transmission of aggression through imitation of aggressive models. *J Abnorm Soc Psychol* 1961;63:575.
- [5] Bandura A. Social foundations of thought and action. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1986:23–8.
- [6] Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by progulimide. *Lancet* 1995;346:1231.
- [7] Bingel U. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA* 2014;312:693–4.
- [8] Bingel U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome. *PAIN* 2020;161:S48–56.
- [9] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF) AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. Version 1.2. 2010. 2010. Available at: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>. Accessed January 24, 2021.
- [10] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF) AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. Available at: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>. Accessed January 24, 2021.
- [11] Colloca L, Bantky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020;382:554–61.
- [12] Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN* 2009;144:29–34.
- [13] 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.
- [14] Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *PAIN* 2013;154:511–14.
- [15] Colloca L, Akintola T, Haycock NR, Blasini M, Thomas S, Phillips J, Corsi N, Schenk LA, Wang Y. Prior therapeutic experiences, not expectation ratings, predict placebo effects: an experimental study in chronic pain and healthy participants. *Psychotherapy Psychosomatics* 2020;1–8.
- [16] Colloca L. Placebo, nocebo, and learning mechanisms. In: Benedetti F, Enck P, Fissardi E, Schedlowski M, editors. *Placebo*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 17–36.
- [17] Comier S, Lavigne GL, Choinière M, Rainville P. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *PAIN* 2016;157:329–38.
- [18] Davis MH. A multidimensional approach to individual differences in empathy, 1980.
- [19] De Rudder L, Goubert L, Vervoort T, Kappesser J, Crombez G. Impact of being primed with social deception upon observer responses to others' pain. *PAIN* 2013;154:221–6.
- [20] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:191–204.
- [21] Fangmann P, Assion HJ, Juckel G, González CA, López-Muñoz F. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:1–4.
- [22] Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analysis using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009;41:1149–60.
- [23] Finnertup NB. Non-narcotic methods of pain management. *N Engl J Med* 2019;380:2440–8.
- [24] Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010;375:686–95.

- [25] Flor H, Turk D. Pain-related cognitions, pain severity, and pain behavior in chronic pain patients. *PAIN* 1997;30:34-16.
- [26] Gallagher J, Waldron FL, Stack J, Barragry J. Dress and address: patient preferences regarding doctor's style of dress and patient interaction. *Irish Med J* 2008;101:211-13.
- [27] Gherard G, Cameron J, West A, Crossley M. Are we dressed to impress? A descriptive survey assessing patients' preference of doctors' attire in the hospital setting. *Clin Med* 2009;9:519-24.
- [28] Gollub RL, Kirsch I, Maleki N, Wasan AD, Edwards RR, Tu Y, Kapchuk TJ, Kong J. A functional neuroimaging study of expectancy effects on pain response in patients with knee osteoarthritis. *J Pain* 2018;19:515-27.
- [29] Haanstra TM, Kampier SJ, Williams OM, Sprinama AS, Lin C-WC, Maher CG, De Vet HC, Ostelo RW. Does adherence to treatment mediate the relationship between patients' treatment outcome expectancies and the outcomes of pain intensity and recovery from acute low back pain? *PAIN* 2015;156:1530-6.
- [30] Hautzinger M, Bailer M. Allgemeine Depressionsskala (ADS). Deutsche Form der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D); Beltz Text, 1993.
- [31] Hoppitt W, Laland KN. Social learning: an introduction to mechanisms, methods, and models; Princeton University Press, 2013.
- [32] Howe LC, Goyer JP, Crum AJ. Harnessing the placebo effect: exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychol* 2017;36:1074.
- [33] Kapchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schryer RN, Nam BH, Nguyen LT. Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
- [34] Kapchuk TJ, Hamond CC, Miller FG. Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *BMJ* 2020;370.
- [35] Kirsch I, Kong J, Sadler P, Spaeth R, Cook A, Kapchuk TJ, Gollub R. Expectancy and conditioning in placebo analgesia: separate or connected processes? *Psychol Conscious Theor Res Pract* 2014;1:51.
- [36] Klingler R, Colloca L, Bingel U, Flor H. Placebo analgesia: clinical applications. *PAIN* 2014;155:1055-6.
- [37] Koban L, Japma M, López-Solá M, Wager TD. Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nat Commun* 2019;10:1-13.
- [38] Koes BW, van Tulder M, Lin C-WC, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010;19:2075-94.
- [39] Kohlmann T. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R). *Rehabilitation* 1996;35:1-11.
- [40] Linde K, Witt CM, Streng A, Waldenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, Willich SN, Melchart D. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *PAIN* 2007;128:264-71.
- [41] Mazur JE. Lernen und Verhalten [Learning and behavior] (6th ed.). München, Germany: Pearson Studium, 2006.
- [42] Paulus C. Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen SPF (PI) zur Messung von Empathie [The Saarbrücker personality questionnaire (PI) measuring empathy]. 2009. Retrieved from <http://psydok.uni-saarland.de/volltexte/2009/2936/>.
- [43] Peardman KJ, van Laarhoven AJ, Kall SM, Vase L, Rows MM, Peters ML, Evers AW. Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *PAIN* 2016;157:1179-91.
- [44] Peñalver-Bartos ML, Lisón JF, Ballester-Salcedo J, Schmitt J, Ezedinne-Angulo A, Arguissuelas MD, Doménech J. A novel (targeted) kinesio taping application on chronic low back pain: Randomized clinical trial. *PLoS One* 2021;16:e0250686.
- [45] Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nichols SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *PAIN* 1999;83:147-56.
- [46] Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
- [47] Raghuraman N, Wang Y, Schenk LA, Furman AJ, Tricou C, Saminowicz DA, Colloca L. Neural and behavioral changes driven by observationally-induced hypoalgesia. *Sci Rep* 2019;9:1-13.
- [48] Rahman SU, Nietert PJ, Cope DW, Kilpatrick AO. What to wear today? Effect of doctor's attire on the trust and confidence of patients. *Am J Med* 2005;118:1279-86.
- [49] Roesse I, Kohlmann T, Raspe H. Measuring functional capacity in backache patients in rehabilitation: a comparison of standardized questionnaires. *Die Rehabil* 1996;35:103-8.
- [50] Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain: Part I: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 1983;8:141-4.
- [51] Schenk L, Kimmel SR, Colloca L. Observe to get pain relief: current evidence and potential mechanisms of socially-learned pain modulation. *PAIN* 2017;158:2077.
- [52] Schmitz J, Müller M, Stork J, Eichler I, Zöllner C, Flor H, Klingler R. 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 Psychosomatics* 2019;88:203-14.
- [53] Schneider F, Härtel M, Schorr S. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Second Ed. Berlin, Germany: Springer, 2017. <https://www.leitlinien.de/nvl/depression/>
- [54] Solé A, Worm M, Benedetti F, Sabino Bartholomäus T, Schwenden-Groen L, Klingler R. Targeted use of placebo effects decreases experimental itch in atopic dermatitis patients: a randomized controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:489-97.
- [55] Strong J, Ashton R, Chart D. Pain intensity measurement in chronic low back pain. *Clin J Pain* 1991;7:209-18.
- [56] Suzuki H, Aono S, Inoue S, Imajo Y, Nishida N, Funaba M, Harada H, Mori A, Matsumoto M, Higuchi F. Clinically significant changes in pain along the Pain Intensity Numerical Rating Scale in patients with chronic low back pain. *PLoS One* 2020;15:e0232228.
- [57] Swider K, Babel P. The effect of the sex of a model on nociceptive hyperalgesia induced by social observational learning. *PAIN* 2013;154:1312-17.
- [58] Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1200-2.
- [59] Trost Z, France CR, Vervoort T, Lange JM, Goubert L. Learning about pain through observation: the role of pain-related fear. *J Behav Med* 2014;37:257-65.
- [60] Trost Z, Van Ryckeghem D, Scott W, Guck A, Vervoort T. The effect of perceived injustice on appraisals of physical activity: an examination of the mediating role of attention bias to pain in a chronic low back pain sample. *J Pain* 2016;17:1207-16.
- [61] Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: an empirical investigation. *PAIN* 2003;105:17-25.
- [62] Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *PAIN* 2012;153:1144-7.
- [63] Vlaeyen JW, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. *PAIN* 2016;157:1588-9.
- [64] Vogtle E, Barke A, Kroner-Harwig B. Nociceptive hyperalgesia induced by social observational learning. *PAIN* 2013;154:1427-33.
- [65] World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.
- [66] Zentall TR. Cognitive and Noncognitive Aspects of Social Learning. In: *Animal Cognition and Innovation*. Academic Press, 2015. pp. 335-374.
- [67] Zhang H, Zhou L, Wei H, Lu X, Hu L. The sustained influence of prior experience induced by social observation on placebo and nociceptive responses. *J Pain Res* 2017;10:2769.

8.4 Publikation 4

Schwartz M, Peerdeman K J, Tekampe J, Evers A, Barth J, Plümer L, Zöllner C & Klinger R (2023) Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (general attitude towards medication questionnaire GAMQ) (eingereicht)

Validation of a German translation of the general attitude toward medication questionnaire (GAMQ) General attitude toward medication questionnaire: German version

Authors: M Schwartz¹, K.J. Peerdeman ^{2*}, J Tekampe ^{2*}, A Evers ^{2*}, J Barth (PhD) ³, L Plümer¹, C Zöllner¹, R Klinger⁴

¹ Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Germany

² Health, Medical and Neuropsychology Unit, Institute of Psychology, Faculty of Social and Behavioural Sciences, Leiden University, Leiden, the Netherlands.

³ Leiden Institute for Brain and Cognition, Leiden University, Leiden, the Netherlands

⁴ Department of Psychiatry, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

⁵ Institute for Complementary and Integrative Medicine, University Hospital Zurich and University of Zurich, Zurich, Switzerland

Corresponding author: Marie Schwartz Address: Department of Anesthesiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Section Pain Medicine and Pain Psychology, Martinistr. 52, 20246, Hamburg, Germany. Tel.: +49 40 7410 54523. <https://orcid.org/0000-0001-7164-2527>
ma.schwartz@uke.de

Submitted as original article

Conflict of interest statement: The authors have no conflict of interest to declare.

This research was funded by grants by SFB/TRR 289 Project-No. 422744262 to R. Klinger.

Clinical Trial Registration: Deutsches Register klinischer Studien (DRKS) trial number: DRKS00022398. UTN (Universal Trial Number): U1111-1256-8057. [DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien](#)

What's already known about this topic?

The English version of the general attitude towards medication questionnaire meets the test quality criteria and the GAMQ scores correlate with expectations about the effectiveness for pain and itch relief.

What does this study add?

The German questionnaire version meets the test quality criteria. There is no significant correlation between expected effectiveness of medication and the GAMQ score.

Abstract

Background: The effect of medical treatment depends in large part on the patient's attitude toward the medication that they receive [11, 24, 31]. Existing questionnaires focus on the negative aspects [12, 14, 22, 28]. The General Attitude towards Medication Questionnaire (GAMQ) [28] includes positive aspects. This questionnaire has been validated in Dutch, but there was no German version. **Objectives:** Translation and Validation of the GAMQ in German and assessment of correlation with expectation of medication effectiveness. **Methods:** A forward-backward translation was conducted, and the German version was validated for 106 prostate cancer patients before surgery. **Results:** A confirmatory factor analysis yielded a standardized root mean square residual of 0.07, a comparative fit index of 0.96, and a root mean square error of approximation of 0.05 (reasonable fit for all indices) for the factor structure proposed by [28]. There was no significant correlation between GAMQ scores, and the expected effectiveness of medication used before and during surgery. **Conclusion:** The hypothesized relationship between the expected effectiveness of the medications used before and during surgery was not found, despite previous studies identifying a relationship between expected treatment effectiveness in rheumatic patients. This might be due to the consistent use of medication in rheumatic patients, while the surgery in this case was not a recurrent event. The German version of the GAMQ is sufficient to measure attitudes towards medication but was not associated with attitude towards medication and expectation of medication effectiveness

Introduction

The effect of medical treatment depends in large part on the patient's attitude toward the medication that they receive [11, 23, 29]. This can be explained by the following model: the effectiveness of medication consists of the pharmacological verum component and the pharmacological placebo component [17]. The placebo effect encompasses the endogenous release of neurotransmitters and hormones and the activation of descending pain pathways [7, 9]. This release is induced by psychological mechanisms, which in turn generate positive expectations [26]. The described placebo effect [18] contributes in this manner to the overall effect of the medication. The two components may interact and increase each other's effect, leading to a greater or smaller effect than the sum of the two components [25]. One factor influencing the placebo component is the attitude toward the medication [1, 30]. Specifically, a positive attitude is associated with a greater effect [20, 29, 30] and a negative attitude is associated with more side effects (nocebo effect) [11, 23]. In addition to the placebo and nocebo aspects, adherence to the prescribed medication further contributes to medication effects and is also influenced by attitude toward the medication [2]. Other factors that contribute to higher adherence include trust in the effectiveness of the medication, drug costs, side effects, and a conviction that the medication is needed [13, 14, 24]. In consequence, promoting positive beliefs about medications – and decreasing concerns about them – could improve the outcomes of pharmacotherapy.

Various instruments can be used to determine attitudes toward medication. Many of these questionnaires focus on negative aspects (i.e., the perceived sensitivity to medicines scale [13] beliefs about medicines questionnaire general, beliefs about medicines questionnaire specific [13], pain medication attitude questionnaire [22], drug attitude inventory [12]) and/or are specifically tailored to the medication of patients (i.e., tumor-related medication) [28].

One research group from the Netherlands considered the downsides of existing scales and developed the General Attitude towards Medication Questionnaire (GAMQ) [28]. A factor analysis produced three subscales: "trust in medication," "concerns about medication," and "reluctance to use medication." These subscales were stable across four samples, including two representative samples: one for atopic dermatitis and another for rheumatoid arthritis. The internal consistency was good, and the convergent validity was high. The convergent validity was shown by a high correlation with the beliefs about medicines questionnaire (BMQ). This questionnaire was validated in Dutch but not in German. To adequately assess attitudes toward medication in German samples, a validated German version of the GAMQ is needed. The goal of this study is to test whether a German version of the GAMQ meets test quality criteria and if the GAMQ score correlates with the expectation of the effectiveness of medication. The patient sample consisted of prostate cancer patients who were scheduled for their pre-surgery consultation a few days before the surgery. This sample was chosen because of the homogeneity and because with a scheduled surgery in less than a week the patients could be asked about their expectation concerning the effectiveness of the medication they would receive before and after the surgery. Before the surgery they would receive anxiolytic medication. We hypothesize that the expected effectiveness of the anxiolytic medication correlates with the general attitude towards medication. The patients were asked what they expect from the medication regarding anxiety, agitation, drowsiness, and pain. We postulate a negative correlation of the GAMQ with anxiety and agitation, meaning that the patients expect the medication to have a positive impact on anxiety and agitation. The correlation between drowsiness as a side effect of the medication should be positive.

Methods

Study design

This study is classified as a non-interventional observational study. The study design was cross sectional with one point of data collection via questionnaire. Data sets with missing values in the GAMQ were excluded. The study was registered at the German Clinical Trials Register (DRKS): trial number: DRKS00022398, UTN (Universal Trial Number): U1111-1256-8057). Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the local ethics committee (Lokale psychologischen Ethikkommission am Institut für psychosoziale Medizin am Universitätsklinikum Eppendorf [local psychological ethic committee at the institute for psychosocial medicine at the university clinic Eppendorf]).

Participants

The sample comprised patients with prostate cancer who were scheduled for a prostatectomy. The surgery was scheduled at the university clinic Hamburg Eppendorf in Hamburg. The patients came in a few days before the surgery for their pre-surgery consultation. In this consultation they were informed about their pre-surgery medication containing anxiolytics. The sample was chosen for its homogeneity and because expectations regarding their medication for the surgery could be collected. Data collection took place between September 2020 and May 2021. Filling out the questionnaire took approximately 30 minutes. To avoid bias all patients who had prostate cancer and were scheduled for surgery were asked to participate in the study. At their pre-surgery appointment they had an initial contact with the physician where they were asked if they would like to participate in the study and fill out the questionnaire in their waiting period. Because of the structure of the appointment patients had to wait up to 1.5 hours and could fill out the questionnaire in the meantime. The inclusion criteria

were scheduled prostatectomy, over 18 years and sufficient German language skills. Excluded were patients who are not able to not declare consent, had cognitive difficulties or severe mental illness.

Sample size

One suggestion for determining sample size, from [5], is a ratio of 1:3 of items to cases. In this case, that resulted in $n=36$. Another suggestion is to base the sample size on communality. When a communality of $h^2=0.6$ is assumed, no fewer than 60 cases should be included. To allow for missing values and other errors leading to the exclusion of data sets, a required sample size of 106 was calculated.

Translation of the GAMQ

As in [28], a forward-backward translation was conducted. A professional translator provided the first translation to German. This translation was then evaluated by an expert panel consisting of J. Barth, M. Schwartz, J. Tekampe, K. Peerdeman and A. Evers resulting in minor changes. Another professional translator was tasked with the backward translation. This Dutch version was evaluated by J. Tekampe and K. Peerdeman, leading to no further changes. See table 1 for the English items and table 7 for the German version of the GAMQ.

Table 1: English questionnaire Items

Item	
GAMQ_Item_1_concerns_side_effects	I am concerned about the side effects of medication.
GAMQ_Item_2_helpful	I think that medication can help with my symptoms.
GAMQ_Item_3_fear_harmful	I am afraid that medication has a harmful effect on my body.
GAMQ_Item_4_readily_take	If I have symptoms, I readily take medication for them.
GAMQ_Item_5_unnatural	I find it unnatural to take medication.
GAMQ_Item_6_trust_security	I trust that it is safe to take medication.
GAMQ_Item_7_only_seldom	I only take medication if there is absolutely no other option.
GAMQ_Item_8_no_problem	I have no problem with taking medication if I have symptoms.
GAMQ_Item_9_rather_endure	I would rather endure my symptoms than take medication.
GAMQ_Item_10_trust_effectiveness	I trust in the effectiveness of medication.
GAMQ_Item_11_fear_addiction	I am afraid of becoming addicted if I take medication for an extended period.
GAMQ_Item_12_advantagees_medication	For me the advantages of medication outweigh the disadvantages.

Measures

Beliefs about medication

To measure general beliefs about medication and to provide a measurement of convergent validity, the German version [21] of the beliefs about medicines questionnaire – general (BMQ) [14] was used [28]. The BMQ consists of two subscales: general harm and general overuse. The items are rated on a 5-point Likert scale, from 1 (“strongly disagree”) to 5 (“strongly agree”), resulting in a score range of 4–20, with a higher score reflecting more negative beliefs. This questionnaire was also used in the original article [28].

Medication attitude visual analogue scale (VAS)

A German translation of the VAS (“How do you think about medication in general?”) was used, with scores from 0 (“very negatively”) to 100 (“very positively”).

Expectations regarding medication

The patients were asked to rate their expected nervousness and anxiety after taking the pre-surgery medication in order to evaluate the expected effectiveness of the medication. Expected drowsiness after taking the pre-surgery medication was included because it is a common side effect. Expected fear of pain after the anxiolytic medication was included because patients often fear pain concerning surgeries. At the pre-surgery appointment the patients were asked to rate their expectation directly after taking the medication on the day of the surgery as well as after the surgery. Expectation ratings were measured with an 11-point Likert scale. The expected opioid dose needed after the surgery was measured on a scale of 1 (“very high”), 2 (“high”), 3 (“moderate”), 4 (“low”), 5 (“very low”), and 6 (“no opioid use”). Expected functional capacity after the surgery was measured by asking the participants whether they were able to sit upright in bed, sit up in bed, get out of bed, wash themselves, and walk without assistance. The response options were “not at all” (0), “a bit” (1), and “completely” (2). They were asked to rate this functional capacity in connection to the pre-surgery medication (“If you take the pre-surgery medication, what do you think will you able to do?”). Expected nausea after the surgery was measured on a scale of 1 (“very severe”), 2 (“severe”), 3 (“moderate”), 4 (“mild”), 5 (“very mild”), and 6 (“no nausea”). Again, the patients were asked to make this rating in connection to the pre-surgery medication (“After taking the pre-surgery medication what do you expect regarding post surgery nausea?”).

Demographic and health-related characteristics

All the participants were asked about their age, marital status, children, and educational level. Health-related quality of life was measured using the German version of the short form 12 (SF-12)[31]. The SF-12 [31] consists of the subscales of physical health composite score (PCS) and mental health composite score (MCS).

Statistical analyses

Descriptive statistics and Pearson correlations were calculated using SPSS version 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The confirmatory factor analysis was conducted using AMOS 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The significance level for all tests was set at 0.05 (two-tailed). Correlations were determined as small ($r = 0.10$), medium ($r = 0.30$), or large ($r = 0.50$), as suggested by [6].

To test whether the translated version has the same underlying factor structure and to estimate the model fit, a confirmatory factor analysis (CFA) was conducted. A CFA can test whether the data fits an assumed model of relationship between the variables and underlying factors [3, 10]. As suggested by [3], the goodness of fit of each class (absolute, parsimony, and comparative [10]) was used: standardized root mean square residual (SRMR), root mean square error of approximation (RMSEA), and comparative fit index (CFI). A good fit is defined for the SRMR as ≤ 0.08 [19] and a CFI of 0.95 [3, 10]. A good model fit in the RMSEA is defined as 0.05 or lower, and up to 0.08 is defined as a reasonable fit [4, 16, 32].

the original article [28] provided sufficient empirical and theoretical evidence that an exploratory factor analysis would not have been necessary [15]. But in the original article [28] item 4 was excluded. To verify whether this item should also be excluded in the German version of the questionnaire an exploratory analysis was conducted to calculate the factor loading of item 4.

Results

Responses

A total of 185 questionnaires were distributed, and 106 were completed (57.3%). This dropout rate was due to the appointments before filling out the questionnaire being quite long (approx. 2 hours), which meant that many people did not fill out the questionnaires afterward because they were out of time. X data sets with missing values in the GAMQ were excluded.

Patient characteristics

All of the participants were male. The mean age was 64.99 years (SD = 37.23, range: 23–78 years), with a majority (85%) having a partner and 15% being single (see Table 2). The mean number of children was 1.65 (SD = 1.01, range: 0–5; see Table 2). The majority (54.5%) had a tertiary-level education, and 44% had a secondary-level education.

Table 2: Sample characteristics

	Mean	SD	Range	n
Age	64.99	7.95	23 - 78	99*
Children	1.65	1.01	0 - 5	100
Educational level				
Secondary educational level	44%			
Tertiary educational level	54.5%			

* difference in n are due to missing data

Factor analyses

In the original article, item 4 was below the threshold of a factor loading of .35 in the exploratory factor analysis and thus excluded from further factor analysis, though it was kept in the total scale (see scoring of the GAMQ) [28]. To confirm the exclusion of item 4, an exploratory factor analysis was conducted.

Exploratory principal component analysis

The exploratory principal component analysis of the sample found the same structure of three underlying factors: items 2, 6, 8, 10, and 12 represent "trust in medication" (i.e., trust; eigenvalue = 4.21); items 1, 3, and 11 represent "concerns about medication" (i.e., concerns; eigenvalue = 1.54); and items 5, 7, and 9 represent "reluctance to use medication" (i.e., reluctance; eigenvalue = 1.22). These factors explain 58% of the variance. The Varimax rotation with Kaiser normalization led to the exclusion of item 4. In line with the original article, we excluded item 4 from further factor analyses but retained it in the total score.

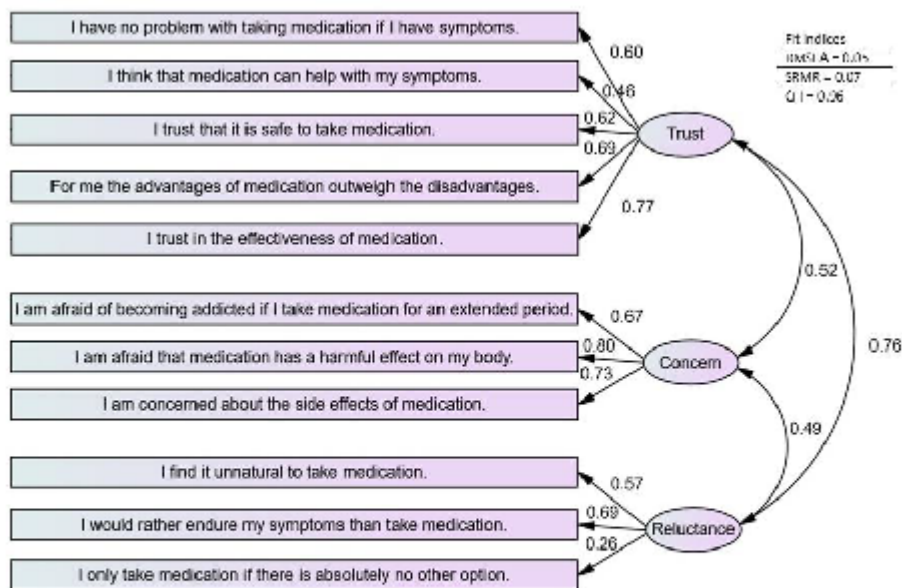
Confirmatory factor analysis Results

The Mahalanobis distance was calculated, and a cut-off value of 21.03 was used to exclude 6 cases [26]. The variables were interval-scaled.

The factor loadings are represented in Table 3. A score of .70 is considered excellent, .63 very good, .55 good, .45 fair, and .32 poor [8]. The CFI suggests an adequate fit for the model suggested by [28]. A SRMR of 0.07 and CFI of 0.96 indicate a good fit. The RMSEA of 0.05 indicates a reasonable fit.

Table 3: Standardized and unstandardized factor loading, standard error, composite reliability, p value, and classification

Item	Factor	Standardized factor loadings	Unstandardized factor loadings	Standard error	Composite reliability	p	Classification
Subscale Trust							
GAMQ_Item_10	Trust	0.77	1	-	-	-	excellent
GAMQ_Item_12	Trust	0.69	0.86	0.14	6.19	< 0.05	very good
GAMQ_Item_6	Trust	0.62	1.01	0.18	5.61	< 0.05	good
GAMQ_Item_2	Trust	0.46	0.57	0.14	4.19	< 0.05	fair
GAMQ_Item_8	Trust	0.60	0.96	0.18	5.43	< 0.05	good
Subscale Concern							
GAMQ_Item_1	Concern	0.73	1	-	-	-	excellent
GAMQ_Item_3	Concern	0.80	1.03	0.17	6.05	< 0.05	excellent
GAMQ_Item_11	Concern	0.67	0.93	0.16	5.66	< 0.05	very good
Subscale Reluctance							
GAMQ_Item_7	Reluctance	0.26	1	-	-	-	poor
GAMQ_Item_9	Reluctance	0.69	2.37	1.12	2.12	< 0.05	very good
GAMQ_Item_5	Reluctance	0.57	2.28	1.10	2.08	< 0.05	good



Description Figure 1: Path model calculated by the CFA

Scoring of the GAMQ

In line with Tekampe et al. [28], the total score was calculated by reversing negatively worded items (1, 3, 5, 7, 9, and 11) with a minimum of 12 and a maximum of 60. The subscales contain negatively or positively worded items, making the reversed items obsolete for the subscales. A visual inspection of the total score and the subscales shows a near-normal distribution.

Table 4: Internal consistency (Cronbach's alpha)

Scale	Cronbach's alpha
Total Score	0.27
Trust	0.80
Concern	0.76
Reluctance	0.50

The internal consistency of the total score is not satisfactory if a cut-off value of Cronbach's alpha = 0.6 is used, as suggested by [27], despite inverted items being used for negatively worded items (see Table 4). The exclusion of item 4 only increases the Cronbach's alpha to 0.3. The values for the subscales of trust and concern are good, but the subscale of reluctance is under the cut-off value of 0.6 (see Table 4).

Convergent validity

All of the subscales are correlated with the VAS: trust, $r = 0.60$, $p < 0.05$ (large); concern, $r = -0.41$, $p < 0.05$ (medium); and reluctance, $r = -0.44$, $p < 0.05$ (medium; see Table 5). This indicates convergent validity, with a high positive correlation for the subscale of trust and high negative correlations for the subscales of concern and reluctance. Similarly, there was a significant negative correlation between the GAMQ subscale of trust and the BMQ subscales of harm ($r = -0.45$, $p < 0.05$, moderate) and overuse ($r = -0.48$, $p < 0.05$, moderate). The GAMQ subscale of concern also correlated positively with the BMQ subscales of harm ($r = 0.43$, $p < 0.05$, moderate) and overuse ($r = 0.44$, $p < 0.05$, moderate). The subscale of reluctance correlated positively with that of harm ($r = 0.34$, $p < 0.05$, moderate), but there was no significant correlation with that of overuse ($r = 0.18$, $p = 0.08$, small).

Table 5: Correlation between GAMQ total score, subscales trust, concern, reluctance, and BMQ subscales harm and overuse, medication attitude visual analogue scale (VAS)

		Subscale Trust	Subscale Concern	Subscale Reluctance
Medication attitude visual analogue scale (VAS)	Pearson-correlation	0.60	-0.41	-0.44
	p value	< 0.05	< 0.05	< 0.05
BMQ Harm	Pearson-correlation	-0.45	0.43	0.34
	p value	< 0.05	< 0.05	< 0.05

BMQ	Pearson-	-0.48	0.44	0.18
overuse	correlation			
	p value	< 0.05	< 0.05	0.08

Predictive validity

Attitudes toward medication were expected/hypothesized to correlate with expectations regarding the results of the medication (see Table 6 for expectation ratings). However, there were no relationships between the GMAQ scores, the VAS, and the BMQ subscales with the expectations before and after the surgery. The items regarding expectations were mostly highly correlated with one another. However, there was no correlation between expected opioid use and nausea. In addition, there was no significant correlation between expected functional capacity and GAMQ scores, VAS, or BMQ.

Table 6: Expectation ratings (mean, SD, range)

	before surgery			after surgery		
	mean	SD	range	mean	SD	range
Expected nervousness	4.20	2.81	0-10	3.10	2.08	0-9
Expected anxiety	3.78	2.77	0-10	2.87	2.22	0-9
Expected drowsiness	2.56	2.44	0-10	3.70	2.50	0-10
Expected pain	0.78	1.71	0-10	3.85	2.17	0-9
expected opioid use				3.62	0.93	0-6
expected nausea				4.47	1.06	2-6
expected functional capacity						
sit upright in bed				1.47	0.65	0-3
sit up in bed				1.48	0.58	0-3
get out of bed				1.33	1.01	0-3
wash themselves				1.35	0.64	0-3
walk without assistance				1.27	0.67	0-3

Association with health

There were no differences between participants with a tertiary-level education and those with a secondary-level education.

Table 7: German version of the General Attitude toward Medication Questionnaire

Wir würden Ihnen gerne einige Fragen stellen, wie Sie über Medikamente im Allgemeinen denken. Wir interessieren uns für Ihre Meinung zu rezeptpflichtigen Medikamenten. Können Sie bitte angeben, inwiefern Sie den untenstehenden Aussagen zustimmen oder nicht zustimmen? Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wir sind an Ihrer Meinung interessiert.

	Aussagen	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme teilweise zu/teilweise nicht	stimme eher zu	stimme sehr zu
1)	Ich mache mir Sorgen über die Nebenwirkungen von Medikamenten.					
2)	Ich denke, dass mir Medikamente gut gegen Beschwerden helfen können.					
3)	Ich habe Angst, dass Medikamente für meinen Körper schädlich sind.					
4)	Wenn ich Beschwerden habe, nehme ich ganz einfach Medikamente dagegen.					
5)	Ich finde es unnatürlich, Medikamente zu nehmen.					
6)	Ich vertraue darauf, dass es sicher ist, Medikamente zu nehmen.					
7)	Ich nehme Medikamente nur dann, wenn es wirklich keine andere Möglichkeit gibt.					
8)	Ich habe kein Problem damit, bei Beschwerden Medikamente zu nehmen.					
9)	Ich würde eher Beschwerden ertragen, als Medikamente zu nehmen.					
10)	Ich vertraue auf die Wirksamkeit von Medikamenten.					
11)	Ich habe Angst süchtig zu werden, wenn ich längere Zeit Medikamente nehme.					
12)	Für mich überwiegen die Vorteile von Medikamenten gegenüber den Nachteilen.					

Discussion

The effect of a medication correlates with attitudes toward it [23, 29]. As such, it is important to measure attitudes toward medication. The GAMQ [28] has been validated in Dutch but not in German. The GAMQ is a new instrument that assesses negative attitudes in its subscales of concern (items 1, 3, and 11) and reluctance (items 5, 7, and 9), along with a positive attitudes in its subscale of trust (2, 6, 8, 10, and 12). Other instruments [28] focus on negative beliefs about medicine and nocebo effects. For this study, the questionnaire was subjected to a forward-backward translation. The exploratory factor analysis of the German version found the same three independent factors for these three constructs. This implies that trust is an independent construct and not simply an inversion of a negative attitude. Item 4 was excluded from the subscales, as in the original article. As suggested by Tekampe et al., we did retain this item in the overall score because the content of the item ("If I have symptoms, I readily take medication for them") was deemed important for the overall construct of "attitudes toward medication." The proposed factor structure showed a good model fit in a confirmatory factor analysis. Item 7 showed a poor factor loading of 0.26. This was left in because the content ("I only take medication if there is absolutely no other option") was deemed important and the subscale of reluctance would otherwise contain only two items.

While the original article found satisfactory internal consistency, with a Cronbach's alpha ranging from 0.78 to 0.84 for different samples of the total score and all subscales, this study found poor internal consistency for the total score and a questionable Cronbach's alpha of 0.5 for the subscale of reluctance. While one could argue that the total score should not have a high internal consistency because it includes three different factors, this was not the case in [28], which found that Cronbach's alpha values of between 0.78 and 0.84, even in different samples. It may be that, in German, the three factors diverge more than in the previously tested populations or that our sample (older and exclusively male) produced a different result. Future studies are needed to confirm this result.

Convergent validity was calculated by correlations with the VAS and BMQ subscales of harm and overuse. The correlations were overall moderate. This implies that the BMQ and the VAS measure the same construct as the GAMQ, but that the GAMQ also has independent variance that adds another dimension to the construct.

Predictive validity was examined with questions regarding expectations before and after the surgery. We found no meaningful correlations between the GAMQ total scores and the subscales of trust, reluctance, and concern. One explanation could be that the GAMQ does not sufficiently measure the construct's attitude toward medication. However, the BMQ subscales and VAS did not correlate significantly with expectations either. It seems unlikely that attitudes toward medication have no impact on expectations regarding effects before and after a surgery, as other studies have identified relationships between attitudes toward and effects of medication [23, 29]. Thus, it may be that the questions regarding expectations were not sufficient.

This could be because attitudes toward medication do not affect expectations. It could also be that the questions were misunderstood, and the patients may have misread the questions before taking the medication. However, there was no correlation other than one in the items regarding expectations after the surgery. We were unable to replicate the correlation of the GAMQ total score and the subscale of trust for the expected effectiveness of medication. The samples in the original article had chronic disorders such as rheumatoid arthritis and atopic dermatitis and were taking medication for these conditions. Thus, this type of expectation might be more strongly correlate with attitudes toward medication than with a surgery, a situation that the patients do not often experience.

Conclusion

The German translation of the GAMQ meets the test quality criteria and can reliably measure general attitude towards medication: the same subscales were identified as in the English and Dutch version. Convergent validity was demonstrated by significant correlations with similar questionnaires. These correlations are not too high which shows, that the GAMQ measures other aspects of attitude towards medication which the existing questionnaires do not.

In this study no significant correlation between general attitude towards medication and expected effectiveness of medication was found. This might be due to sample chosen (prostate cancer patients before surgery) or the questions used to measure expectations.

Further research is needed to replicate these findings in larger patient samples with different chronic diseases and in the general population, and to investigate the relationship between attitude towards medication and expectation of medication effectiveness.

List of Tables

Table 1	English questionnaire items
Table 2	Sample characteristics
Table 3	Standardized and unstandardized factor loading, standard error, composite reliability, p value, and classification
Table 4	Internal consistency (Cronbach's alpha)
Table 5	Correlation between GAMQ total score, subscales trust, concern, reluctance, and BMQ subscales harm and overuse, VAS
Table 6	Expectation ratings (mean, SD, range)
Table 7	German version of the General Attitude toward Medication Questionnaire

1. Amanzio M, Pollo A, Maggi G et al. (2001) Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 90:205-215
2. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P et al. (2001) Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999) 28:445-449
3. Brown TA (2015) *Confirmatory factor analysis for applied research*. Guilford publications
4. Browne MW (1993) Alternative ways of assessing model fit. *Testing structural equation models*
5. Bryant FB, Yarnold PR (1995) Principal-components analysis and exploratory and confirmatory factor analysis.
6. Cohen J (2013) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press
7. Colloca L, Klinger R, Flor H et al. (2013) Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154:511-514
8. Distefano C, Hess B (2005) Using confirmatory factor analysis for construct validation: An empirical review. *Journal of Psychoeducational Assessment* 23:225-241
9. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F et al. (2010) Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet* 375:686-695
10. Göras C, Wallentin FY, Nilsson U et al. (2013) Swedish translation and psychometric testing of the safety attitudes questionnaire (operating room version). *BMC health services research* 13:1-7
11. Heller MK, Chapman SC, Horne R (2015) Beliefs about medication predict the misattribution of a common symptom as a medication side effect—evidence from an analogue online study. *Journal of Psychosomatic Research* 79:519-529
12. Hogan TP, Awad A, Eastwood R (1983) A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychological medicine* 13:177-183
13. Horne R, Faasse K, Cooper V et al. (2013) The perceived sensitivity to medicines (PSM) scale: an evaluation of validity and reliability. *British journal of health psychology* 18:18-30
14. Horne R, Weinman J, Hankins M (1999) The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and health* 14:1-24
15. Hurley AE, Scandura TA, Schriesheim CA et al. (1997) Exploratory and confirmatory factor analysis: Guidelines, issues, and alternatives. *Journal of organizational behavior*:667-683
16. Jöreskog KG, Sörbom D (1993) LISREL 8: Structural equation modeling with the SIMPLIS command language. Scientific Software International
17. Klinger R, Flor H (2014) Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment. In: *Placebo*. Springer, p 217-235
18. Klinger R, Flor H (2013) The Potential of the Analgesic Placebo Effect in Clinical Practice – Recommendations for Pain Management.267-275
19. Maccallum RC, Browne MW, Sugawara HM (1996) Power analysis and determination of sample size for covariance structure modeling. *Psychological methods* 1:130
20. Mackrill K, Petrie KJ (2018) What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. *BMJ open* 8:e023667
21. Mahler C, Hermann K, Horne R et al. (2012) Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *Journal of evaluation in clinical practice* 18:409-413
22. Mccracken LM, Hoskins J, Eccleston C (2006) Concerns about medication and medication use in chronic pain. *The Journal of Pain* 7:726-734
23. Nestoriuc Y, Orav EJ, Liang MH et al. (2010) Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis care & research* 62:791-799
24. Park HY, Seo SA, Yoo H et al. (2018) Medication adherence and beliefs about medication in elderly patients living alone with chronic diseases. *Patient preference and adherence* 12:175

25. Schedlowski M, Enck P, Rief W et al. (2015) Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacological reviews* 67:697-730
26. Stevens JP (2012) *Applied multivariate statistics for the social sciences*. Routledge
27. Streiner DL (2003) Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *Journal of personality assessment* 80:99-103
28. Tekampe J, Peerdeman K, Van Middendorp H et al. (2019) Development and Validation of the General Attitude Towards Medication Questionnaire (GAMQ)-Preprint.
29. Watkinson A, Chapman SC, Horne R (2017) Beliefs about pharmaceutical medicines and natural remedies explain individual variation in placebo analgesia. *The Journal of Pain* 18:908-922
30. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ (2018) Medicine-related beliefs predict attribution of symptoms to a sham medicine: A prospective study. *British journal of health psychology* 23:436-454
31. Wirtz MA, Morfeld M, Glaesmer H et al. (2017) Konfirmatorische Prüfung der Skalenstruktur des SF-12 Version 2.0 in einer deutschen bevölkerungs-repräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*
32. Xia Y, Yang Y (2019) RMSEA, CFI, and TLI in structural equation modeling with ordered categorical data: The story they tell depends on the estimation methods. *Behavior research methods* 51:409-428

8.5 Publikation 5

Schwartz M & Klinger R (2023): Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning (in Vorbereitung)

Schwartz M & Klinger R (2023): Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning - Studienprotokoll

1 Darstellung des bisherigen Wissensstandes und eigene Vorarbeiten

Analgetische Placebo Effekte wurden bei Gesunden sowie bei Menschen mit chronischen Schmerzen nachgewiesen (e.g. Colloca et al. 2013, Hashmi et al. 2012). Die neuere Forschung untersucht den Placebo Effekt um Rückschlüsse auf eine optimale Medikamentengabe ziehen zu können. Unter dem Begriff „Open Medication“ versteht man die Gabe von Medikamenten unter zusätzlicher, gezielter Anwendung von Placeboeffekten (Klinger et al. 2018). Die klinische Umsetzung eines solchen Vorgehens (Peerdeman et al. 2016, Klinger et al. 2017b) erfordert die genauen Kenntnisse der Mechanismen, die dem Placeboeffekt zugrundeliegenden. Es wird vermutet, dass die folgenden 3 Mechanismen den Placebo Effekt auslösen:

- Verbale Instruktion (kognitives Modell)
- Klassische Konditionierung
- Soziales Lernen (Beobachtungslernen)

Es wird davon ausgegangen, dass die Effekte dieser Mechanismen über die Erwartung eines Patienten mediiert werden (Colloca et al. 2013, Klinger et al. 2007, Klinger et al. 2018). Während Prozesse der Klassischen Konditionierung und Prozesse der Erwartungsmodulationen über verbale Instruktionen mittlerweile auch an Patienten untersucht wurden (Klinger et al. 2017a, Müller et al. 2016), gibt es nur wenige Studien zu dem Mechanismus des soziales Lernens von Placeboeffekten (Colloca et al. 2009). Diese wurden mit Teilnehmern ohne chronische Schmerzen durchgeführt. Noch keine Studie ist an Patienten durchgeführt worden.

Der zweite Schwerpunkt dieser Studie soll sich mit dem Aspekt der sogenannten offenen Placebogabe („Open Placebo“) befassen. Bei der offenen Placebogabe, wird der Patient informiert, dass die Substanz pharmakologisch inert ist und es sich also um ein Placebo handelt. Wir untersuchen, ob es nötig ist, den Patienten über den Inhalt der Substanz zu täuschen oder ob eine Wirkung auch dann eintritt, wenn die Patienten wissen, dass es sich um ein Placebo handelt.

Während ein großer Bereich in der Placeboforschung darauf abzielt, den Placebo Effekt zu nutzen, um pharmakologisch wirksame Substanzen durch den zusätzlichen Placebo Effekt noch effektiver zu machen, soll hier untersucht werden, ob offen verabreichte Placebos allein einen Effekt haben. In 2 Studien konnte ein positiver Effekt durch die offene Gabe von Placebos bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und chronischen Rückenschmerzen nachgewiesen werden. Nach 21 Tagen konnte bei Reizdarmpatienten, die offen Placebos einnahmen, eine signifikante Symptomverbesserung festgestellt werden (Kaptchuk et al. 2010). Ebenso konnte nach 21 Tagen offener Placebo Gabe der Schmerz von Rückenschmerzpatienten signifikant und mit moderaten Effektgrößen verringert werden (Carvalho 2016).

So ergeben sich 2 Forschungsschwerpunkte:

Kann der Placebo Effekt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ausgelöst werden, wenn sie wissen, dass es sich um Placebos handelt?

Wird der Placeboeffekt ausgelöst bzw. verstärkt, wenn Patienten mit Rückenschmerzen einen anderen Patienten mit ehemals Rückenschmerzen (Modell) beobachten, der von der Placebogabe profitierte?

Hierfür werden Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die eine Behandlung in der Schmerzpsychologie des UKEs wünschen, rekrutiert. Sie erhalten während der Studie weiterhin ihre normale leitliniengerechte Behandlung.

Die Auswirkungen von positiven und negativen Erwartungen, die durch verbale Suggestionen allein oder in Kombination mit einem Konditionierungsverfahren bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen oder anderen chronischen Erkrankungen unter Verwendung von Placebo-Analgesie / Nocebo-Hyperalgesie-Modellen ausgelöst wurden (Klinger et al. 2017; Klinger et al. 2007, Schmitz et al. (submitted), konnten nachgewiesen werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass Informationen, vermittelt über Packungsbeilagen von Schmerzmedikamenten, einen handlungsrelevanten Einfluss auf Medikamenteneinnahme haben (Schmitz et al., 2017) und dass Erwartungseffekte auf Rückenschmerzen mit Veränderungen der Muskelspannung zusammenhängen (Klinger et al., 2010).

References

- Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kapchuk TJ, Kirsch I (2016). Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 157:2766.
- Colloca L and Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144:28-34.
- Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., & Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154(4), 311.
- Faul F, Erdfelder, E., Lang, A. & Buchner, A. ⁴Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Meth*. 39:175-191, 2007
- Goubert L, Viseyen, WS, Crombez G and Craig, KD (2011) Learning About Pain From Others: An Observational Learning Account. *J Pain* 12:167-174.
- Hashmi, J. A., Baria, A. T., Baliki, M. N., Huang, L., Schnitzer, T. J., & Apkarian, A. V. (2012). Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *PAIN*[®], 153(12), 2393-2402.
- Hautzinger M, Bailer M: Allgemeine Depressions Skala (ADS). Deutsche Form der "Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). [General Depression Scale (ADS). German version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale].", Beltz Test GmbH, Göttingen, 1993.
- Kapchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P., ... & Lembo, A. J. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PloS one*, 5(12), e15591.
- Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production—increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 32-37.
- Kohlmann T, & Raspe, H. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R) [Hannover functional questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache]. *Die Rehabilitation*. 33:1-VIII, 1996.
- Lyby PS, Åsli O, Forsberg JT and Flaten MA (2012) Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *Pain* 153:1114-1121.
- Peerdeman, K. J., van Laarhoven, A. I., Keij, S. M., Vase, L., Rovers, M. M., Peters, M. L., & Evers, A. W. (2016). Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *Pain*, 157(6), 1179-1191.
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.). Rückenschmerzen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2012) Heft 53. RKI, Berlin, <http://www.gbe-bund.de>.
- Roesel, Kohlmann, T., & Raspe, H. Measuring functional capacity in backache patients in rehabilitation: A comparison of standardized questionnaires. *Rehabilitation*. 33:103-108, 1996.
- Świder K and Bąbel P (2013). The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 154:1312-1317.
- Vögtle E, Barke A and Krüner-Herwig B (2013) Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 154:1427-1433.

Referenzen / Eigene Vorarbeiten

- Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN**, 144(1-2), 28-34.
- Colloca L, Klinger R, Flor H, and Bingel U (2013) Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154:311–314.
- Kamping S, Müller M, Klinger R, Schmitz J and Flor H (2014) Analgesics in chronic back pain: The significance of patient attitudes to them and prior experience with them for placebo responses. *Z Psychol* 222:179–185.
- Klinger R, Soost S, Flor H and Worm M (2007) Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 128:31–39.
- Klinger R, Matterer N, Kothe R, Dahme B, Hofmann U, and Krug F (2010) Unconditioned and Conditioned Muscular Responses in Patients with Chronic Back Pain and Chronic Tension-Type Headaches and in Healthy Controls. *Pain* 150:66–74.
- Klinger R, Colloca L, Bingel U and Flor H (2014a) Placebo analgesia: Clinical applications. *Pain* 155:1055-1058.
- Klinger R and Flor H (2014b). Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment in *Handbook of Experimental Pharmacology* (Benedetti F, Enck P, Fisaldi E and Schedlowski M [eds] pp 217-235. Springer, Heidelberg, Germany.
- Klinger R, Kothe R, Schmitz J, Kamping S and Flor H (2017a). Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain*, 158(10), 1893-1902.
- Klinger, R., Blazini, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2017b). Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. *Pain Reports*, 2(2), e386. <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000586>.
- Klinger R, Stuhldreier J, Schwartz M, Schmitz J & Colloca L (2018). Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *International review of neurobiology*, 139, 107.
- Müller M, Kamping S, Benrath J, Skowronek H, Schmitz J, Klinger R and Flor H (2016) Treatment history and placebo responses to experimental and chronic pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 20(9), 1530-1541.
- Schmitz J, Kamping S, Wiegatz J, Müller M, Stork J, Colloca L, Flor H & Klinger R (2017). Impact of Patient Information Leaflets on Pain Medication Intake Behavior: A pilot study. *Pain reports*, 0(0), e620. <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000620>.

2 Studienplanung und –Durchführung

Die Studie wird am Universitätskrankenhaus Eppendorf an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Bereich Schmerzmedizin und Schmerzpsychologie durchgeführt. An der Datenerhebung sind psychologische Mitarbeiter beteiligt. Das Behandlungsteam hat durch die sonstige Tätigkeit in der Diagnostik und Behandlung chronischer Schmerzpatienten langjährige Erfahrung mit dieser Patientengruppe. Diese Studie dient als proof of concept und eine anschließende Studie, bei der der Vergleich zu einem Schmerzmedikament mit aufgenommen wird, ist geplant.

2.1 Zielsetzungen/Zweck des Forschungsvorhabens (Hypothesen)

Im ambulanten Kontext soll nachgewiesen werden, dass

1. der Placebo Effekt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen auch dann ausgelöst wird, wenn sie wissen, dass es sich um Placebos handelt.
2. dieser Placeboeffekt ausgelöst bzw. verstärkt werden kann, wenn die Patienten einen anderen Patienten mit ehemals Rückenschmerzen (Modell) beobachten, der von der Placebogabe profitierte (Beobachtungslernen).

Hypothesen:

Patienten, die über 21 Tage Placebos einnehmen, werden eine signifikante Verbesserung gegenüber Patienten, die kein Placebo einnahmen, entwickeln.

Patienten, die in einem Video einen Patienten beobachten konnten, der von der Placebo Einnahme profitierte, zeigen eine größere Verbesserung als die Patienten, die auch ein Placebo einnahmen, aber nicht das Video sahen.

Sie entwickeln positive Behandlungserwartung hinsichtlich ihrer Schmerzen, haben durch die offene Placebogabe eine bessere körperliche Funktionskapazität (Beweglichkeit) und weniger Schmerzen. Sie schätzen den Behandlungserfolg bezüglich ihrer Schmerzen und die Zufriedenheit mit dem Behandlungsteams und mit den erhaltenden Informationen bezüglich der Placebos subjektiv besser ein.

2.2 Primäre/sekundäre Endpunkte, Erhebungszeitpunkte

Primärer Endpunkt

ist das Rating der körperlichen Funktionskapazität im FFbH-R / auf der numerischen Rating Skala NRS 0-10 (0= keine körperliche Einschränkung, 10= stärkste Einschränkung) 21 Tage nach der Ersteinnahme der Placebos im Vergleich zum Rating vor dem Sehen des Videos.

Sekundäre Endpunkte

sind das Schmerzrating auf der numerischen Rating Skala NRS 0-10 (0=keine Schmerzen, 10= stärkste Schmerzen) 21 Tage nach der Ersteinnahme der Placebos im Vergleich zum Rating vor dem Sehen des Videos und die Behandlungserwartung der Patienten hinsichtlich ihrer Schmerzen. Auch wird anhand körperliche Übungen (angelehnt an FFbHR) die körperliche Funktionskapazität erhoben. Zusätzlich wird die subjektive Einschätzung bezüglich des Behandlungserfolges und die Zufriedenheit mit dem Behandlungsteams, die Stimmung und Zufriedenheit mit den erhaltenden Informationen bezüglich der Placebos erhoben.

Erhebungszeitpunkte sind 1.) Tag 1: Baseline vor der Videopräsentation (alle Fragebögen und die körperlichen Übungen). Nach der Videopräsentation werden Erwartungshaltung und die körperliche Funktionskapazität nochmals erhoben um kurzfristige Effekte (Modellernen) zu erfassen und unsere Hypothese zu überprüfen, dass durch das Video eine Änderung der Erwartungshaltung entsteht. An Tag 7, 14 und 21 werden die Fragebögen von Tag 1 wiederholt. An Tag 21 werden zudem die körperlichen Übungen zur Einschätzung der körperlichen Funktionskapazität wiederholt. Darüber hinaus führen die Patienten ein Schmerztagebuch, um auch NRS Werte zwischen diesen Messzeitpunkten und über den Medikamentengebrauch zu erhalten, und einen analgetischen Effekt gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen zu können.

2.3 Messinstrumente und Variablen

- Relevante Erkrankungen werden erhoben. Dies geschieht anhand eines Formblatts, dass der Teilnehmer von seinem behandelnden Schmerztherapeuten ausfüllen lässt.
- SF 36 health Survey: Bullinger, M., Kirchberger, I., & Ware, J. (1995). Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften= Journal of public health, 3(1), 21.
- ADS – Allgemeine Depressionsskala: Hautzinger, M., & Bailer, M. (2003). ADS-Allgemeine Depressionsskala. Beltz.
- FFbH-R – Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen: Kohlmann, T. (1996). Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R). Rehabilitation, 35, I-VIII.
- Oswestry disability index - Fairbank, J. C., & Pynsent, P. B. (2000). The Oswestry disability index. Spine, 25(22), 2940-2953.
- FSS - Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen: Flor, H. (1991). Psychobiologie des Schmerzes.[darin: Fragebogen zur Erfassung schmerzbezogener Selbstinstruktionen (FSS)].

- Fragebogen zur Erwartung: Fragebogen der in anderen Studien verwendet wurde vgl. (Klinger et. al. 2017a)
- Vorerfahrung zu Medikamenten: Erhebung, welche Schmerzmedikamente jemals eingenommen wurden
- aktuelle Medikamente: Erhebung, welche Medikamente zu diesem Zeitpunkt (Dauer- und Akutmedikation) eingenommen wird
- Schmerz- und Bewegungstagebuch mit numerischen Ratingskalen und der Aufzeichnung eingenommener Placebos und ggf. zusätzlicher Schmerzmedikamente durch den Patienten
- Physio Übungen, die an den FFbHR angelehnt sind: Eine Münze aus dem Stand aufheben, eine Wasserkisten vom Boden aufheben und auf einen Tisch stellen, auf einer Liege aus der liegenden Position sich aufrichten, Schuhe und Socken an- und ausziehen. Die Durchführung wird von dem Versuchsleiter und dem Patienten auf einer Skala von 0-3 eingeschätzt. Zudem wird die Zeit gestoppt.
- Empathiefragebogen: Fragebogen zur Empathie, der in anderen Studien verwendet wurden (vgl. Colloca und Benedetti 2009)
- Modifizierter SETS Stanford Expectations of Treatment Scale. Younger, J., Gandhi, V., Hubbard, E. & Mackey, S. (2012). Development of the Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. Clin Trials, 9(6), 767-776. doi:10.1177/1740774512465064.

2.4 Art des Studiendesigns/ Forschungsvorhabens

Es handelt sich um eine monozentrisch durchgeführte, prospektive, randomisierte, einfachverblindete (Studienleiter wissen nicht, in welcher Gruppe die Patienten sein werden (Video Soziales Lernen oder Kontrollvideo, vgl. Tabelle. 1). Sie wird im ambulanten Setting (Schmerzambulanz UKE: Schmerzpsychologie) durchgeführt.

Tabelle 1

Video Beobachtungslernen	Kontrollvideo	Kontrollvideo - Natural history
Open label Placebo <i>OLP + Beobachtung</i>	Open label Placebo <i>OLP</i>	<i>NH</i>
Hohe Erwartungshaltung	Geringere Erwartungshaltung	Keine Änderung der Erwartungshaltung - keine Placebo Einnahme
1) SoCL-Video-Plac N=23	2) Nur-Instr-Plac N=23	3) NH N=23

Die Patienten werden randomisiert folgenden 3 Gruppen zugeordnet und erhalten:

- in Gruppe 1) das Video Beobachtungslernen plus OLP (OLP + Beobachtung)
- in Gruppe 2) Kontrollvideo plus OLP (OLP)
- in Gruppe 3) Natural History (NH)

2.5 Studienablauf und Dauer

Innerhalb der Studie kommt es zu keiner Veränderung des kliniküblichen Therapievorgehens, abgesehen vom zusätzlichen Einsatz der Videos und der Placebos, mit denen die Erwartungen der Patienten in positive bzw. neutrale Richtung ausgelenkt werden und von dem zusätzlichen Einsatz einzelner Fragebögen. Das UKE übliche Therapievorgehen entspricht den psychologischen / medizinischen Standards des Bereichs Schmerzmedizin und Schmerzpsychologie der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE. Für die einzelnen Patienten entstehen durch die zusätzlichen Interventionen keine zusätzlichen Risiken oder gesundheitlichen Gefährdungen.

Gruppe „OLP“

Die Teilnehmer der Gruppe „Kontrollvideo plus OLP (OLP)“ bekommen die Instruktionen, das Placebo über 21 Tage täglich morgens und abends einzunehmen. Sie erhalten Informationen darüber, dass der Placeboeffekt wirkt, auch wenn Sie wissen, dass es ein Placebo ist. Sie werden ein „Kontrollvideo“ sehen (z.B. ein Großraumbüro). Die Gruppe OLP wird über 21 Tage das Placebo morgens und abends einnehmen.

Gruppen „OLP + Beobachtungslernen“

Die Teilnehmer der Gruppe „OLP + Beobachtungslernen (OLP + Beobachtung)“ erhalten Informationen darüber, dass der Placeboeffekt wirkt, auch wenn sie wissen, dass es ein Placebo ist. Sie sehen dann das „Video Beobachtungslernen“ (hier wird ein Schauspieler („Modellpatient“) die Beschwerden von Rückenschmerzpatienten darstellen. Er wird Beschwerden vor der Behandlung beschreiben und im Video auf mit nonverbalen Schmerzverhalten bestimmte Bewegungen (z.B. eine Kiste mit Wasserflaschen auf einen Tisch stellen) ausführen. Danach wird gezeigt wie er eine Placebo Tablette einnimmt und im Anschluss wird er die gleichen Bewegungen ohne non-/verbales Schmerzverhalten ausführen. Währenddessen wird er aus dem Off seine Erfahrung schildern.) Die andere Gruppe OLP + Beobachtung wird über 21 Tage das Placebo morgens und abends einnehmen.

Gruppe „Natural History“

Die Teilnehmer der Gruppe „natural history“ werden kein Video sehen. Sie bekommen die gleichen Fragebögen und werden die Physio Übungen durchführen.

Die Probanden werden vor Ihrer Behandlung durch einen Fragebogen über die Schmerzen und Medikation befragt (Baseline/prä-Erhebung). Es werden die bisherigen Effekte durch die Medikation bestimmt. Zudem wird die Erwartung gegenüber dem Placebo und der Vorerfahrung zu Medikamenten erhoben. Auch werden die Teilnehmer kurze körperliche Übungen (aus dem Stand eine Münze aufheben, eine Kiste mit Wasserflaschen auf einen Tisch stellen) durchführen. Außerdem wird ein emotionsbasierter Fragebogen erhoben, welcher die Empathie und Sympathie des Patienten einschließt. Nach jeder Video Einheit wird wieder die Erwartung erfragt und nach der letzten wird die körperliche Übung wiederholt. Während der Placebo Einnahme werden die

Teilnehmer ein Schmerztagebuch führen. Die zum Prätest erhobenen Fragebögen werden nach je 7 Tagen wiederholt (d.h. 3 weitere Messzeitpunkte.) Nach Ablauf der 21 Tage werden die körperlichen Übungen wiederholt.

Experimentelle Aufgaben. Sie werden zu Beginn eine Fragebogenbatterie ausfüllen und körperliche Übungen (ca. 10 Minuten, leichte körperliche Anstrengung) durchführen. Die Teilnehmer werden danach je nach Gruppe ein Video zum Thema „Positive Effekte einer Open Placebo Behandlung am Beispiel eines Patienten mit chronischen Rückenschmerzen“ bzw. ein Neutralvideo „Großraumbüro ohne Menschen“ sehen. Sie werden je nach Gruppe nach den Videos wieder Fragebögen ausfüllen. Die aktiven Placebo Gruppen werden über 3 Wochen morgens und abends ein Placebo einnehmen, das Schmerztagebuch ausfüllen und alle 7 Tage die Fragebögen erneut ausfüllen. Nach den 21 Tagen werden zudem wieder die körperlichen Übungen ausgeführt. Die Kontrollgruppe wird keine Placebos einnehmen, nur das Schmerztagebuch und die Fragebögen ausfüllen sowie die körperlichen Übungen nach 21 Tagen ausführen.

Durchführung. Alle Teilnehmer werden gefragt, ob sie Interesse an einer Teilnahme an einer Studie zum Thema Placebo Effekt haben. Wenn die Patienten einverstanden sind, bekommen sie ein Formblatt ausgehändigt, auf dem ihr behandelnder Schmerztherapeut die Diagnosen notiert. Zusätzlich wird über die Zusammensetzung des Placebos informiert und der Arzt gibt an, ob der Patient an einer Laktoseintoleranz leidet.

Die Teilnehmer werden an einem weiteren Termin verschiedene Fragebögen (Depressivität, allgemeine Gesundheit, körperliches Funktionsniveau, Beeinträchtigung durch Rückenschmerzen, Metakognition zu Schmerzen, Erwartungshaltung, Vorerfahrungen zu Medikamenten, zurzeit verschriebene Medikamente, Empathie und die numerische Rating Skala zum Schmerz) ausfüllen und körperliche Übungen ausführen. Die körperlichen Übungen werden von einer Person angeleitet, die die Zuordnung der Patienten zur Gruppe nicht kennt. Diese Person und der Teilnehmer selbst bewerten die Durchführung der Übung auf einer Skala. Anschließend werden sie das zur Gruppe gehörige Video sehen. Danach wird wieder die Erwartungshaltung erhoben und die körperlichen Übungen durchgeführt. Die Teilnehmer der Interventionsgruppen erhalten ein Placebo, das sie über die nächsten 21 Tage morgens und abends einnehmen. Währenddessen werden sie ein Schmerztagebuch ausfüllen und alle 7 Tage die Fragebögen ausfüllen. Nach 21 Tagen werden sie nochmals die körperlichen Übungen ausführen. Die Kontrollgruppe wird kein Placebo bekommen und nur das Schmerztagebuch und die Fragebögen ausfüllen sowie die körperlichen Übungen nach 21 Tagen ausführen.

Placebos: In der Studie werden handelsübliche Placebos der Firma Lichtenstein verwendet. Die Inhalte sind: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K25, Talkum, Patentblau V (E 131).

2.6 Begründeter Stichprobenumfang

Eingeschlossen werden 69 PatientInnen, die sich wegen chronischer Rückenschmerzen in der Schmerzpsychologie angemeldet haben. Der Stichprobenumfang wurde mit G*Power 3.1 (Version 3.1.7, Kiel, Germany; Faul F, Erdfelder E, Lang A, Buchner A. *Power 3: A flexible statistical power

analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Meth 2007; 39(2):175-191), ermittelt für eine Berechnung von ANOVAs mit Messwiederholung (within und between – Interaktionen unter Annahme kleiner Effektstärken $f = 0,25$; Power: $1-\beta = 0,95$, 3 Gruppen, 2 Messwiederholungen, Power (1-: 0,95).

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgt mittels deskriptiver und varianzanalytischer Statistik und werden mit Hilfe von SPSS 22 durchgeführt. Die Daten (z.B. Schmerzratings der Schmerztagebücher) werden zunächst reduziert, indem Mittelwerte gebildet werden. Es sollen über eine Varianzanalyse mit Messwiederholung alle 3 Gruppen mit mind. 2 Messwiederholungen auf den Variablen verglichen werden. P-Werte kleiner als 5% werden als signifikant betrachtet.

2.8 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Nach Durchführung der oben genannten Poweranalyse werden 69 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer müssen mindestens 18 Jahre alt sein, es dürfen keine kognitiven Einschränkungen und ausreichend Deutschkenntnisse (schreiben und lesen) vorliegen. Bei Studieneinschluss muss die Diagnose F45.41 vorliegen. Um in die freiwillige Studie eingeschlossen zu werden, müssen alle Patienten die oben angegebenen Einschlusskriterien erfüllen sowie schriftlich ihr Einverständnis erklären.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen werden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren. Außerdem werden solche Patienten ausgeschlossen, die ihr Einverständnis nicht erklären oder erklären können (z.B. Incompliance oder Demenz) und/oder nicht ausreichen Deutsch lesen, schreiben oder sprechen können und deren Gesundheitszustand eine Teilnahme an der Studie aus medizinischen Gründen nicht zulässt. Patienten mit Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption werden ausgeschlossen.

2.9 Datenschutz und Data Management

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinik für Anästhesiologie aufgezeichnet, pseudonymisiert und für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie (z.B. für Auswertungsschritte) erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse. Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die

von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse, welche z.B. für Folgeeingriffe relevant werden könnten, informiert zu werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert. Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht. Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.


—

—

8.6 Publikation 6

Stuhldreier J, **Schwartz M**, Friedheim T et al. (2022) Optimizing treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomized clinical trial. *BMJ open* 12:e059044

BMJ Open Optimising treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomised clinical trial

Julia Stuhreier , Marie Schwartz, Till Friedheim, Christian Zöllner, Regine Klingner

To cite: Stuhreier J, Schwartz M, Friedheim T, et al. Optimising treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2022;12:e059044. doi:10.1136/bmjopen-2021-059044

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059044>).

Received 05 November 2021
Accepted 06 December 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

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

Correspondence to
Ms Julia Stuhreier;
j.stuhreier@uke.de

ABSTRACT

Introduction Chronic lower back pain (CLBP) is a frequent cause of medical consultations worldwide, and it results in decreased quality of life and disability. Current treatments for CLBP are often not effective, and alternatives are urgently needed. Three promising possibilities have emerged: (1) open-label placebo treatment reduces chronic pain, (2) placebo treatment is as efficacious as opioid treatment with a high correlation between patient expectation and treatment outcome, and (3) observing positive effects in another patient can improve functional capacity. We hypothesise that treatment expectations can be positively influenced through social observation and improve treatment outcome.

Methods and analysis In our clinical trial, we will randomise patients with CLBP into five groups. Two groups receive either a 3 week course of treatment with an analgesic (ANA) (metamizole/dipyrone) or with open-label placebos (OLP). For one of each group, we will build treatment expectations through observational learning and assess its impact on the treatment. For this purpose, one group each will watch either a positive or a neutral video. The intervention groups will be compared with a control group that will not be given any medication or observational learning. Participants will be recruited via all institutions in the Hamburg metropolitan area that treat patients with CLBP. Patients are eligible for inclusion if they are at least 18 years or older, have CLBP (of at least 3 months duration), and agree to potentially receive an active ANA or an OLP. Patients with pain-related "red flags" will be excluded. The study requires 150 participants (30 participants per group) to assess the differences in the primary outcome, pain intensity. Secondary outcomes include changes in treatment expectations, anxiety, comorbid depression, stress-related neuroendocrine measures, functional and structural connectivity, functional capacity, and ANA consumption. All outcomes and treatment expectations will be measured before and after the intervention and 3 months post-intervention.

Ethics and dissemination Ethical approval was obtained in January 2020 from the Hamburg Medical Ethics Council (ref number PV7067). Outcomes will be disseminated through publications in peer-reviewed journals and presentations at national and international conference meetings.

Strengths and limitations of this study

- This randomised trial will investigate an innovative approach to treat patients with chronic lower back pain.
- A randomised controlled design will be implemented to evaluate the effect of expectations on the efficacy of analgesics (ANAs) and open label placebos (OLPs) in combination with observational learning.
- This is the first clinical study that will evaluate the influence of expectations on perceived efficacy of ANAs and OLPs in one study design.
- The study design does not allow blinding of the therapist throughout the entire study.

Trial registration number The approved trial protocol was registered at the German Clinical Trials Register (DRKS) and can be found at drks.de (Identifier: DRKS00024418).

INTRODUCTION

Background

Back pain is one of the most frequent reasons for medical consultations worldwide,^{1–3} and it is a global concern. Lower back pain is the most common complaints, and it can be acute or chronic. Back pain is regarded as chronic (chronic lower back pain; CLBP) if the pain lasts more than 12 weeks.⁶ It increases with age, and it is prevalent in 19.6% of women and men between the ages of 20 and 59.⁷ CLBP results in decreased quality of life, can lead to disability and is a financial burden for patients and communities.⁸ Hence, effective treatment of CLBP is crucial and highly relevant. Unfortunately, current treatment options are unsatisfactory. Despite considerable efforts to improve CLBP, common front-line pharmacological therapies are often not significantly more effective than placebos.^{9 10} Despite the unsatisfactory effect of analgesics (ANAs), CLBP is often treated solely with

medication. However, the (long-term) consumption of ANAs, especially opioids, can lead to severe side effects and addiction, as it is currently being witnessed with the so-called 'opioid crisis'.¹¹ This lack of effective drug treatment partially explains the rising numbers of surgical and other interventional procedures in patients who undergo CLBP, despite little evidence of the long-term benefits.¹² National guidelines for the treatment of CLBP¹³ recommend an interdisciplinary multimodal pain treatment approach, which is often also ineffective¹⁰ and is only available to a limited number of patients because few institutions offer this intensive treatment. CLBP should be treated with a multimodal management strategy that includes the bio-psycho-social perspective.¹⁴ Alternative treatment strategies are urgently required, and current research findings regarding cognitive pain modulation should be exploited.¹⁵

Treatment expectations

One possibility for the inclusion of the bio-psycho-social perspective to go beyond a pharmacological approach to enhance the treatment effect is to integrate psychological mechanisms into CLBP treatment and to increase patient involvement in the treatment. A novel approach is to exploit the effect of treatment expectancy.¹⁶⁻²¹ Positive expectations can enhance the treatment effect and play a key role in placebo effects.⁹ Negative expectations can impair treatment effects and are relevant to the nocebo effect. For example, it has been shown that the expectation of impending pain substantially alters our perception of pain. Expectation of pain can turn an otherwise non-painful sensation to a painful experience,²² or substantially reduce or even block pain altogether.^{9,23,24} Experimental studies suggest that positive expectations can modulate the perception and neural processing of pain and the response to placebos and active drugs. Hence, more systematic exploitation of the mechanisms and effects of expectations is necessary to improve the efficacy of treatment in clinical populations. Therefore, harnessing expectations in a therapeutic way might be promising to improve treatment for patients with CLBP in a safe and cost-effective way.^{25,26}

So far, most evidence for the striking effect of expectations has come from experimental studies with healthy volunteers and not from studies that include patients with chronic pain. However, the desire for pain relief might be different for patients with chronic pain than for healthy volunteers. Therefore, a study that systematically investigates how to exploit the placebo effects is highly relevant.

Influence of treatment expectation on active drug treatment

Treatment expectation can enhance the effect of both placebos and active drugs.²⁷ Clinical and experimental evidence indicates that expectation can substantially modulate the efficacy and tolerability of active medical treatment, including pharmacotherapy.²⁷ Positive treatment expectation has been shown, for instance, to double the ANA effect of the opioid remifentanyl²⁸ and

to substantially enhance the effect of the acute antimigraine drug rizatriptane.²⁹ Up to 50% of the response to ANAs can be attributed to expectation and not to the pharmacodynamic effect of the administered drug.^{30,31} Similar effects have been reported for other medications, including psychotropic drugs.^{27,32} The influence of the expectation of treatment outcome is not limited to pharmacological interventions. Positive expectations also affect outcomes in multimodal treatment programmes for chronic pain,³³ the effect of deep brain stimulation on motor performance in Parkinson's disease²⁷ and the outcome of surgical procedures.^{34,35} Until now, the influence of expectations on active drugs has mainly been tested in experimental studies on healthy volunteers. The extent to which the effect of the medication for the treatment of chronic back pain can be influenced by expectancy manipulation has not yet been investigated. Pain medication recommended in the treatment guidelines for back pain is suitable for this purpose. Expectation manipulation to enhance active drug treatment in clinical samples is, therefore, a pivotal next step to advance the systematic use of treatment expectation in clinical practice.

Open label placebos

Classic clinical controlled placebo trials imply that patients receive the placebos deceptively, which means that patients do not know whether they receive active or inactive medication. This approach is possible and reasonable in trials because patients consent to the possibility of receiving a placebo instead of the active medication. However, in daily clinical practice, this is not ethically acceptable. One way to avoid this dilemma is to administer the placebo openly (open label placebo; OLP) so that the patients are aware of what they are taking.^{36,37} Recent research has revealed that patients with CLBP have shown a clinically relevant response, even when they were aware that they were taking a placebo.^{36,38} Initial studies showed that the administration of OLPs lead to significant improved effects over the usual treatment in regard to pain and disability and are well accepted by the patients.^{36,37,39} Patients are openly told that they are receiving a placebo and are informed about the underlying mechanisms of placebo effects. Treatment expectation might be the underlying mechanism for the effectiveness of OLPs. Therefore, the effect could be enhanced by using the mechanisms underlying treatment expectation, which are, for example, conditioning or observational learning.⁴⁰ This systematic modulation of expectation could boost treatment effect and, in particular, enhance treatment for previously inadequate pain relief.⁴¹

Observational learning

Treatment expectation is generally formed in various ways, including conditioning via prior experiences,^{42,43} therapeutic context, observational learning^{40,44,45} and verbal suggestions via instructions.^{9,29} Furthermore, pain is

influenced by social interaction and can be modulated by observing others.^{44–46} Initial studies confirm that this effect can be achieved through the observation of the benefits of treatment in others.^{40,47} However, these studies were conducted with healthy participants under laboratory conditions, meaning that the pain was induced, and the participants did not suffer from chronic pain. One study with patients with chronic pain has revealed that intentional observational learning has an effect on disability in patients with CLBP.⁴⁸ However, especially for patients with chronic pain, further research is required because there are frequent changes in treatment expectations due to the circumstance that patients continuously interact with other patients, healthcare providers and personal acquaintances. However, in clinical practice, a model patient who demonstrates the advantages of an intervention is not always available. Therefore, it is important to evaluate whether prerecorded videos of patients who have benefitted from a treatment can alter treatment expectations and enhance treatment effects.

Objectives and outcome

Primary objective

The primary objective of this study is to evaluate whether observational learning enhances positive treatment expectations and whether the positive expectations improve the treatment outcome of OLPs or active ANAs in patients with CLBP in comparison to the usual treatment. We will randomise patients with CLBP to either a 3-week treatment with an ANA, metamizole or a 3-week treatment with OLPs. We will build treatment expectations through observational learning and assess the impact on the two groups. For this purpose, patients will watch either a positive or a neutral video. We will assess the patients' treatment expectations before and after 3 weeks and again after 3 months, and we will evaluate the effect of this expectation on subjective and objective outcome measures.

The primary subjective outcome is the intensity of the CLBP after 3 weeks of treatment on a Numeric Rating Scale (NRS) 0–10 (0=no pain; 10=worst pain imaginable). A composite pain intensity score (mean of minimum, maximum and average pain intensity) will be assessed at baseline and 3 weeks after the baseline on a NRS 0–10. This well-established outcome measure has also been used in the two existing studies of OLP treatments for CLBP and will allow comparing the results.^{36,39} We hypothesise that observational learning enhances positive treatment expectations and that positive expectations improve treatment outcome, so both groups that received positive reinforcement through the positive video should experience more satisfactory outcomes from the treatment than those who saw the neutral videos.

Secondary objectives

A secondary objective is to determine whether positive expectations and ANA treatment effects combine in an additive or synergistic manner. We hypothesise that the

group receiving the positive reinforcement will have better outcomes than the group receiving no positive reinforcement. In addition, we will investigate whether individual trait and state variables such as anxiety, comorbid depression and stress-related neuroendocrine measures modulate treatment expectancy and consequently the effect of this on treatment outcome. Moreover, another aim is to gain insight into whether the functional and structural connectivity of the prefrontal cortex with the pain-related regions at rest predicts the effects of expectation on ANA treatment outcome. This will be investigated through resting state functional (rsf) MRI and diffusion tensor imaging (DTI).

Consequently, the secondary outcomes consist of subjective and objective outcome measures. Subjective outcome measures will be the patients' self-ratings. Whereas, the objective outcome measures will be functional capacity, neuroendocrine measures and functional and structural connectivity of the prefrontal cortex. Subjective and objective outcome measures are described in detail in the paragraph titled 'Outcome Measures'.

METHODS AND ANALYSIS

Setting

The study will be part of a collaborative research centre (CRC) project (SFB 289). Therefore, some of the tests will be analysed across all participating projects. This study will be conducted at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany.

Study aim

The proposed study will evaluate the expectations and effects of OLPs in contrast to active ANAs for the treatment of CLBP. The following are the proposed key questions.

Research aims in the present study are:

1. Can the effect of treatment expectation on pain be enhanced by observational learning?
 2. Does positive treatment expectation enhance the ANA effects of treatment (main effect of expectation)?
 3. Do the effects of positive expectation and pharmacological treatment combine in an additive or multiplicative (synergistic) manner?
 4. Does the impact of treatment expectation on ANA treatment outcome differ between subjective (pain, perceived limitation in mobility) and behavioural (functional capacity) outcome measures?
- Research aims in the present study that are also analysed as part of other projects within the SFB 289/CRC are:
5. Do individual trait and state variables such as anxiety, comorbid depression and stress-related neuroendocrine measures modulate the effect of treatment expectancy on treatment outcome?
 6. Does the functional and structural connectivity of the prefrontal cortex with pain-related regions at rest predict expectation effects on ANAs treatment outcome?

7. Do salivary cortisol awakening response and salivary alpha-amylase predict expectations effects on ANAs treatment outcome?

Patient and public involvement

Patients should benefit from clinical studies, and this has been a priority for this project from the outset. The study grew out of the authors' clinical activity and therapy expertise with chronic pain patients. Therefore, the patients were already involved in the planning phase and were asked whether they would accept the study design, the deception condition and what information they considered necessary to understand the procedure. The patients were able to provide valuable input. We discussed the study in an interview with the chairperson of the German pain organisation 'UVSD SchmerzLOS' (independent association of active patients with pain in Germany, 'Painless'). The 'UVSD SchmerzLOS' has also published an interview that introduces the main aspects of the clinical applications of placebo effects in their journal.

The production of the videos for the observational learning for the treatment (ANA or OLP) effects is of high importance for our study. We based the video script on the medical history of one of our patients with CLBP and hired a professional actor to perform in it. We carefully investigated satisfaction with the videos of patients with CLBP and distributed materials by interviewing patients who were not later enrolled in the study. In addition, patients will be asked for in-depth feedback on the materials and study design after their participation in the study. When the results of the study are published, they will be sent to all patients who provided written consent.

Target population

Participants will be eligible or not eligible for the study according to the following criteria:

Inclusion criteria

- ▶ Age ≥ 18 years.
- ▶ Primary symptom CLBP (ICD-10).⁴⁹
- ▶ Average pain intensity $\geq 4/10$ on NRS during past week.
- ▶ Sufficient fluency in German language to understand and respond in German language and questionnaires.

Exclusion criteria

- ▶ Severe acute or chronic mental health condition (eg, psychosis).
- ▶ Chronic diseases with a dominant role in disability (eg, rheumatic disorders, cancer, severe heart diseases).
- ▶ Pain-relevant 'red flags'⁶ (eg, tumour, active rheumatologic disorder).
- ▶ Inflammatory or neuropathic back pain.
- ▶ Unstable ANA medication—dose and frequency of ANA treatment should be stable for 3 weeks prior to screening.
- ▶ Regular intake of metamizole (dipyrone).

- ▶ Known allergies or other contraindications for metamizole (dipyrone).
- ▶ Pregnancy and breast feeding.

Notably, if patients are not eligible to participate in the MRI scanning, they will not be excluded from participation for the study itself.

Recruitment

Participants will be recruited via general practitioners, specialised institutions for back pain, orthopaedic surgeons, physiotherapists, pain therapists and all institutions in the Hamburg metropolitan area that treat patients with CLBP.

Relevant contact partners in Hamburg, Germany, will be contacted and informed about the study. They will receive a checklist to be able to do fast screening of the inclusion and exclusion criteria. Thereafter, potential participants will receive a flyer with all the relevant information and contact addresses. After the study team receives the contact information of potential participants, the study physician will assess the inclusion and exclusion criteria.

Study design

This study is based on a fully balanced within-subject and between-subject placebo study design (figure 1). Treatment outcome will be assessed at the subjective (pain rating, limitation in mobility) and objective behavioural (functional capacity) levels. For this purpose, active ANA, OLP and expectation (positive=high vs neutral=low) will be fully crossed. In addition, a control group (natural history, NH) will complement the design. The NH group will receive no intervention (no treatment, no videos). Treatment expectation (high/low) will be induced through observational learning of treatment benefits in a standardised video showing either positive or neutral treatment effects in another patient.

The study includes three visits over the course of 3 months, including a follow-up after 3 months. The baseline assessment of pain includes perceived limitation in functional capacity, treatment expectation and further psychological assessment. If patients meet the inclusion criteria, they will be fully informed about the study and asked to provide written informed consent. All patients will be reminded to continue with their usual care (eg, current medication), and they will be informed that they will be randomised to receive either an approved and widely used non-opioid ANA or a placebo, or they will be assigned to the control group. Participants will also be informed that both the active ANA and the placebo have shown beneficial effects for CLBP in previous studies, with varying responses between individuals.^{36 39}

After providing written consent, participants will complete a questionnaire and do certain physical exercises to assess baseline values. To assess and analyse predicting variables, patients will undergo rsfMRI scanning, 3D-MPRage T1-weighted sequence (T1), DTI and neuroendocrine measures (salivary cortisol awakening

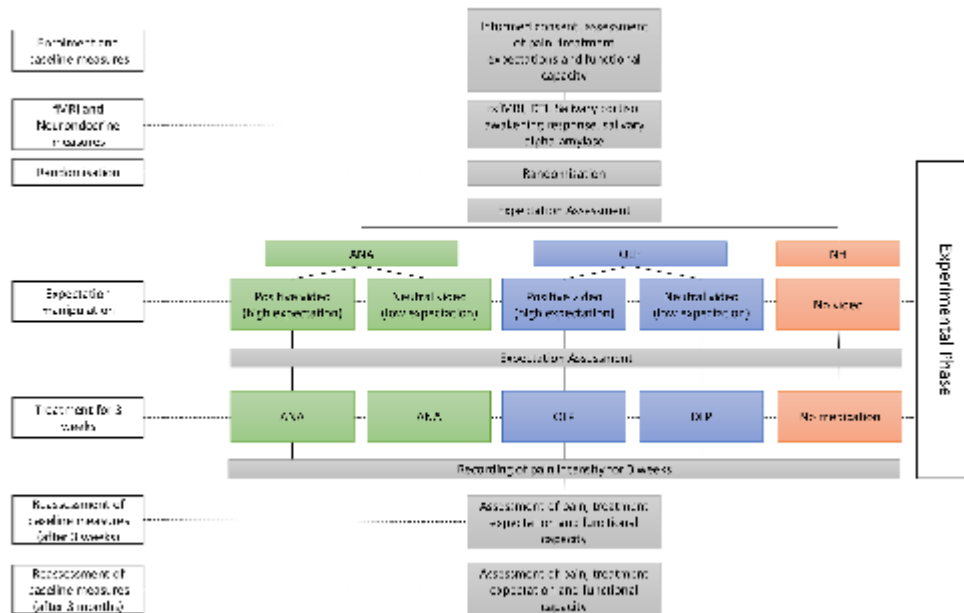


Figure 1 Study design. ANA, analgesic; DTI, diffusion tensor imaging; NH, natural history; OLP, open label placebo; rsfMRI, resting state functional MRI.

response and salivary alpha-amylase) at rest within 1 week after enrolment in the study. After the baseline assessment, patients will be randomly allocated to one of the five study groups. Participants will be randomised using block randomisation stratified by gender (ratio 1:1) to allocate the participants to one of the five study arms (ANA/high, ANA/low, OLP/high, OLP/low and NH). A member of staff who will not be involved in the trial will prepare sealed envelopes.

Once the study psychologist has obtained informed consent and baseline data regarding medical background, pain and physical capacity, participants can choose a random sealed envelope, and the intervention and treatment will commence accordingly.

Before the corresponding medical treatment is started, participants will undergo a treatment expectation modulation by watching a brief (10 min) video that is part of the general standardised study information. Alterations in treatment expectation will be assessed immediately after the intervention. On the following day, patients will start their treatment (ANA or OLP) at home. The NH group will be assessed in the same manner as the four experimental groups, but they will not undergo modulation of expectancy (video) or receive ANA treatment (ANA or OLP). Participants in the NH group will be offered ANA or OLP after completion of the main observation period (3 months) and after participating in the study.

In addition to the treatment, patients will be given a pain diary and questionnaires to complete within the

3 week phase. Patients will be contacted once a week and encouraged to update their pain diaries. At the follow-up sessions (at 3 weeks and 3 months), the assessment tools used for the baseline assessment will be repeated. Participants will be contacted to remind them of their appointments.

Blinding

The researcher conducting the primary data analysis will be blinded to group allocation. Due to the nature of the study, the researcher conducting the intervention will not be blinded to group allocation. Therefore, the possibility of an experimenter effect cannot completely be excluded but should be minimised due to the study design.

Intervention

After providing written informed consent for participation in the study and the fMRI scanning, the participants will be randomly assigned to one of the five study groups and receive treatment-specific information that is largely similar for the ANA and OLP treatment (figure 2).

Video-based treatment expectation manipulation

On randomisation to the study medication and the substance-specific/adjusted verbal information, patients will be asked to carefully watch a 10 min video that will be introduced as part of the general standardised study information. Patients in the high expectation groups will watch a video in which an actor introduced as a fellow

		ANA	OLP	NH
Expectation:	High	After receiving the ANA instructions, patients will (i) watch a video, in which they observe positive treatment effects in another patient who has seemingly undergone the same treatment and (ii) receive standard pain medication (Metamizole (Dipyrone), WHO Level 1, for 21 days (ANA).	After receiving the OLP instructions, patients will (i) watch a video, in which they observe positive treatment effects of another patient who has seemingly undergone the same treatment and (ii) receive placebo for 21 days (OLP).	N/A.
	Low	After receiving the ANA instructions, patient will (i) watch a video, in which neutral matter-of-factly information about pain is provided, without an indicator for the effect of the treatment, and (ii) receive standard pain medication (Metamizole (Dipyrone), WHO Level 1, for 21 days (ANA).	After receiving the OLP instructions, patients will (i) watch a video, in which neutral matter-of-factly information about pain is provided, without an indicator for the effect of the treatment, and (ii) receive placebo for 21 days (OLP).	Patients will not receive any of the interventions any intervention. They will be offered to receive the OLP treatment upon completion of their trial as part of their treatment in the interdisciplinary pain centre.
Received Information:		Patients will be informed that Metamizole (Dipyrone) is an approved and widely used non-opioid analgesic that is safe and well tolerated. Information regarding warning signs of liver toxicity and (1:10,000) incidence of granulocytosis is given.	Participants will receive a brief information that are based on empirical evidence. OLP has less beneficial effects on pain and disability if taken regularly and that these treatment effects may be associated with endogenous pain regulating mechanisms. Further, OLP has been well tolerated and safe in existing studies.	They will be offered to receive the OLP treatment upon completion of their trial as part of their treatment in the interdisciplinary pain centre.
Whenever possible, the structure and balance of positive and negative aspects of information on Metamizole (Dipyrone) and/or OLP is as balanced.				

Figure 2 Treatment information. ANA, analgesic; OLP, open label placebo; NH, natural history.

patient describes and demonstrates the improvement in their back pain and pain-related functional impairments, following ANA or OLP treatment. In the first part of the video, the patient executes a number of different movements with visible signs of discomfort (pretreatment). In the second part, the same movements are repeated, but the patients shows no signs of discomfort (posttreatment). The videos are identical except for the treatment, which will be either an ANA or an OLP. Participants in the neutral expectation groups, 'OLP/low expectation' and 'ANA/low expectation', will watch a control video of the same length, in which the same actor will provide neutral information regarding CLBP without any reference to the course of treatment. The age of the fellow patient is approximately 60 years, which best reflects the mean age of this patient group.³⁹

Treatment: active ANA versus OLP

The non-opioid metamizole (dipyrone) will be used for the active ANA treatment, as it is generally well-tolerated and has no known central nervous system side effects that could interfere with treatment expectation. According to the guidelines,^{50, 51} metamizole (dipyrone) can be used to treat CLBP at the lowest effective dose and for as short a duration as possible when non-steroidal anti-inflammatory drugs are contraindicated or not effective, which applies to the majority of patients with CLBP who present at tertiary referral centres such a university clinic. Metamizole (dipyrone) and OLP will be provided as film-coated tablets with an identical appearance. Patients

randomised to the ANA group will receive 3x2 tablets (=3000 mg), and the OLP groups will receive the same number of placebo tablets. The NH group will receive no treatment other than the medication already prescribed before the trial. To rule out the possibility of agranulocytosis, blood samples will be taken from all patients before the study and after the 3-week intervention.

Outcome measures

Treatment outcome will be assessed at the subjective (pain rating, perceived limitation in mobility) and observed (physical capacity) levels 3 weeks and 3 months after randomization and compared with the baseline assessment. The following variables will be recorded (table 1).

Sample size calculations

Our previous studies have shown large to even larger effects from placebo interventions in patients with CLBP with similar paradigms, $d=1.83$ ³⁸ and $d=1.56$.⁹ Furthermore, the existing OLP studies in patients with back pain have revealed lower, but still substantial, effects on pain and reported disability with $d=0.44$ ³⁹ and $d=0.76$.³⁶ Accordingly, we expect a difference in the effect on primary outcome (pain intensity) between high and low expectation conditions, and this difference is expected to exceed an effect size of Cohen's $d=0.40$. This effect should be shown for at least the pre-post comparison. The corresponding power analysis was based on F statistics for the calculation of analyses of variance (ANOVA) with repeated measures (interaction effect of within



Table 1 Outcome measures

Domain	Measures	Time point*	Method	Comment
Patient reported outcomes				
Pain (primary outcome)	Pain intensity: 0–10 NRS	0–21, 90	Pain diary, survey	
Mobility	Hannover Functional Ability Questionnaire ⁵⁴	0, 21, 90	Survey	
Mobility	Pain Disability Inventory ⁵⁵		Survey	
Treatment expectations	Stanford Expectation Treatment Scale ⁵⁶	0	Survey, pain diary	
	Difference values of current and expected pain ⁰	0, 14, 90	Survey	
	Generic rating for treatment pre-experiences, treatment expectations and treatment effects ⁵⁷	0, 7, 14, 21	Survey, pain diary	Will be assessed in the whole CRC/relevant for other CRC projects
	Pain-related self-instructions ⁵⁸	7, 14, 21	Pain diary	
Objective behavioural outcomes				
Mobility	Back Performance Scale ⁵⁹	0, 21, 90	Experimental	Exercises will be video taped and assessed by a blinded rater
Mobility	Schober's test and Ott's sign	0, 21, 90	Via study physician	
Exploratory Outcomes				
Side effects	Generic assessment of side effects ⁶⁰	0, 21, 90	Survey, pain diary	Will be assessed in the whole CRC/relevant for other CRC projects
Psychometric and neuroendocrine measures				
Sociodemographic	Pain-related items of German Pain Questionnaire (Deutscher Schmerzfragebogen)	0	Survey	Will be assessed in the whole CRC/relevant for other CRC projects
Psychological trait and state	Pain Catastrophizing Scale ⁶¹	0	Survey	
	State-Trait Anxiety-Depression inventory ⁶²	0	Survey	
	Somatosensory Amplification Scale ⁶³	0	Survey	
	Behavioural inhibition system/behavioural approach system ⁶⁴	0	Survey	
	Perceived Stress Scale -10 ⁶⁵	0	Survey	
	Big-Five Inventory-10 ⁶⁶	0	Survey	
	Fear of Pain Questionnaire III ⁶⁷	0	Survey	
Emotional states	Pain and State of Health Inventory ⁶⁸	0, 21, 90	Survey	
Attitudes	General Attitude Towards Medication Questionnaire ⁶⁹	0	Survey	
Neuroendocrine measures				
	Salivary cortisol awakening response	0	Patient	Will be assessed in the whole CRC/relevant for other CRC projects
	Salivary alpha-amylase	0, 1	Patient	
fMRI imaging and analyses				

Continued



Table 1 Continued

Domain	Measures	Time point*	Method	Comment
	rsfMRI, DTI, T1	0	n.a.	Will be assessed in the whole CRC/relevant for other CRC projects

*Time points: 0=baseline; 1=1 day after baseline; 90=3 months after baseline.

CRC, collaborative research centre; DTI, diffusion tensor imaging; fMRI, functional MRI; NRS, Numeric Rating Scale; rsfMRI, resting state functional MRI.

and between factor, effect sizes of $d=0.4$, $\alpha=0.05$, power $1-\beta=0.9$, 5 groups, 2 assessments with G*Power).⁵⁰ This requires 125 participants, and with consideration of the expected drop-out rates, a cell size of 30 participants ($N=150$) per group is considered sufficient.

Statistical analysis

Between and within differences in clinical outcomes and group allocation will be studied for the different outcome measures with ANOVA tests. The data will be analysed as intention to treat by a researcher blinded to group allocation. Exploratory post hoc analysis will be applied in the event that significant main results are found. The analyses will be performed with IBM SPSS Statistics software V.27.0 (IBM Corp) and data will be reported as means with 95% CIs, unless otherwise specified. Greenhouse-Geisser or Huynh-Feldt correction for the F test will be used to adjust the df for deviation from sphericity, if necessary. For all performed analyses, two-sided P values of $p<0.05$ will be considered statistically significant.

Outlook and perspective

CLBP is highly prevalent, and it is a major cause of decreased quality of life and disability. The number of prescriptions for opioid medications for CLBP has increased dramatically.¹⁰ This trend has been accompanied by significantly increased levels of prescription opioid overdoses, abuse, addiction and diversion.¹⁰ Therefore, strategies that exploit the potential of expectation to enhance ANA treatment outcomes are urgently needed. If the observation of treatment benefits prove to enhance the response to OLP and/or active ANA treatment, this could have fundamental implications for routine clinical care, as it may be used as an ethically acceptable⁵⁵ and cost-effective add-on or an alternative to current treatment modalities. The balanced placebo design used in this study will also shed light on the as yet unexplored question of whether the effects of expectation and of the drug combine in an additive or multiplicative manner. The insights gained in this study will pave the way for future studies that evaluate whether and how these results generalise to other (chronic) pain conditions and ANA treatments. The thorough clinical and psychological assessment in combination with brain imaging (rsfMRI, DTI, T1) and neuroendocrine measures also promises to identify subgroups of patients who are particularly likely to benefit from such interventions and can be

systematically targeted in defined patient subgroups in future studies. The brain imaging performed in this study can lay the foundation for not only identifying predictors but also the mechanisms underlying the beneficial effects of expectation in patients in future funding periods, as these may differ fundamentally from those in healthy volunteers.

Ethics and dissemination

The study has been approved by the Hamburg Medical Ethics Council. The results of this trial will be reported in relevant academic journals and conferences.

Contributors RK and JS jointly wrote the manuscript. RK, JS, MS and TF designed the study design. MS and CZ critically reviewed the manuscript and provided important intellectual content. RK obtained funding and supervised the whole study.

Funding The work is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation)—Project-ID 422744262—TRR 289.

Disclaimer 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.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research. Refer to the Methods section for further details.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID ID

Julia Stuhreier <http://orcid.org/0000-0003-1105-5747>

REFERENCES

- 1 Crook J, Fideout E, Browne G. The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain* 1984;18:299–314.
- 2 Sternbach RA. Survey of pain in the United States: the Nuprin pain report. *Clin J Pain* 1986;2:49–63.
- 3 Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, et al. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32:173–83.
- 4 Kind P, Dolan P, Gudex C, et al. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998;318:736–41.
- 5 Schmidt CO, Raspe H, Pfingsten M, et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 2007;32:2005–11.

- 6 Koes BW, van Tulder M, Lin C-WC, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010;19:2075-94.
- 7 Meucci RD, Fassa AG, Faria NMX. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica* 2015;49:73.
- 8 Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, et al. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2009;13:280-6.
- 9 Schmitz J, Müller 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. *Psychother Psychosom* 2019;88:203-14.
- 10 Deyo RA, Von Korff M, Dührkoop D. Opioids for low back pain. *BMJ* 2015;350:g6380.
- 11 Makary MA, Overton HN, Wang P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis. *BMJ* 2017;359:j4792.
- 12 Rajasec SS, Bae HW, Kanim LEA, et al. Spinal fusion in the United States: analysis of trends from 1998 to 2008. *Spine* 2012;37:67-76.
- 13 KBV KB, AdWM F. Nationale VersorgungsLeitlinie: Nicht-spezifischer Kreuzschmerz-Langfassung, 2. Aufl. Version 2018;1:2017.
- 14 Bergman S. Management of musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:153-68.
- 15 Kaptchuk TJ, Hemond CC, Miller FG. Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *BMJ* 2020;370:m1668.
- 16 Benedetti F. *Placebo effects. understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford University Press: Oxford, 2014.
- 17 Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011;73:589-603.
- 18 Enck P, Bingel U, Schedlowski M, et al. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:191-204.
- 19 Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effects in medicine. *N Engl J Med* 2015;373:8-9.
- 20 Schedlowski M, Enck P, Rief W, et al. Neuro-Bio-Behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2015;67:697-730.
- 21 Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to enhance treatment effectiveness. *JAMA* 2017;317:2063-4.
- 22 Sawamoto N, Honda M, Okada T, et al. Expectation of pain enhances responses to Nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000;20:7438-45.
- 23 Klinger R, Colloca L, Bingel U, et al. Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 2014;155:1055-8.
- 24 Colloca L, Klinger R, Flor H, et al. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154:511-4.
- 25 Klinger R, Stuhlfreyer J, Schwartz M, et al. Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *Int Rev Neurobiol* 2018;139:107-28.
- 26 Colloca L, Flaten MA, Meissner K. *Placebo and pain: from bench to bedside*. Academic Press, 2013.
- 27 Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, et al. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:879-84.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Amanzio M, Pollo A, Maggi G, et al. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001;90:205-15.
- 31 Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984;312:755-6.
- 32 Metrik J, Roshenow DJ, Monti PM, et al. Effectiveness of a marijuana expectancy manipulation: Piloting the balanced-placebo design for marijuana. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009;17:217-25.
- 33 Cormier S, Lavigne GL, Choinière M, et al. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain* 2016;157:329-38.
- 34 Auer GJ, Glombiewski JA, Doering BK, et al. Patients' expectations predict surgery outcomes: a meta-analysis. *Int J Behav Med* 2016;23:49-62.
- 35 Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JAC, 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.
- 36 Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, et al. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2016;157:2766-72.
- 37 Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010;5:e15591.
- 38 Klinger R, Kothe R, Schmitz J, et al. Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain* 2017;158:1893-902.
- 39 Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, et al. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2019;160:2891-7.
- 40 Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009;144:28-34.
- 41 Colloca L. The placebo effect in pain therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2019;59:191-211.
- 42 Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X, et al. A neural mechanism for Nonconscious activation of conditioned placebo and nocebo responses. *Cereb Cortex* 2015;25:3903-10.
- 43 Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008;136:211-8.
- 44 Koban L, Jepma M, López-Solá M, et al. Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nat Commun* 2018;10:4096.
- 45 Zhang H, Zhou L, Wei H, et al. The sustained influence of prior experience induced by social observation on placebo and nocebo responses. *J Pain Res* 2017;10:2769-80.
- 46 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.
- 47 Vogtle E, Barke A, Krüner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 2013;154:1427-33.
- 48 Schwartz M, Fischer L-M, Blüte C. Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial in chronic low back pain patients. *FAIN*. In Press 2021.
- 49 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.
- 50 Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. BMBF-Fördernummer 01ET0721, 2011. Available: http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf (2001 2014)
- 51 Pizzo F, Weiss C, Wehling M, et al. The FORTA (fit FOR the aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging* 2019;36:481-4.
- 52 Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-91.
- 53 Blease C, Colloca L, Kaptchuk TJ. Are open-label placebos ethical? informed consent and ethical Equivocations. *Bioethics* 2016;30:407-14.
- 54 Kohlmann T, Raspe H. [Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache]. *Rehabilitation* 1996;33:1-VIII.
- 55 Mewes R, Rief W, Stenzel N, et al. What is "normal" disability? An investigation of disability in the general population. *Pain* 2009;142:36-41.
- 56 Younger J, Gandhi V, Hubbard E, et al. 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.
- 57 Rief W, Nestorovic Y, Mueller EM. Generic rating scale for previous treatment experiences, treatment expectations, and treatment effects (GEEE). *PsychArchives* 2021.
- 58 Flor H, Behle DJ, Birbaumer N. Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behav Res Ther* 1993;31:63-73.
- 59 Strand LI, Moe-Nilssen R, Ljunggren AE. Back performance scale for the assessment of mobility-related activities in people with back pain. *Phys Ther* 2002;82:1213-23.
- 60 Rief W, Glombiewski J, Barsky A. *Generic assessment of side effects: GASE*. Verlag: Bern: Hans Huber, 2009.
- 61 Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain Catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment* 1989;7:524-32.
- 62 Lothar L, Michael H, Ralf B-K. *Das State-trait-Angst-Depressions-Inventar : STADI / Manual*. Göttingen: Hogrefe, 2013.
- 63 Barsky AJ, Wyshak G, Kleiman GL. The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psychiatr Res* 1990;24:323-34.

Open access



- 64 Strobel A, Beauducel A, Debener S. Eine deutschsprachige version des BIS/BAS-Fragebogens von carver und white. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 2001;22:216–27.
- 65 Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. Perceived stress scale. *Measuring stress: A guide for health and social scientists* 1994;10:1–2.
- 66 Rammstedt B, Kemper C, Klein MC. Eine kurze skala zur messung der fünf dimensionen der persönlichkei: big-five-inventory-10 (BFI-10). *Methoden, Daten, Analysen* 2013;7:233–49.
- 67 McNeil DW, Rainwater AJ. Development of the Fear of Pain Questionnaire—III. *J Behav Med* 1998;21:389–410.
- 68 Stuhreyer 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. doi:10.3390/jcm10091965. [Epub ahead of print: 03 05 2021].
- 69 Tekampe J, Peerdeman K, van Middendorp H. Development and validation of the general attitude towards medication questionnaire (GAMQ) 2019.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-0269044 on 11 January 2022. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on February 26, 2022 at Bibliotheks-system Uni Hamburg. Protected by copyright.

9. Zusammenfassung auf Deutsch und auf Englisch

Hintergrund

Die Behandlung von chronischen Schmerzen ist schwierig und die bestehenden Behandlungsansätze können nicht allen Betroffenen in einem ausreichenden Maß helfen. Eine Möglichkeit, die Behandlung zu verbessern, besteht darin, im klinischen Kontext gezielt Placeboeffekte zu nutzen. Der Placeboeffekt beschreibt die positive Wirkung einer Behandlung, die über die spezifische Wirkung der eigentlichen Behandlung hinausgeht. Ein Ansatz zur Verbesserung von Schmerztherapien ist es, diesen Anteil des Placebos zu stärken. Ethisch vertretbar lässt sich der Placeboeffekt nutzen, wenn dem:der Patient:in offengelegt wird, dass es sich um ein Placebo handelt. Beobachtungslernen als zugrundeliegender Lernmechanismus des Placeboeffekts wurde allerdings noch wenig untersucht.

Methodik

In den ersten beiden Publikationen wurde der bisherige Forschungsstand zusammengefasst, um daraus konkrete Fragestellungen zu entwickeln. In den Publikationen 3 und 4 werden der additive Placeboeffekt im klinischen Kontext untersucht und neue Fragestellungen generiert. In den Publikationen 5 und 6 werden die Ergebnisse der vorangegangenen Studien aufgegriffen und Studiendesigns für zwei weitere Studien dargestellt, die den Effekt von Beobachtungslernen auf offen vergebene Placebos untersuchen und mit dem Effekt von Beobachtungslernen bei Gabe eines Analgetikums vergleichen.

Ergebnisse

Es konnte in den Überblicksarbeiten festgestellt werden, dass Beobachtungslernen als Lernmechanismus bei Personen ohne chronische Schmerzen nachgewiesen werden konnte, aber noch nicht bei chronischen Schmerzpatient:innen. Beobachtungslernen kann zudem durch Videoaufnahmen ausgelöst werden. Bezüglich offen vergebener Placebos als vielversprechendem Ansatz ließ sich feststellen, dass die zugrundeliegenden Mechanismen noch wenig untersucht wurden. Des Weiteren konnten die klinischen Studien keinen Placeboeffekt durch Beobachtungslernen auf die körperliche Funktionskapazität, aber nicht auf die Schmerzwahrnehmung zeigen. Die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten ist ein Prädiktor für das Behandlungsergebnis und kann durch die deutsche Version des GAMQ erhoben werden. Außerdem eignet sich die gegenwärtig durchgeführte Studie, um den Effekt von Beobachtungslernen auf Behandlung mit offen vergebenen Placebos zu untersuchen. In der geplanten Studie wird der Effekt von Beobachtungslernen einerseits auf offen vergebene Placebos und andererseits auf ein Analgetikum verglichen.

Diskussion und Fazit

Beobachtungslernen zu nutzen, um klinisch relevante Placeboeffekte zu erzielen, ist ein vielversprechender Ansatz. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Placeboeffekte, die durch Beobachtungslernen ausgelöst werden, zur Behandlung von chronischen Schmerzpatient:innen genutzt werden können. Um dies zu erreichen, ist es nötig, dass die Veränderung des Schmerzausdrucks nach Placeboeinnahme für den:die Patienten:in beobachtbar ist. Außerdem hat die allgemeine Einstellung gegenüber Medikamenten einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis und sollte bei weiteren Studien mit aufgenommen werden. Wie die hier vorge-

stellten Publikationen gezeigt haben, kann Beobachtungslernen bei offen vergebenen Placebos Placeboeffekte hervorrufen, sodass diese auch in die Behandlung von chronischen Schmerzen integriert werden können.

Abstract

Background

The treatment of chronic pain is difficult, and existing approaches do not help all patients to a clinically relevant degree. One possibility for enhancing treatment is to utilize placebo effects in clinically meaningful ways. The effects of any treatment are due to the pharmacological or other inherent part of it, combined with a psychological placebo component. One way to improve pain treatment is thus to enhance this placebo component. Using open-label placebos, where the patient knows that he or she is taking a placebo, is one way of ethically using placebo effects. However, observational learning has not been studied as an underlying learning mechanism in chronic-pain patients.

Methods

In the first two publications, the current state of research is summarized to develop the specific research questions. In the following two studies, the additional placebo effect is investigated in a clinical context and new research questions are developed. Publications 5 and 6 build upon the results of the executed studies and propose two ongoing studies to research the effects of observational learning on open-label placebos and to compare these with the effects of observational learning on analgesics.

Results

The reviews show that observational learning is an underlying mechanism of placebo effects, but this was not found in patients with chronic pain. Observational learning can be facilitated via video. Open-label placebos are a promising approach, but the underlying mechanisms are not fully understood. The clinical studies could show an additional placebo effect on functional capacity but not on pain intensity. The general attitude toward medication has an influence on treatment outcome, and the German version of the general attitude towards medication questionnaire (GAMQ) can reliably measure this. The current study is suitable for investigating the influence of observational learning on open-label placebos. The planned study will compare the effects of observational learning on open-label placebo with those of observational learning on analgesics.

Discussion and conclusions

The use of observational learning to produce clinically relevant placebo effects is a promising approach. For observational learning regarding placebo effects, it is essential that the change from a painful facial expression to a neutral or happy one is visible to the observer. The general attitude toward medication has an influence on treatment outcome and should therefore be included in further studies on placebo effects. The results of these publications show that placebo effects can be induced by observational learning and can be used in the treatment of

chronic-pain patients. Open-label placebos can thus integrate the use of placebo effects in the treatment of chronic-pain patients.

10. Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen

Publikation 1: Klinger, R, **Schwartz, M**, & Bingel, U (2020). Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Nervenarzt*, 91(8), 700-707.

Schwartz, M. war an der Erstellung des Manuskripts beteiligt.

Publikation 2: **Schwartz, M**, Stuhlreyer, J, & Klinger, R (2022). Seeing others is believing—Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen? *Der Schmerz*, 1-8.

Schwartz, M. hat das Studiendesign konzipiert, die Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, die Literatursuche durchgeführt, die in der Suche identifizierten Studien begutachtet, die Ergebnisse ausgewertet und interpretiert, das Manuskripts konzipiert und verfasst, war hauptverantwortlich im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess.

Publikation 3: **Schwartz M**, Fischer L-M, Bläute C et al. (2021) Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented additive placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with chronic low back pain patients. *PAIN*®

Schwartz, M. hat die Datenanalyse durchgeführt, die Ergebnisse interpretiert, das Manuskript hauptverantwortlich konzipiert und verfasst, war hauptverantwortlich im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess.

Publikation 4: **Schwartz M**, Peerdeman K J, Tekampe J, Evers A, Barth J, Plümer L, Zöllner C & Klinger R (2023) Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (general attitude towards medication questionnaire GAMQ) (eingereicht)

Schwartz, M. hat das Studiendesign konzipiert, die Datenerhebung, das Datenmanagement und die Datenanalyse durchgeführt, die Ergebnisse interpretiert, das Manuskript hauptverantwortlich konzipiert und verfasst. Schwartz, M. wird hauptverantwortlich im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess sein.

Publikation 5: **Schwartz M** & Klinger R (2023): Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning (in Vorbereitung)

Schwartz, M. hat das Studiendesign konzipiert, die Datenerhebung, das Datenmanagement und die Datenanalyse durchgeführt. Schwartz, M. wird die Ergebnisse interpretieren, das Manuskript hauptverantwortlich konzipieren und verfassen, und wird hauptverantwortlich im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess sein.

Publikation 6: Stuhlreyer J, **Schwartz M**, Friedheim T et al. (2022) Optimizing treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomized clinical trial. *BMJ open* 12:e059044

Schwartz, M. war an der Konzipierung und Erstellung des Manuskripts beteiligt.

11. Danksagung

Bei der Erstellung dieser Dissertation waren viele Menschen auf unterschiedliche Weise beteiligt, bei denen ich mich an dieser Stelle bedanken möchte. An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Priv.-Doz. Dr. Regine Klinger, ohne die die Verfassung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre: Ich danke Dir für Deine zugewandte und herzliche Betreuung und die Gelegenheit dieses hochinteressante und relevante Thema zu bearbeiten. Du hast mich fortwährend fachlich unterstützt und mir die Vernetzung mit anderen Wissenschaftler:innen ermöglicht. Auch möchte ich Dir dafür danken, dass ich als Psychotherapeutin in der Behandlung von chronischen Schmerzpatient:innen arbeiten konnte. Hier hast Du mir die direkte Anwendung unserer wissenschaftlichen Erkenntnis ermöglicht.

Bei Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Härter möchte ich mich für die Unterstützung als Mitglied des Thesiskomitees bedanken, die einsichtsvollen und hilfreichen Hinweise haben mich sehr unterstützt. Prof. Dr. Stefanie Brassens danke ich für die Bereitschaft Teil meiner Prüfungskommission zu sein und meine Promotion zu begutachten. Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Kollegin Dr. Julia Stuhlreyer für die gute und unterstützende Zusammenarbeit und die gegenseitige Motivation. Ebenso bedanke ich mich bei Dr. Julia Schmitz, für die emotionale Unterstützung und der Klärung vieler organisatorischer Fragen. Großer Dank gebührt auch meinen Kolleginnen, die mich in den klinischen Aspekten der Arbeit und der Patientenrekrutierung unterstützt haben: Dr. Sandra Christiansen, Antonia Borcharding und Lena Paschke. Die Vernetzung unter Wissenschaftler:innen war für diese Arbeit sehr wichtig, weshalb ich hier Katharina Schmidt und Ulrike Bingel stellvertretend für das SFB-Team danken möchte. Auch die Vernetzung unter den Schmerzforscher:innen hat mich immer wieder bestärkt, für diese Unterstützung möchte ich Daniela Rosenberger, Leonie Schouten und Jan Wandrey danken. Herzlicher Dank gilt auch Nina Petri, die mich als studentische Hilfskraft sehr unterstützt hat. Danken möchte ich auch den Patient:innen, ohne deren Bereitschaft an den Studien teilzunehmen diese Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Freund:innen und meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern Anna und Werner Schwartz gebührt besonderer Dank für die emotionale Unterstützung während dieser Arbeit. Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Mann Matthäus Malek, der mich immer wieder emotional gestützt hat.

12. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Veröffentlichungen

Klinger, R, Stuhldreier, J, **Schwartz, M**, Schmitz, J, & Colloca, L (2018). Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *International review of neurobiology*, 139, 107.

Klinger, R, **Schwartz, M**, & Bingel, U (2020). Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Nervenarzt*, 91(8), 700-707.

Schwartz, M, Stuhldreier, J, & Klinger, R (2022). Seeing others is believing—Analgetische Placeboeffekte durch Beobachtungslernen? *Der Schmerz*, 1-8.

Schwartz M, Fischer L-M, Bläute C et al. (2021) Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented additive placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with chronic low back pain patients. *PAIN*®

Schwartz M, Peerdeman K J, Tekampe J, Evers A, Barth J, Plümer L, Zöllner C & Klinger R (2023) Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (general attitude towards medication questionnaire GAMQ) (eingereicht)

Schwartz M & Klinger R (2023): Improving the effect of an open label placebo in chronic low back pain patients with observational learning (in Vorbereitung)

Stuhldreier J, **Schwartz M**, Friedheim T et al. (2022) Optimizing treatment expectations in chronic lower back pain through observing others: a study protocol for a randomized clinical trial. *BMJ open* 12:e059044

Poster, Vorträge etc.

Schmerzkongress 2018	Poster: „Soziales Lernen beeinflusst den additiven Placeboeffekt von Amitriptylin auf die funktionelle Beeinträchtigung bei chronischen Rückenschmerzpatienten“
Tagung der DGPSF 2018	Poster: „Wirken Placebos ohne Täuschung? Open Placebo Medikation und die Interaktion mit sozialem Lernen bei chronischen Rückenschmerzen“
Juniorakademie der Schmerzgesellschaft 2019	Vortrag: „Die Interaktion von Open Placebo Medikation, Beobachtungslernen und Erwartungshaltung“
official SIPS conference 2019	Vortrag: „Social learning influences the additive placebo effect of analgesic treatment in functional capacity in chronic pain patients“
Schmerzkongress 2019	Vortrag: „Kann durch soziales Lernen die Wirkung von Medikamenten verbessert werden? Placeboeffekte bei Rückenschmerzen“

Official SIPS conference 2021	Poster: A Study protocol on enhancing open label placebos with observational learning in chronic low back pain patients
DGPSF Tagung 2022	Vortrag: Nonverbale Kommunikation unter Patienten mit Rückenschmerzen: Beobachtungslernen und Placeboeffekte
DGPs 2022	Vortrag: Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with patients with chronic low back pain
Schmerzkongress 2022	Poster: Validierung der deutschen Übersetzung des Fragebogens zur allgemeinen Einstellung gegenüber Medikamenten (General Attitude towards Medication Questionnaire GAMQ) Symposium Chair: Postersymposium der Jungen Schmerzgesellschaft
Zeitschrift: „der Schmerz“ 2023	Sonderausgabe (04/22) Herausgeberin: Vorstellung des Arbeitskreise Junge Schmerzgesellschaft

Preise

Travel grant official SIPS conference 2019

Publikationspreis 2021 des SFB 289

13. 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: