

**Der Placeboeffekt
bei chronischen Rückenschmerzpatienten:
eine klinisch - experimentelle Studie**

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Naturwissenschaften
an der Universität Hamburg

vorgelegt von
Jens Tretrop
aus Zeitz

Hamburg, Dezember 2006

Betreuer und erster Dissertationsgutachter:

Zweite Dissertationsgutachterin:

Erster Disputationsgutachter:

Zweite Disputationsgutachterin:

Prof. Dr. phil. Bernhard Dahme

Prof. Dr. rer. nat. Brigitte Röder

PD Dr. med. Ralph Kothe

Prof. Dr. phil. Frauke Teegen

Datum der Disputation:

02. Februar 2007

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Regine Klinger, die mich zur Durchführung dieser Studie anregte und mich in allen Belangen meiner Forschungsarbeit tatkräftig unterstützte. Sie stand mir von Anfang an stets geduldig und hilfreich zur Seite, unterstützte mich jederzeit bei aufgetretenen Problemen und stellte mir Schmerzreizgerät und Reizelektroden zur Verfügung. Herrn Prof. Dr. Bernhard Dahme danke ich für die Betreuung der Arbeit als Erstgutachter, Frau Prof. Dr. Brigitte Röder für ihre sofortige Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens. Herr PD Dr. Ralph Kothe ermöglichte es, die Studie in den Räumen der Poliklinik für Orthopädie am Universitäts-Klinikum Hamburg Eppendorf durchzuführen. Ihm gilt außerdem mein Dank für seine hilfreichen Gedanken bei der Planung der Studie und seine Teilnahme an den Untersuchungen. Danke auch den Mitarbeiterinnen und Ärzten der Poliklinik für Orthopädie für ihre Flexibilität, kurzfristig auf einen anderen Untersuchungsraum auszuweichen, wenn ich die Studie durchführte.

Bei der Rekrutierung der Versuchspersonen war ich während des gesamten Zeitraums der Datenerhebung auf Unterstützung angewiesen. Ich danke den Ärztinnen und Ärzten verschiedener medizinischer und schmerztherapeutischer Einrichtungen in Hamburg, die sich dazu bereit erklärten. Hierbei danke ich insbesondere Frau Dr. Maja Falckenberg, Frau Dr. Christine Dellbrügge und Herrn Dr. Thomas Wolff der Schmerzambulanz des Hamburger Krankenhauses Alten Eichen sowie Herrn Dr. Joachim Mallwitz und Herrn Dr. Gerd Müller des Rückenentrums am Michel. Besondere Unterstützung erhielt ich dabei von den im Rückenzentrum tätigen Psychologinnen und Psychologen Frau Catrin Fischbach, Frau Kerstin Hafenbrack und Herrn Jörn Nitzschke sowie von Frau Dr. Sandra Schramm und Frau Dr. Regine Klinger der Psychotherapeutischen Hochschulambulanz (Verhaltenstherapie) der Universität Hamburg. Danke auch dem Hamburger Abendblatt für die Veröffentlichung der Aufrufe zur Probandensuche.

Des Weiteren danke ich Herrn Pompe von der Apotheke des Universitäts-Klinikums Hamburg Eppendorf für die Anfertigung der Tinkturen. Herr Prof. Dr. Buse war ein hilfreicher Ansprechpartner bei methodischen Fragestellungen.

Ein besonderer Dank gilt der Psychologie-Diplomandin Frau Annabel Vogt, die an der Gesamtstichprobe die Fremdbeurteilung der Videoaufnahmen durchführte, obwohl dies für ihre Diplomarbeit nur an einer kleineren Teilstichprobe notwendig gewesen wäre.

Zu guter Letzt sei an dieser Stelle nochmals allen Patientinnen und Patienten gedankt, die an dieser experimentellen Untersuchung teilnahmen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung

1.	Einleitung	1
2.	Aktueller Forschungsstand	2
2.1.	Placebos in medizinischer Behandlung und Arzneimittelforschung	2
2.2.	Definitionen des Begriffs „Placeboeffekt“	3
2.3.	Die Klinische Relevanz und das Ausmaß des Placeboeffekts	4
2.3.1.	Die Abhängigkeit vom untersuchten Symptom bzw. Merkmal	4
2.3.2.	Die Abhängigkeit von der Zielsetzung der Studie	5
2.3.3.	Die Abhängigkeit von der Erhebungsmethode	7
2.4.	Modelle zu Wirkfaktoren und Wirkmechanismen des Placeboeffekts	7
2.4.1.	Die Abhängigkeit von den Merkmalen der Behandlung	7
2.4.1.1.	Konkrete Merkmale des Präparats bzw. der Behandlung	8
2.4.1.2.	Personen- bzw. Patientenmerkmale	9
2.4.1.3.	Merkmale der Behandler und der therapeutischen Beziehung	10
2.4.1.4.	Merkmale des Behandlungskontexts	11
2.4.2.	Psychologische und biologische Wirkmechanismen	12
2.4.2.1.	Psychologische Wirkmechanismen der Placeboanalgesie	12
2.4.2.2.	Erwartungstheorie und Klassische Konditionierung	14
2.4.2.3.	Zusammenhänge der Theorien mit klinischen Befunden	16
2.4.2.4.	Experimentelle Untersuchungen zu Erwartungstheorie und Klassischer Konditionierung	17
2.4.2.5.	Methodenkritik	21
2.4.2.6.	Biologische Wirkmechanismen des Placeboeffekts	21
2.5.	Schmerz- und bewegungsbezogene Ängste und der Placeboeffekt	24
2.5.1.	Das „Fear-Avoidance Modell“ chronischer Rückenschmerzen	24
2.5.2.	Der Placeboeffekt bei motorischen Leistungen und Zusammenhänge mit schmerzbezogenen Ängsten	26
3.	Ziele der Untersuchung, Fragestellungen und Hypothesen	29
3.1.	Ziele der Untersuchung	29
3.2.	Fragestellungen und Hypothesen	30
3.2.1.	Hauptfragestellungen und Haupthypothesen	30
3.2.2.	Zusatzfragestellungen und Zusatzhypothesen	31

4.	Methodik	32
4.1.	Stichprobe	32
4.1.1.	Stichprobenrekrutierung	32
4.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	33
4.1.3.	Stichprobenbeschreibung	33
4.1.3.1.	Soziodemographische Variablen	33
4.1.3.2.	Schmerz- und symptombezogene Merkmale	34
4.1.3.3.	Funktionskapazität und bewegungsbezogene Ängste	37
4.2.	Setting, Materialien und experimentelle Manipulation der Konditionierung	38
4.2.1.	Ort und Zeitraum der Untersuchung	38
4.2.2.	Tinktur	38
4.2.3.	Apparatur, Schmerzreiz und Konditionierung	39
4.2.3.1.	Methodik der elektrischen intrakutanen Schmerzreizung	39
4.2.3.2.	Bestimmung von Wahrnehmungs-, Schmerzschwelle und Schmerzreiz	40
4.2.3.3.	Experimentelle Manipulation der Schmerzreizvergabe (Konditionierung)	41
4.3.	Untersuchungsdesign und randomisierte Zuordnung der Probanden	43
4.4.	Operationalisierung der abhängigen Variablen	44
4.4.1.	Experimenteller elektrischer Schmerzreiz	45
4.4.2.	Rückenschmerzen	45
4.4.3.	Selbstbeurteilung der Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten	45
4.4.4.	Fremdbeurteilung der Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten	46
4.4.5.	Bewegungsbezogene Ängste und erwartete Schmerzlinderung	47
4.4.6.	Fragebögen	48
4.5.	Ablauf der Untersuchung und Erhebungszeitpunkte der Variablen	50
4.6.	Statistische Datenanalyse	55
5.	Ergebnisse	57
5.1.	Ausschluss von Gruppenunterschieden und Habituationseffekten	57
5.1.1.	Ausschluss von Gruppenunterschieden zu Beginn	57
5.1.2.	Ausschluss von Habituationseffekten im Schmerzreizexperiment	58
5.2.	Ergebnisse zur ersten Haupthypothese	59
5.2.1.	Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize	59
5.2.2.	Rückenschmerzen in Ruhe	60
5.2.3.	Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten	62
5.2.4.	Funktionskapazität während der Aktivitäten	63
5.2.5.	Dauer der Aktivitäten	64
5.2.6.	Befürchtete und tatsächliche Schmerzzunahme während der Aktivitäten	65

5.3.	Ergebnisse zur zweiten Haupthypothese	68
5.3.1.	Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize	68
5.3.2.	Rückenschmerzen in Ruhe	69
5.3.3.	Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten	70
5.3.4.	Funktionskapazität während der Aktivitäten	71
5.3.5.	Dauer der Aktivitäten	72
5.4.	Ergebnisse zur dritten Haupthypothese	74
5.4.1.	Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize	74
5.4.2.	Rückenschmerzen in Ruhe	75
5.4.3.	Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten	77
5.4.4.	Funktionskapazität während der Aktivitäten	78
5.4.5.	Dauer der Aktivitäten	79
5.5.	Zusatzhypothesen	81
5.5.1.	Erste Zusatzhypothese: Erwartete Schmerzlinderung und Zusammenhänge zur tatsächlichen Schmerzreduktion (Placeboeffekt)	81
5.5.1.1.	Erwartete und tatsächliche Schmerzlinderung nach Einbeziehung des „Manipulation Checks“	83
5.5.2.	Zweite Zusatzhypothese: Zusammenhänge des Placeboeffekts mit Vorerfahrungen mit Medikamenten	86
5.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse	87
6.	Diskussion	90
6.1.	Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand	90
6.1.1.	Erste Haupthypothese	91
6.1.2.	Zweite Haupthypothese	95
6.1.3.	Dritte Haupthypothese	99
6.2.	Gesamtbeurteilung, Grenzen und Kritik der Studie	101
6.3.	Schlussfolgerung und Ausblick	104
7.	Literaturverzeichnis	106
8.	Anhang	117
	Informationen für Versuchsteilnehmerinnen und -teilnehmer (Probanden)	A1
	Fragen zum Medikamentengebrauch und zur Wirksamkeit	A4
	Protokollbögen	A6
	Tabellen	A12
	Votum der Ethikkommission	A13

Zusammenfassung

Theoretischer Hintergrund: Die zentralen psychologischen Theorien zu Wirkmechanismen des Placeboeffekts sind die Theorie der Erwartung und die Klassische Konditionierung. In der zum Placeboeffekt bestehenden Literatur wird eine Verknüpfung beider Ansätze vorgeschlagen. **Fragestellung:** In einer klinisch-experimentellen Studie wurde untersucht, ob sich bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (N = 72) (1.) durch die ihnen explizit über eine Placebotinktur gegebene Information „Opioid“ ein Placeboeffekt aufbauen lässt, (2.) ob ein solcher Effekt durch aktuelle Lernerfahrungen im Rahmen einer experimentellen Konditionierungsprozedur noch erhöht bzw. (3.) durch eine experimentelle Konditionierungsprozedur aufgebaut werden kann, wenn zuvor die Information „Placebo“ mitgeteilt wurde. **Methode:** Als Placebo wurde eine wirkstofffreie Tinktur angewandt, der entweder eine zentrale, hochanalgetische und beweglichkeitssteigernde Wirksamkeit („Opioid“) oder keine Wirkung („Placebo“) zugesprochen wurde. Diese beiden Gruppen wurden in jeweils 3 Gruppen unterteilt (sofortige, verzögerte, keine Konditionierung). Die Konditionierungsprozedur erfolgte durch die für die Patienten unwissentlich durchgeführte Halbierung eines experimentellen intrakutanen elektrischen Schmerzreizes. Die Wirksamkeitserwartungen wurden im Verlauf mehrmals erfragt. **Ergebnis:** (1.) Es ließ sich allein durch die Information „Opioid“ eine Placeboanalgesie bzgl. der Wahrnehmung der experimentellen Schmerzreize und der klinisch relevanten Rückenschmerzen aufbauen. Außerdem wurden die vor der Durchführung komplexer alltagsnaher Aktivitäten bestandenen bewegungsbezogenen Ängste verringert und Verhaltensmerkmale während der Durchführung der Aktivitäten beeinflusst (Verbesserung von subjektiv erlebter Beeinträchtigung und Funktionskapazität, Verkürzung der benötigten Ausführungszeit). (2.) Die allein durch die Opioidinformation aufgebauten Placeboeffekte ließen sich durch die Konditionierungsprozedur nicht signifikant vergrößern. Auch die zu Beginn infolge der Information „Opioid“ bestandenen hohen Wirksamkeitserwartungen konnten durch aktuelle Lernerfahrungen nicht gesteigert, aber aufrechterhalten werden. (3.) Bei den Patienten mit der Information „Placebo“ zeigte sich nach der sofortigen Konditionierung bei den Rückenschmerzen eine Placeboanalgesie. Es ließen sich in dieser Gruppe nach der Konditionierung nur geringe Wirksamkeitserwartungen aufbauen. **Diskussion:** Es ergab sich insbesondere durch die explizite Erwartungsmanipulation ein klinisch relevanter schmerzlin- dernder und bewegungsverbessernder Placeboeffekt. Ansatzpunkte zur Optimierung der Konditionierungsprozedur werden aufgezeigt. Die Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der den Patienten über ein Präparat explizit gegebenen Informationen, der aktuellen Lernerfahrungen und der aufgebauten Erwartungen für die Ausbildung des Placeboeffekts. Zusammenhänge des Placeboeffekts zum „Fear-Avoidance-Modell“ der Chronifizierung von Rückenschmerzen werden hergestellt. Die klinische Relevanz der Ergebnisse wird diskutiert.

1. Einleitung

Der Gebrauch von Placebos hat eine lange Tradition. Die Geschichte der Medizin wird auch als die Geschichte der Placebothherapie bezeichnet (Shapiro & Shapiro, 1997). Der Erfolg zahlreicher Präparate, Rituale und Heilmethoden kann auf den Placeboeffekt zurückgeführt werden (vgl. Gauler & Weihrauch, 1997). Bis in die heutige Zeit bestehen über Placebos und deren Effekte die unterschiedlichsten Ansichten. Sie werden mystifiziert oder aber abwertend und mit Geringschätzung betrachtet. Einerseits wird versucht, den Placeboeffekt therapeutisch zu nutzen, andererseits wird jeglicher objektive Nutzen verneint. Insgesamt umgibt den Placeboeffekt auch heute noch etwas Geheimnisvolles. In dieser Arbeit wird dargestellt, dass Placebos durchaus klinisch bedeutsame Effekte hervorrufen können, insbesondere im Schmerzbereich. Die Wirkmechanismen des Placeboeffekts wurden in verschiedenen Studien im Rahmen biologischer Prozesse untersucht, hierbei in jüngster Zeit unter neurophysiologischer und -anatomischer Perspektive. Als zentrale psychologische Erklärungsansätze haben sich die Theorie der Erwartung und lerntheoretische Modelle herauskristallisiert, v.a. die Klassische Konditionierung. Experimentelle Studien zur Untersuchung dieser Wirkmechanismen wurden größtenteils mit gesunden Probanden durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie überprüft, ob sich bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ein Placeboeffekt aufbauen lässt und ob ein solcher Effekt durch aktuelle Lernerfahrungen noch erhöht werden kann. Es wurden hierzu die beiden genannten zentralen Erklärungsansätze zu den psychologischen Wirkmechanismen des Placeboeffekts experimentell kombiniert. Der Placeboeffekt wurde anhand der Placeboanalgesie und anhand weiterer Variablen erfasst, die bei der Ausführung von alltagsnahen Bewegungen erhoben wurden. Chronische Rückenschmerzpatienten nehmen an, dass spezifische oder vermehrte körperliche Bewegungen mit einer Schmerzverstärkung einhergehen und vermeiden infolgedessen potentiell schmerzhafte Aktivitäten und Bewegungen. Derartige Zusammenhänge werden im „Fear-Avoidance-Modell“ der Chronifizierung von Rückenschmerzen beschrieben (Waddell, Newton, Henderson, Somerville & Main, 1993; Pflingsten et al., 1997). Durch das in dieser Studie verabreichte Präparat sollten bewegungsbezogene Ängste reduziert und der Bewegungsablauf verbessert werden.

2. Aktueller Forschungsstand

2.1. Placebos in medizinischer Behandlung und Arzneimittelforschung

Seit den 50er Jahren erfährt das Placebophänomen eine stärkere Beachtung. Beecher (1955) gab anhand von 15 placebokontrollierten Studien mit insgesamt 1082 Patienten das Ausmaß des Placeboeffekts mit einer Höhe von 15% bis 58% an und kam zu dem Ergebnis, dass es bei durchschnittlich $35.2 \pm 2.2\%$ der Patienten eine zufriedenstellende therapeutische Wirkung durch ein Placebo gebe. Diese Publikation gilt bis heute als die „klassische Arbeit“ zum Placeboeffekt (Schindel, 1967, vgl. in Kienle, 1995, S.5). Seitdem gilt es in der Forschung als Standard, die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer Behandlung im Vergleich zu einem Placebo zu überprüfen, doppelt verblindete, kontrollierte, randomisierte Studien werden durchgeführt. Ein Placebo, das bisher in der Geschichte der Medizin den Patienten wissentlich oder unwissentlich aus unterschiedlichsten Motiven heraus verabreicht wurde, wurde in der Forschung somit zu einer „pharmakodynamisch unwirksamen Substanz“ abqualifiziert (Wagner, 1990, in Dieterle, 2004, S.2). Der Placeboeffekt entwickelte sich zu einer Störgröße in der Arzneimittelprüfung.

In der ärztlichen Praxis wird zwischen „reinen“ und „unreinen“ Placebos unterschieden (Dieterle, 2004). Reine Placebos sind wirkstofffreie Substanzen, biologisch bzw. pharmakologisch unwirksam. Die Verabreichung reiner Placebos in der medizinischen Praxis ist in der heutigen Zeit ethisch und rechtlich unzulässig (World Medical Association, Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, 1964, 2000; Deutsches Arzneimittelgesetz, AMG, 1994), in Deutschland sind reine Placebos nicht rezeptierbar. Unreine Placebos sind demgegenüber Medikamente, die zwar eine Wirkung haben, die gezeigte Wirkung dieser Medikamente ist jedoch deutlich stärker, als pharmakologisch zu erwarten wäre. Für unreine Placebos wird als Synonym auch der Begriff Pseudoplacebos verwendet. Es werden u.a. Stärkungstropfen und Vitamine, aber auch der Einsatz von Antibiotika bei viralen Infekten angeführt.

Seit den 80er Jahren rückt der Placebobegriff stärker in das Forschungsinteresse und erlebt einen Imagewechsel von einer Störquelle bei Arzneimittel-Wirksamkeitsprüfungen und von einer schnell herangezogenen Begründung nicht ausreichend erklärbarer Symptomverbesserungen zu einer im klinischen Alltag möglicherweise therapeutisch nutzbaren Größe. Aufgrund der bestehenden empirischen Befunde über Wirkmechanismen des Placeboeffekts ist eine Argumentation, dass Placeboeffekte therapeutisch irrelevant sind, mittlerweile kaum haltbar. Placeboeffekte bergen bedeutsame und nutzbare Heilmechanismen in sich (Schnei-

der, 2005). Brody und Brody (2002) führen in diesem Zusammenhang den Begriff der „Selbstheilungskräfte unseres Körpers“ an.

2.2. Definitionen des Begriffs „Placeboeffekt“

Der Placebobegriff leitet sich von „placere“ ab und wurde im Englischen mit „to please“ und im Deutschen mit „ich werde gefallen/angenehm sein“ übersetzt. In den medizinischen Sprachgebrauch hielt der Begriff im 18. Jahrhundert Einzug. Im New Medical Dictionary heißt es 1803: „a medicine adapted more to please than benefit the patient“, Placebos haben demnach keinerlei objektiven Nutzen, sondern besitzen eher einen „Gefälligkeitsaspekt“ für den Patienten (vgl. in Gauler & Weihrauch, 1997, S. 3-4). Den Begriff Placeboeffekt zu definieren, gestaltet sich schwierig. Die Schwierigkeit besteht darin, dass ein Placebo einerseits definitionsgemäß wirkstofffrei und von daher pharmakologisch unwirksam ist (ansonsten wäre es kein Placebo), andererseits jedoch therapeutische Effekte und Veränderungen hervorruft (ansonsten würde es keinen Placeboeffekt geben; Kienle, 1995).

Für den Begriff „Placeboeffekt“ existieren verschiedene Definitionen. Die am häufigsten zitierten Definitionen stammen von Shapiro (1964a, 1968) und Brody (1980). Diese wurden seitdem mehrfach modifiziert. In den Definitionen von Shapiro wird der Placeboeffekt als unspezifischer, psychologischer oder psychophysiologischer therapeutischer Effekt definiert, der von einem Placebo hervorgerufen wird oder als der Effekt einer spontanen Verbesserung, welche dem Placebo zugeschrieben wird (Shapiro & Shapiro, 1997). Ein Placebo selbst verfügt demzufolge über keine spezifische Aktivität hinsichtlich der zu behandelnden Zielsymptomatik. Brody und Brody (2002) kritisieren derartige Definitionen, in denen von „unspezifischen Wirkungen“ der Placebos gesprochen wird. Dasselbe Placebo kann je nach Information bzw. Kontext zu unterschiedlichen Reaktionen führen und hat folglich vielmehr eine spezifische Wirkung. Brody und Brody (2002) ergänzen die Definition des Placeboeffekts um symbolische Prozesse: „Als Placebo-Effekt bezeichnen wir eine Veränderung im Körper (beziehungsweise in der Einheit von Körper und Geist) aufgrund einer symbolischen Bedeutung, die man einem Ereignis oder einem Objekt in einem heilenden Kontext zuschreibt“. Die Autoren betonen in diesem Zusammenhang im Unterschied zu Shapiro (1968), dass Placeboeffekte auch unabhängig von der Einnahme von Substanzen auftreten, die dezidiert als Placebos bezeichnet werden. Menschen empfangen demnach im Rahmen jeder Behandlung ihrer Erkrankung Botschaften von außen, die einen Placeboeffekt hervorrufen können, wenn sie für den Betroffenen die entsprechende symbolische Bedeutung haben. Vase, Riley und Price (2002) schlagen eine ähnliche Definition vor. Demnach resultiert eine

Placeboreaktion bzw. Symptomreduktion aus der Wahrnehmung von Faktoren der therapeutischen Intervention.

Hróbjartsson (2002, vgl. in Benedetti, Maggi et al., 2003) verweist auf Schwierigkeiten bei der Definition des Placeboeffekts in den Fällen, in denen keine substanzbezogenen Placebos verabreicht werden. Moerman (2002) und Moerman und Jonas (2002) schlagen in diesem Zusammenhang den Begriff „Meaning response“ vor. Demnach sind es nicht die Placebos selbst, die den Placeboeffekt verursachen, sondern die ihnen und der gesamten Behandlung zugeschriebenen Bedeutung. Brody und Brody (2002) und Moerman verweisen darauf, dass Placeboeffekte bzw. „Meaning responses“ sowohl in der Behandlung mit Placebos als auch mit Medikamenten auftreten. Colloca, Lopiano, Lanotte und Benedetti (2004) verwenden den Begriff „psychosoziale Komponente der Behandlung“. Der Begriff „Placeboeffekt“ sollte demgegenüber nur dann gebraucht werden, wenn tatsächlich Placebos verabreicht oder vorgetäuschte Behandlungen durchgeführt werden.

2.3. Die Klinische Relevanz und das Ausmaß des Placeboeffekts

Bei einer Beurteilung der klinischen Relevanz des Placeboeffekts imponieren auf den ersten Blick verschiedene Fallgeschichten (vgl. z.B. in Brody & Brody, 2002), die mitunter von beeindruckenden Verbesserungen der Symptome oder Krankheiten nach Placebogabe berichten. Die wissenschaftliche Beschäftigung mit diesem Thema geht weit darüber hinaus. Seit Beecher's Artikel (1955) wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die die Existenz des Placeboeffekts bestätigten oder aber in Frage stellten. Kienle (1995) analysierte nochmals die 15 Studien, die Beecher's Klassiker „The Powerful Placebo“ zugrunde liegen und führt verschiedene Faktoren an (z.B. Spontanverbesserungen und Spontanschwankungen, Regressions-, Selektions- und Skalierungseffekte), durch die ihrer Meinung nach das Auftreten eines Placeboeffekts vorgetäuscht wurde. Kienle schlussfolgert: „Angesichts dieser Ergebnisse stellt sich abschließend die Frage, ob die Existenz des Placeboeffekts nicht lediglich eine medizinhistorische Illusion ist.“ (zit. nach Kienle, 1995, S.89). In zahlreichen aktuelleren Studien wurden demgegenüber unterschiedlich starke Placeboeffekte nachgewiesen. Diese auf den ersten Blick widersprüchlichen Befunde lassen sich durch die Verschiedenheit der Symptome, der Zielsetzungen bzw. Studiendesigns und der Erhebungsmethoden erklären.

2.3.1. Die Abhängigkeit vom untersuchten Symptom bzw. Merkmal

Das Ausmaß des Placeboeffekts variiert in Abhängigkeit vom untersuchten Merkmal. Gauler und Weihrauch (1997) unterscheiden zwischen subjektiven und objektivierbaren Placeboeff-

fekten: Subjektive Placeboeffekte beziehen sich auf subjektive Symptome, die nicht direkt beobachtet oder gemessen werden können (z.B. Übelkeit, Schwindel, Konzentrationsschwäche), aber auch auf Krankheiten und spezifische Symptome (v.a. Schmerzen bei verschiedenen Erkrankungen, Symptome bei gastrointestinalen oder neurologischen Erkrankungen, psychischen Störungen usw.). Die Wirksamkeitsrate von Placebos ist je nach Erkrankung, Stichprobengröße und Anzahl der Untersuchungen äußerst verschieden. Für verschiedene Schmerzen werden durchschnittlich 28.2% positive Placeboreaktionen bei kranken Personen angegeben (Netter, Classen & Feingold, 1986; vgl. in Dieterle, 2004, S.20, Tabelle 1). Unter Placebogabe lassen sich außerdem objektivierbare Effekte nachweisen (z.B. arterielle Blutdruckreduktion, Steigerung der Herzfrequenz, Veränderung der Pupillenweite, Hauttemperatur, Blutzuckerabfall bei Diabetikern, Veränderung der Bronchokonstriktion von Asthmatikern, objektiv messbare Leistungssteigerungen im Dynamometerversuch; vgl. Gauler und Weihrauch, 1997, S.33, Tabelle 2 sowie in Kirsch, 1997).

Nach Netter (1986) sind subjektive Befindlichkeitsänderungen am empfindlichsten von Placebos beeinflussbar, eine mittlere Position würden in ihrer Ansprechbarkeit auf Placebos physiologische Änderungen des autonomen Nervensystems einnehmen. Kognitive und motorische Leistungen seien dagegen weniger von Placebos beeinflussbar. Für die Gruppe der psychomotorischen Fähigkeiten beschreiben Ross und Buckalew (1983) auf Grundlage einer Metaanalyse, dass Reaktionszeit und Handkraft gegenüber Placebos als sensitiv erscheinen, während Geschwindigkeiten weniger veränderbar sind. Unter den physiologischen Variablen waren Puls, Blutdruck und Schmerzen am besten zu beeinflussen.

Verschiedene Studien zeigten generell größere Placeboeffekte bei klinischem Schmerz im Vergleich mit experimentellen Schmerzstudien (Price et al., 1999, Charron, Rainville & Marchand, 2005). Als Erklärungsmöglichkeit werden hierfür bei Patienten eine höhere Motivation bzw. ein größeres Bedürfnis nach einer effektiven Schmerzreduktion in klinischen Studien angeführt (Price, 1988; Price & Fields, 1997; Klinger, Soost, Flor & Worm, 2006). Jospe (1978) und Grevert, Albert und Goldstein (1983) berichten, dass Placeboeffekte bei experimentell erzeugten Schmerzen mit deren zunehmenden Dauer und Schwere steigen, stärkere und länger andauernde experimentelle Schmerzen könnten demnach zu einem größeren Bedürfnis nach einer Schmerzlinderung führen und größere Placeboeffekte erklären.

2.3.2. Die Abhängigkeit von der Zielsetzung der Studie

Arzneimittelprüfungen und Studien über Wirkmechanismen des Placeboeffekts geben unterschiedlich starke Placeboeffekte an. Pharmastudien haben das Ziel, die Wirkung eines Me-

dikaments bzw. einer Intervention in Abhebung vom Placeboeffekt, also „oberhalb der Placebowirkung“ (Klosterhalfen & Enck, 2005) zu erfassen. Das Ausmaß des Placebo- bzw. Medikamenteneffekts wird in der jeweiligen Gruppe aus der Differenz der Kriteriumsausprägung vor und nach der Gabe des Placebos bzw. des Medikaments errechnet. Außerdem ist bei einem derartigen Vorgehen eine unbehandelte Kontrollgruppe erforderlich, die den natürlichen Verlauf der Symptomatik mit ggf. auftretenden Spontanverbesserungen und -schwankungen sowie Regressionseffekten unabhängig von einer Intervention widerspiegelt. Die Metaanalysen von Hróbjartsson und Gøtzsche (2001, 2004) untersuchten die Ergebnisse von derartigen „dreiarmigen“ klinischen Studien. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es wenige Belege dafür gebe, dass Placebos bedeutsame klinische Effekte haben, wenn eine Placebobehandlung mit dem spontanen Verlauf der Symptomatik verglichen wird. Signifikante Placeboeffekte ließen sich allerdings in Studien mit kontinuierlichen subjektiven Kriterien, insbesondere der Schmerzbehandlung finden.

Evans (2005) beschreibt neben dem Design mit Placebogruppe und unbehandelter Kontrollgruppe ein alternatives Studiendesign, um einen Placeboeffekt nachweisen zu können. Bei ansonsten gleichen Bedingungen können demnach zwei Gruppen miteinander verglichen werden, die unterschiedliche Placeboarten oder verschiedene Dosierungen des gleichen Placebos erhalten. Außerdem werden Studien vorgeschlagen, in denen das gleiche Medikament bzw. Präparat zwei verschiedenen Gruppen in unterschiedlichen Farben etc. verabreicht wird. Unterscheiden sich beide Untersuchungsgruppen signifikant voneinander, kann dies als Beleg für einen größeren Placeboeffekt in einer der Gruppen verstanden werden.

Vase et al. (2002) führten zwei verschiedene Metaanalysen zur Placeboanalgesie durch und verglichen 23 klinische Studien, die Placebos lediglich zur Kontrolle von Medikamenteneffekten untersuchten mit 14 Studien, die sich mit Wirkmechanismen der Placeboanalgesie beschäftigten. Die Effektstärke der Placeboanalgesie war im Durchschnitt in experimentellen Untersuchungen zu den Wirkmechanismen der Placeboanalgesie ca. sechsmal höher als in klinischen Untersuchungen, in denen Placebos als Kontrollbedingung eingesetzt wurden (0.95 vs. 0.15). Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren statistisch signifikant. Als Erklärungsmöglichkeit wird von den Autoren hervorgehoben, dass sich klinische und experimentelle Studien zur Placebowirksamkeit im Untersuchungsdesign deutlich voneinander unterscheiden, v.a. entwickeln die Probanden infolge verschiedener Instruktionen unterschiedliche Erwartungen bzgl. einer Schmerzlinderung. In klinischen Pharmastudien werden die Teilnehmer darauf hingewiesen, dass sie mit 50prozentiger Wahrscheinlichkeit entweder ein Placebo oder ein Medikament erhalten. In experimentellen Untersuchungen zu den Wirkmechanismen wird demgegenüber bei den Probanden eine stärkere Erwartungshaltung

aufgebaut, indem ihnen mitgeteilt wird, dass sie ein „stark wirksames Schmerzmittel“ erhalten.

2.3.3. Die Abhängigkeit von der Erhebungsmethode

Das Ausmaß des Placeboeffekts variiert je nach Untersuchungsmethode. Janke (1986) unterscheidet zwischen Direktbefragung („Wie beurteilen Sie die Wirkung des Präparats?“) und Differenz-Werten (Differenz zwischen dem Merkmal mit Placebo minus dem Merkmal ohne Placebopräparat). Da beide Maße in der Studie von Janke unkorreliert waren, wurde geschlossen, dass diese unterschiedliche Phänomene darstellen. Bei einer Direktbefragung übernimmt der Proband die Integration des Ergebnisses (die direkte Einstufung der Veränderung bzw. der Wirkung), bei der Differenzbildung wird der Vergleich mathematisch vollzogen (Dieterle, 2004). Dieterle nennt psychologische Studien, die zeigen, dass Verfahren der Direktbefragung sensitiver, aber auch artefaktanfälliger sind. In der Studie von Janke ließ sich bei 60% der Probanden ein Placeboeffekt aufbauen, wenn deren Direkteinstufung der Präparatwirkung als Kriterium verwendet wurde. Zog man als Kriterium Differenzen eines subjektiven Befindlichkeitsmaßes heran, so ließ sich in der gleichen Stichprobe bei lediglich 33,3% der Probanden ein Placeboeffekt aufbauen, für die Differenzen objektiver Variablen (z.B. Ergebnisse in Leistungstests) waren diese deutlich niedriger. Insgesamt wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, mehrere Reaktionskriterien zur Erfassung des Placeboeffekts heranzuziehen.

2.4. Modelle zu Wirkfaktoren und Wirkmechanismen des Placeboeffekts

Zahlreiche Studien untersuchen die Wirkfaktoren bzw. -mechanismen des Placeboeffekts. Bis heute sind diese nicht vollständig geklärt, ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren und Mechanismen wird angenommen. Im Folgenden sollen zunächst einige wichtige Faktoren und psychosoziale, psychologische und biologische Erklärungsansätze skizziert werden. Danach werden die beiden in der aktuellen Forschung zentralen psychologischen Theorien ausführlicher diskutiert, die in der vorliegenden Arbeit experimentell manipuliert wurden.

2.4.1. Die Abhängigkeit von den Merkmalen der Behandlung

In der Literatur finden sich zahlreiche Faktoren, für die Zusammenhänge mit einer Placebo-reagibilität beschreiben werden. Di Blasi, Harkness, Ernst, Georgiou und Kleijnen (2001) geben eine Übersicht darüber, welche unspezifischen Faktoren bzw. Kontextfaktoren das

Ergebnis einer jeden Behandlung (Placebo oder Nicht-Placebo) beeinflussen können. Es werden folgende Faktoren benannt:

- Konkrete Merkmale der Behandlung (z.B. Farbe, Größe, Geschmack, Form, Anzahl des Präparats, Dosis, Dauer, Applikationsart, Instruktionsart, um welche Art des Präparats es sich handelt),
- Merkmale des Patienten (z.B. Erkrankung, Persönlichkeitsvariablen, Vorerfahrungen, Erwartungen, Einstellungen, Ängste, Geschlecht),
- Merkmale des Arztes bzw. Therapeuten (z. B. Status, Geschlecht, Ausbildung, Einstellungen, Erfahrungen),
- Merkmale der Arzt/Therapeut - Patient - Beziehung (z.B. Suggestion, Beruhigung),
- Merkmale des Behandlungssettings (z.B. ambulant, stationär, zu Hause, Einrichtung des Behandlungszimmers).

Netter (1986) weist ebenfalls darauf hin, dass derartige Faktoren für Placebo- und Verumwirkungen bedeutsam sind. Insgesamt schlussfolgert Netter, dass sich im jeweiligen Einzelfall zwar nachweisen lässt, welche der jeweiligen untersuchten Faktoren den Placeboeffekt in welcher Weise beeinflussten, eine einheitliche allgemeingültige Angabe über die Wirkungsweise sämtlicher Faktoren und deren Wechselwirkungen ist jedoch über alle Personenkollektive, Placeboarten und gemessene Reaktionen hinweg nicht möglich. Im Folgenden werden einige zentrale Faktoren dargestellt, die im Zusammenhang mit dem Placeboeffekt stehen.

2.4.1.1. Konkrete Merkmale des Präparats bzw. der Behandlung

Je nach Symptomatik werden unterschiedliche Merkmale des Präparats beschrieben, die den Placeboeffekt beeinflussen. Die Studien stimmen jedoch insbesondere darin überein, dass ein Placebo am wirksamsten ist, wenn es dem Verum gleicht und auf die gleiche Weise verabreicht wird (vgl. Gauler und Weihrauch, 1997). Sehr kleinen und sehr großen Tabletten wird eine bessere Wirksamkeit als Tabletten in normaler Größe zugeschrieben (Leslie, 1954). Es wird die Ansicht geteilt, dass die Wirksamkeit des Placebos je nach Applikationsform in folgender Reihenfolge abnimmt: Injektionen, Dragees, Tabletten, Zäpfchen. Außerdem gelten nach Gauler und Weihrauch Präparate mit starkem Geschmack als wirkungsvoller, bitter und unangenehm schmeckende Präparate werden als am effektivsten beurteilt. Unreine bzw. Pseudoplacebos mit Nebenwirkungen führen zu besseren Effekten (Thomas, 1982), da die Wahrnehmung von unerwünschten Wirkungen den Glauben des Patienten an die Behandlung verstärkt. Außerdem können das Auftreten von Nebenwirkungen nach Placeboeinnahme im Sinne einer Konditionierung früherer Medikamentenerfahrungen verstanden werden (Benedetti, Amanzio, Baldi, Casadio & Maggi, 1999; Meyer & Kindli, 1989; Pog-

ge & Coats, 1962; Wolf & Pinsky, 1954). Bestimmte Nebenwirkungen werden in der Lerngeschichte mit bestimmten Medikamenten assoziiert und können bei dem aktuell verschriebenen Präparat auftreten. Ein besonderer Stellenwert wird in der Literatur der Farbe des Präparats zugeschrieben (De Craen, Roos, De Vries & Kleijnen, 1996, Gauler & Weihrauch, 1997), farbige Placebos bewirkten bessere Effekte. Die Beeinflussung bestimmter Beschwerden durch die Farbe wird im Zusammenhang mit kulturellen Vorlieben und geschlechtsspezifischen Unterschieden diskutiert (Moerman, 2002). Im Schmerzbereich werden rote Placebos genannt (Gauler & Weihrauch, 1997). Moerman beschreibt Unterschiede des Placeboeffekts infolge Anzahl bzw. Dosis der verabreichten Placebos. Verschiedene Metaanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass eine größere Anzahl von Placebos bessere Effekte zur Folge hat (Moerman, 2000; De Craen et al., 1999). Laska und Sunshine (1973) führten eine klinische Studie durch, in der zuerst ein Analgetikum in unterschiedlichen Dosierungen oder aber ein Placebo verabreicht wurde, im Anschluss daran wurde allen Patienten ein Placebo verabreicht. Sie zeigten eine dosisabhängige Beziehung zwischen der Dosis des zuerst verabreichten Analgetikums und dem Placeboeffekt des nachfolgend verabreichten Placebos. Placebos sind in ihren Wirkungseigenschaften mit den pharmakologischen Eigenschaften des jeweiligen Arzneimittels vergleichbar (z.B. zeit- und dosisabhängige Wirkung, Auftreten von Nebenwirkungen, Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung, Entzugserscheinungen; vgl. Gauler & Weihrauch, 1997).

2.4.1.2. Personen- bzw. Patientenmerkmale

Es ist bisher nicht gelungen, bestimmte Persönlichkeitstypen (sog. Placebo-Responder bzw. Reaktortypen) oder allgemeingültige Merkmale zu identifizieren, durch die sich eine Placebo-reagibilität vorhersagen lässt. Netter (1986) beschreibt Wechselwirkungseffekte der Persönlichkeit mit Attributen des Präparats, situativen Faktoren, der Art der Placeboreaktion und der Erhebungstechnik. Nach Janke (1986) ist Placeboreaktivität weder ein generalisiertes Merkmal, das unabhängig von der sozialen, kognitiven und motivationalen Situation ist, noch ein spezifisches zeit- und situationslabiles Merkmal. Neben langfristigen Merkmalen (z.B. Gebrauchshäufigkeit bestimmter Medikamente, Vitamine und Genussmittel) werden von Janke die Bedeutung aktueller Befindlichkeiten sowie spezifische präparatsbezogene Einstellungen, Erwartungen und Befürchtungen als Prädiktoren hervorgehoben. Die Placeboreaktivität wird nicht als eigenschaftstheoretisch fassbares Personenmerkmal, sondern vielmehr als komplexes Verhaltensmerkmal verstanden. Nach Gravenstein (1957) sei die Placeboreaktion normalverteilt, d.h. wenige Personen reagieren in gleicher Weise niemals oder immer auf Placebos. Verschiedene Autoren betonen, dass in jedem Menschen Placeboeffekte auslösbar seien, und zwar eher als Funktion des jeweiligen Kontexts und der Situation als

in Abhängigkeit von Persönlichkeitseigenschaften (vgl. in Guess, Kleinman, Kusek und Engel, 2002; Brody & Brody, 2002). Trotz der insgesamt inkonsistenten Befunde werden wiederholt Zusammenhänge mit Merkmalen wie Ängstlichkeit, Neurotizismus, Extraversion und Akquieszenz beschrieben. Eine aktuelle Studie berichtet von Zusammenhängen einer erhöhten Placeboreaktivität mit einem herabgesetzten psychischen habituellen und aktuellen Allgemeinbefinden, einer erhöhten habituellen Ängstlichkeit und einem größerem Medikamentenkonsum (Dieterle, 2004).

2.4.1.3. Merkmale der Behandler und der therapeutischen Beziehung

Das Wirken von Therapeutenvariablen bei Ausbildung des Placeboeffekts wird mit den Begriffen „Droge Arzt“ (Gauler & Weihrauch, 1997) oder „Iatroplacebogenese“ beschrieben (Shapiro, 1964b). Neben dem Auftreten des Arztes im weißen Kittel werden ihre Einstellungen zum Präparat, ihr Vorwissen und ihre Persönlichkeit genannt (Netter, 1986). Das Auftreten des Arztes bzw. Therapeuten und die Information bei Verordnung des Placebos spielen eine wichtige Rolle. In einer systematischen Analyse von 25 Studien zeigte sich, dass Ärzte, die in herzlicher, freundlicher und beruhigender Weise mit den Patienten umgehen und ihnen Hoffnung und Sicherheit vermitteln, positivere Effekte erreichen (Di Blasi et al., 2001). Nach Thomas (1987) bewirken Sicherheit vermittelnde Ärzte nach zwei Wochen signifikant stärkere Symptomverbesserungen als Ärzte, die keine Sicherheit vermittelten und zwar unabhängig davon, ob sie den Patienten ein Rezept (Placebo) ausstellten oder nicht. Der entscheidende Faktor war hierbei die Vermittlung von Sicherheit durch eine Diagnose. Pollo et al. (2001) untersuchten die Auswirkungen der Information über eine an drei Tagen verabreichte Placeboinfusion auf die Anzahl der während dieser drei Tage zusätzlich geforderten Schmerzmittel bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. Die erste Gruppe erhielt keine Information über die Infusion, der zweiten Gruppe wurde mitgeteilt, dass es sich bei der Infusion um ein starkes Schmerzmittel oder ein Placebo handle (klassisches doppelt verblindetes Design, unsichere Information), die Patienten der dritten Gruppe wurden getäuscht („Die Infusion enthält ein starkes Schmerzmittel“, sichere Information). Die Patienten mit unsicheren Informationen nahmen innerhalb der drei Tage im Vergleich mit der Gruppe ohne Information 20.8% weniger Schmerzmittel ein, die Patienten mit der sicheren Information 33.8% weniger Schmerzmittel, obwohl der Verlauf der Schmerzen in allen drei Gruppen gleich war. Infolge unterschiedlicher Informationen über eine Infusion konnte somit mit verschiedenen Schmerzmittel-Dosierungen der gleiche analgetische Effekt erzielt werden. Diese Ergebnisse entsprechen den bereits beschriebenen geringer ausgeprägten Placeboeffekten in klinischen doppelt verblindeten Pharmastudien im Vergleich mit Untersuchungen zu den Wirkmechanismen des Placeboeffekts.

2.4.1.4. Merkmale des Behandlungskontexts

Eine Metaanalyse veranschaulicht den Einfluss des Behandlungssettings auf den Therapieerfolg (De Craen, Tijssen, De Gans & Kleijnen, 2000). Migränepatienten, denen ein Medikament (Pille oder Injektion) im Hospital verabreicht wurde, hatten signifikant bessere Effekte als diejenigen, die es zu Hause erhielten. Benedetti (2002) fasst das klassische Placebokonzept (Patienten fühlen sich besser, nachdem sie eine inaktive Substanz erhalten haben) als zu restriktiv auf und beschreibt in einem Überblicksartikel in Übereinstimmung mit Brody und Brody (2002) sowie Di Blasi et al. (2001) den Placeboeffekt als Kontexteffekt. Placeboeffekte treten demnach auch dann auf, wenn keinerlei inaktive Substanz verabreicht worden ist. Er erläutert zahlreiche klinische und experimentelle Studien, die den Einfluss des Kontexts auf den Patienten untersuchen. Neben verbalen Faktoren nennt er außerdem visuelle, auditorische, olfaktorische und taktile Kontextfaktoren.

Nach Benedetti, Maggi et al. (2003) setzt sich jede Behandlung aus zwei Komponenten zusammen: aus den spezifischen Effekten der Behandlung und aus dem Wissen, dass eine Behandlung erfolgt. Dieses Wissen beinhaltet den Kontext- bzw. Placeboeffekt der Behandlung. Wie bereits dargestellt wurde, werden in Studien zur Untersuchung des Placeboeffekts üblicherweise die spezifischen Effekte der Therapie durch die Anwendung einer Scheinbehandlung (z.B. Gabe eines Placebos) eliminiert. Es existieren jedoch seit den 80er Jahren Studien (Levine, Gordon, Smith & Fields, 1981; Levine & Gordon, 1984; Amanzio, Pollo, Maggi & Benedetti, 2001; Benedetti, Maggi et al., 2003; Colloca, Lopiano, Lanotte und Benedetti, 2004), die diesen Ansatz umkehren, indem in den Untersuchungsgruppen die spezifischen Effekte (z.B. Gabe des Medikaments) konstant gehalten werden, aber das Wissen über die Behandlung experimentell manipuliert wird. Dies ist insbesondere im Schmerzbereich durch computergesteuerte Schmerzmittelinfusionen realisierbar, die ohne das Wissen der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt durchgeführt werden. Die Placebokomponente einer Behandlung soll dadurch eliminiert werden, während die spezifischen Effekte der Behandlung (spezifische Medikamentenwirkung) aufrechterhalten bleiben. Dies soll eine Untersuchung des Placeboeffekts ohne Placebogruppen ermöglichen (Price, 2001). Die Differenz zwischen der offenen und der verborgenen Behandlung bildet die Placebokomponente ab. Es zeigte sich übereinstimmend in verschiedenen Studien, dass verborgene Infusionen von Schmerzmitteln weniger effektiv sind. Die Behandlung ist effektiver, wenn die Patienten wissen, wann diese durchgeführt wird und über Gründe und zu erwartende Ergebnisse informiert werden. Allerdings lässt sich durch derartige Studien nicht identifizieren, welche der Faktoren (Wahrnehmung der Behandlung, Anwesenheit der behandelnden Person, Erwartung des Erfolgs) am bedeutsamsten sind, außerdem lassen die Studien keine Schlussfolge-

rungen auf die oben dargestellten konkrete Merkmale der behandelnden Person und der therapeutischen Beziehung zu. Unterschiede zwischen offenen und verborgenen Behandlungen ließen sich neben der medikamentösen Behandlung von Schmerzen auch für andere subjektive Symptome (Ängste) und für objektive Variablen nachweisen (Herzrate, motorische Leistungen; Benedetti, Maggi et al., 2003).

Interessanterweise ist das Wissen der Patienten über die Behandlung nur von Vorteil, wenn man ihnen mitteilt, wann die Therapie durchgeführt wird. Teilt man ihnen demgegenüber mit, wann eine Behandlung unterbrochen wird, so verschlechtern sich die Symptome stärker als in der Gruppe, die das nicht weiß. Die Erwartung, dass eine Therapie unterbrochen wird und sich die Symptome verschlechtern, wirkt Effekten entgegen, die üblicherweise noch nach einer Behandlung anhalten. Dieses Phänomen wird in der Literatur als Noceboeffekt beschrieben (Kissel & Barrucand, 1974; Hahn, 1997; Benedetti & Amanzio, 1997; Flaten, Simonsen, Olsen, 1999; Barsky, Saintfort, Rogers & Borus, 2002; Benedetti, 2002; Vase, Robinson, Verne & Price, 2003; Benedetti, Pollo et al., 2003). Negative und ängstliche Einstellungen und Erwartungen führen zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes bzw. der Beschwerden.

2.4.2. Psychologische und biologische Wirkmechanismen

Es wurden oben Faktoren beschrieben, die die Ausprägung des Placeboeffekts beeinflussen. Dadurch ist noch nicht erklärt, wodurch, d.h. aufgrund welcher Mechanismen ein Placeboeffekt auftritt bzw. aufgebaut werden kann. Es existieren hierfür unterschiedliche psychologische Modelle, zunehmend werden Zusammenhänge mit biologischen Befunden hergestellt, insbesondere der Neurophysiologie und -anatomie. Das am stärksten untersuchte Phänomen ist hierbei die Placeboanalgesie bzw. Placebohypoaalgesie.

2.4.2.1. Psychologische Wirkmechanismen der Placeboanalgesie

In älteren Modellen werden Placeboeffekt bzw. Placeboanalgesie durch das Wirken eines einzelnen psychologischen Mechanismus beschrieben bzw. es wird der jeweilige Mechanismus als vorrangig herausgestellt. Dazu gehören Angstreduktion (Evans, 1985), Erwartung (Kirsch, 1978, 1985, 1990; Montgomery und Kirsch, 1997), Hoffnung (Frank, 1965), Glaube (Plotkin, 1985), Wunsch bzw. erlebte Notwendigkeit einer Schmerzlinderung im Zusammenhang mit der Erwartung (Price und Fields, 1997) sowie Klassische Konditionierung (Wickramasekera, 1980, 1985; Voudouris, Peck & Coleman, 1985, 1989). Brody und Brody (2002) ergänzen Erwartungs- und Konditionierungsmodell durch die Bedeutung (vgl. Abschnitt 2.2.).

Die Erklärung der Placeboanalgesie anhand dieser einzelnen psychologischen Mechanismen erfasst jeweils nur einen Teilaspekt, die Theorien überschneiden sich erheblich. In jüngerer Zeit werden aufgrund experimenteller Befunde Zusammenhänge zwischen diesen Mechanismen beschrieben. Price et al. (1999) zeigten Zusammenhänge der Placeboanalgesie zu zuvor experimentell erfolgten Konditionierungsprozessen und zur erwarteten Schmerzreduktion, es fanden sich in dieser Studie jedoch keine Zusammenhänge zur Stärke der von den Probanden gewünschten Schmerzlinderung. Als Erklärung für diese fehlenden Zusammenhänge wird diskutiert, dass der Wunsch nach einer Schmerzlinderung bei experimentell an gesunden Probanden verabreichten kurzen Schmerzreizen im Vergleich mit klinischen Schmerzen geringer ist. Vase et al. (2003) fanden in einer klinischen Stichprobe (Patienten mit Reizdarmsyndrom) Zusammenhänge der Placeboanalgesie mit der Erwartung und dem Wunsch nach einer Schmerzlinderung. Diese Zusammenhänge zeigten sich bei klinisch relevanten, visceralen rektalen Schmerzen. Bei am Fuß verabreichten Hitzeschmerzen waren diese Zusammenhänge deutlich geringer ausgeprägt und statistisch nicht signifikant. De Pascalis, Chiaradia und Carotenuto (2002) zeigten in ihrer experimentellen Studie (gesunde Probanden, elektrische Schmerzreize) den stärksten Placeboeffekt in der Gruppe mit der höchsten Suggestibilität und der größten erwarteten Schmerzreduktion. Vertreter von Angsttheorien schlagen vor, dass die Placeboanalgesie infolge einer Angstreduktion auftritt, die aus der Anwendung des Placebos und der dadurch erwarteten Schmerzreduktion resultiert. Die beschriebene Erklärung von größeren Placeboeffekten bei klinischen Schmerzen bzw. bei Patienten im Vergleich mit experimentellen Schmerzen bzw. gesunden Probanden kann somit um die Angsttheorie erweitert werden. Wenn Patienten aufgrund ihres Leidensdrucks eine stärkere Erwartung und Hoffnung haben, dass deren Schmerzen durch eine Behandlung reduziert werden können, so verringert sich deren Angst, sobald die Behandlung durchgeführt wird. Price (1988) schlussfolgert, dass diese Angstreduktion lediglich die Unannehmlichkeit bzw. affektive Komponente des Schmerzes reduziert. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass sich durch Placebos ebenfalls die sensorischen Aspekte des Schmerzes beeinflussen lassen (Levine, Gordon & Fields, 1978; Grevert & Goldstein, 1985). Nach Kuschinsky (1975, vgl. in Gauler & Weihrauch, 1997, S.16) wird durch subjektiv stark empfundene Hilflosigkeit die Reaktionsfähigkeit auf Placebos erhöht. Besonders empfänglich seien demnach psychomotorisch Kranke mit begleitenden Angst- und Depressionen aufgrund ihrer Verunsicherung, ihres fehlenden Selbstvertrauens und des Verlusts ihrer Entscheidungsfähigkeit. Stärkere Placeboeffekte bei Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden können jedoch ebenfalls aufgrund der Vorerfahrungen der Patienten mit Medikamenten und das Wirken von klassischen Konditionierungs- und Erwartungsprozessen erklärt werden. In einer aktuellen Studie mit chronischen Rückenschmerzpatienten (Wasan, Kaptchuk, Davar & Jamison, 2006) wird eine stärkere Placeboanalgesie bei Patienten berichtet, bei denen außer-

dem moderate bzw. stark ausgeprägte psychiatrische Symptome vorlagen (Depression, Angst, Neurotizismus). Bei diesen Patienten ließ sich das Ausmaß der Placeboanalgesie durch die von ihnen erwartete Schmerzlinderung vorhersagen.

2.4.2.2. Erwartungstheorie und Klassische Konditionierung

In der aktuellen Literatur werden im Wesentlichen zwei Erklärungsansätze psychologischer Wirkmechanismen des Placeboeffekts diskutiert: die Theorie der Klassischen Konditionierung und Erwartungstheorien. Nach der Theorie der Erwartung produziert ein Placebo einen Effekt, weil die Person erwartet, dass sich die Beschwerden verbessern werden. Der Placeboeffekt resultiert aus dieser bewusst zugänglichen spezifischen Erwartung hinsichtlich eines Präparats, die sich bspw. infolge der darüber erhaltenen Information ausbildet. Placeboeffekte sind demnach Erwartungseffekte (z.B. Kirsch, 1978; Montgomery & Kirsch, 1997). Die Theorie der Klassischen Konditionierung nach Pavlov (1927) wurde insbesondere von Wickramasekera (1980, 1985), Ader (1988, 1997) und Voudouris, Peck und Coleman (1989, 1990) auf den Placeboeffekt übertragen. Demnach führt die wiederholte Assoziation eines unkonditionierten Stimulus bzw. Reizes (aktiver pharmakologischer Wirkstoff des Präparats) mit einem neutralen Stimulus (z.B. Aussehen und Geschmack des Präparats, in einer breiteren Dimension betrachtet die gesamte Behandlungsprozedur mit Krankenhaus, Arzt, Therapeut und den entsprechenden medizinischen Apparaten und Utensilien) zu der sogenannten konditionierten Reaktion, die der ursprünglichen Reaktion auf den pharmakologischen Wirkstoff sehr ähnlich ist. Nach einer in der Krankengeschichte des Patienten erfolgten wiederholten zeitlichen Kopplung des ursprünglich neutralen Stimulus mit dem unkonditionierten Stimulus wird demnach der ehemals neutrale, wirkstofffreie Stimulus (Placebo) zu einem konditionierten Stimulus und löst in der Folge die konditionierte Reaktion (z.B. den Placeboeffekt, die Schmerzreduktion) aus. Diese beiden Erklärungsmodelle wurden lange als konkurrierende Theorien angesehen. Nach Voudouris et al. (1985, 1989, 1990) ist der Konditionierungsansatz den Erwartungstheorien überlegen, um Placeboeffekte beim Menschen zu erklären. Demgegenüber argumentiert Kirsch (1997), dass im Vergleich mit Erwartungstheorien das traditionelle Konditionierungsmodell nicht ausreicht, das große Spektrum der Placebophänomene zu erklären. Es wird zunehmend angezweifelt, ob sich beide Theorien tatsächlich ausschließen, vielmehr werden Zusammenhänge und Überschneidungen zwischen beiden Theorien zur Erklärung des Placeboeffekts deutlich (vgl. in Amanzio & Benedetti, 1999; Price et al., 1999; Benedetti, Pollo et al., 2003; Stewart-Williams & Podd, 2004). Die beiden Theorien unterscheiden sich hauptsächlich darin, welchen Erklärungsansatz sie in den Vordergrund stellen: das Konditionierungsmodell betont die Rolle von Lernen durch direkte Erfahrung, das Erwartungsmodell stützt sich stärker auf die verbal vermittelte Erwar-

tung. In den bisherigen Ausführungen wurde bereits dargestellt, dass eine Erwartung nicht nur durch die dem Patienten gegebene Information über ein Präparat zustande kommt, sondern von verschiedenen Kontextfaktoren und Lernerfahrungen des Patienten in seiner bisherigen Lebens- bzw. Krankengeschichte beeinflusst wird. Lernerfahrungen und Erwartungen sind für die Ausbildung des Placeboeffekts von Bedeutung.

Mittlerweile wurde das traditionelle Stimulus-Substitutions-Modell der Klassischen Konditionierung um eine kognitive Perspektive erweitert. Demnach werden durch eine erfolgte Konditionierung von den Personen entsprechend des für sie verfügbaren Informationsgehalts (Rescorla, 1988) Placebo-Reaktionserwartungen gebildet, die im Weiteren wiederum die entsprechende Placeboreaktion auslösen (Kirsch, 1985, 1990, 2004; Kirsch, Lynn, Vigorito & Miller, 2004). Derartige Reaktionserwartungen („response expectancies“) seien Antizipationen eigener automatischer Reaktionen und führen nach Kirsch (1997) bei subjektiven Variablen (wie Depression, Angst, Schmerz) direkt zu der entsprechenden Reaktion, durch Veränderung der Wahrnehmung verändere sich das Wahrgenommene. Reaktionserwartungen verstärken sich demnach durch die entstandene Reaktion selbst und bedürfen nach Kirsch keiner weiteren Verstärkung durch einen unkonditionierten Stimulus. Für objektiv messbare Placeboeffekte werden von Kirsch den Placeboeffekt vermittelnde Variablen bzw. Mediatoren angenommen, aber nicht explizit untersucht. Erwartungen lassen sich nach der Erwartungstheorie auch unabhängig von Konditionierungen aufbauen, z.B. stellvertretend durch Lesen, Hören oder Gespräche, durch Beobachten des Verhaltens anderer und andere verbale Prozesse. Laut Bandura (1977) bilden sich allerdings stärkere Erwartungen durch die gemachte Erfahrung als durch verbale Informationen und Überzeugungen aus. Ein Placeboeffekt hängt nach Kirsch (1997) von der Stärke der Erwartungen ab und nicht davon, auf welchem Wege diese Erwartungen gebildet wurden. Anstatt die Theorien als konkurrierend anzusehen, erscheint es folglich sinnvoller zu untersuchen, inwieweit sich durch eine systematische experimentelle Kombination der beiden Modelle der Placeboeffekt steigern lässt.

Eine Metaanalyse von Studien, die die Wirkmechanismen der Placeboanalgesie untersuchten (Vase et al., 2002), kam zu dem Ergebnis, dass die Placeboanalgesie am größten ist, wenn die Erwartungsmanipulation (z.B. Suggestion einer Schmerzlinderung) mit einer Konditionierungsprozedur gekoppelt wurde. Vase et al. berichten für diese 3 Studien im Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine durchschnittliche Effektstärke von 1.45. Die durchschnittliche Effektstärke der 14 Studien, die die Erwartungsmanipulation mit einer Kontrollgruppe verglichen betrug 0.85. Für die Konditionierungsmanipulation vs. Kontrollgruppe lag lediglich eine Studie (Amanzio & Benedetti, 1999) mit einer Effektstärke von 0.83 vor.

Benedetti, Pollo et al. (2003) unterscheiden anhand der Ergebnisse von experimentellen Studien zwischen dem Placeboeffekt bei bewussten und bei unbewussten Prozessen. Konditionierung spiele demnach für den Aufbau des Placeboeffekts bei unbewussten physiologischen Funktionen (wie die Ausschüttung bestimmter Hormone) eine entscheidende Rolle. Diese Prozesse seien durch Erwartungsmanipulationen nicht beeinflussbar. Placeboeffekte bei bewussten Prozessen (wie die Toleranz experimenteller Schmerzen bei gesunden Probanden, motorische Leistungen von Parkinsonpatienten) wurden demgegenüber immer durch die Erwartung vermittelt. Dies gilt auch dann, wenn zusätzlich eine Konditionierungsprozedur durchgeführt wurde. Durch Konditionierungen kommt es zur Beeinflussung der Erwartungen und dadurch zum Aufbau von Placeboeffekten bei Schmerzen und motorischen Leistungen. Eine Placeboanalgesie ließ sich verstärken, wenn zusätzlich zur Manipulation der Erwartung („Sie erhalten ein Schmerzmittel“) an den beiden Vortagen Konditionierungen mit einem Schmerzmittel durchgeführt wurden. Derartige Konditionierungen waren jedoch ineffektiv, wenn danach eine Schmerzzunahme (Nocebobedingung) durch das Placebo suggeriert wurde. Die Erwartungsmanipulation hatte dann den entscheidenden Einfluss auf die Placeboanalgesie. Diese Ergebnisse werden im Modell von Stewart-Williams und Podd (2004) aufgegriffen. Die Autoren betrachten die Theorie der Erwartung und der Klassischen Konditionierung nicht als einander ausschließende Erklärungsmodelle des Placeboeffekts. Nach einer ausführlichen Analyse der aktuellen Literatur unterscheiden sie zwischen Faktoren, die den Placeboeffekt verursachen und solchen, die diesen vermitteln. Als Ursprünge des Lernens werden Klassische Konditionierung und die verbale Information (z.B. über die Wirksamkeit eines Präparats) bzw. Beobachtungslernen beschrieben. Sind die Ursprünge des Lernens die verbale Information, so sind Placeboeffekte immer durch die bewusst zugängliche Erwartung vermittelt. Demgegenüber können sich Placeboeffekte auf Grundlage der Klassischen Konditionierung sowohl über die bewusste Vermittlung, aber ebenso unabhängig vom Bewusstsein ausbilden.

2.4.2.3. Zusammenhänge der Theorien mit klinischen Befunden

Ein interessantes Ergebnis im Zusammenhang mit der Erwartungs- und Konditionierungstheorie ist die von verschiedenen Autoren beschriebene Beeinflussung des Placeboeffekts durch die Reihenfolge von Placebo- und Medikamentengabe (vgl. Voudouris et al., 1990). Personen, denen ohne Vorerfahrungen mit entsprechenden Medikamenten zuerst Placebos verabreicht werden, reagieren auf die verbal vermittelte Erwartung. Erhalten die Personen aber die Placebos erst an zweiter Stelle nach Medikamenten, so werden sie durch die Erwartung und durch Konditionierungen beeinflusst. Es macht demzufolge einen Unterschied, ob Personen vor oder nach Verabreichung eines Schmerzmittels Placebos erhalten. Derartige

Reihenfolgeeffekte ließen sich in verschiedenen Studien nachweisen. Wurde den Patienten zuerst ein Medikament und danach ein Placebo verabreicht, so zeigte sich im Vergleich mit einer Gruppe mit der Reihenfolge Placebo-Placebo ein deutlicherer Placeboeffekt (Laska & Sunshine, 1973). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine Untersuchung chronischer Schmerzpatienten, die entweder zuerst Morphine oder Placebos erhielten (Moulin et al., 1996). Erhielten sie zuerst Morphine und dann Placebos, zeigten sie einen deutlichen Placeboeffekt. Patienten, denen demgegenüber zuerst Placebos verabreicht wurden, zeigten nachfolgend weder nach Gabe von Placebos noch nach Morphingabe eine Analgesie. Die Ergebnisse beider Studien sind mit einer lerntheoretischen Interpretation des Placeboeffekts vereinbar, insbesondere der Klassischen Konditionierung. Es lassen sich außerdem kognitive Faktoren nicht ausschließen, da die aufgrund der Vorerfahrungen antizipierte Schmerzreduktion ebenfalls das Ausmaß des Placeboeffekts beeinflusst (vgl. in Kirsch, 1997). Demnach scheint die Analgesie davon abhängig zu sein, wie das Placebo wahrgenommen wurde und welche Erwartungen die Patienten ausbildeten (vgl. in Vase et al., 2002). Dies entspricht den in Studien gefundenen Zusammenhängen zwischen dem erwarteten Schmerzlevel und dem Placeboeffekt (Montgomery & Kirsch, 1997; Price et al., 1999; Price, 2001). Die nach Placeboeinnahme erwartete Schmerzlinderung wird folglich einerseits durch gemachte Vorerfahrungen und andererseits durch die über das Präparat gegebenen Informationen beeinflusst. Placebos haben einen stärkeren Effekt, wenn sie effektiven Therapien folgen (Ader, 1997; Amanzio & Benedetti, 1999). Derartige Zusammenhänge werden in der Literatur auch mit dem Begriff der „Präkonditionierung“ beschrieben (vgl. Benedetti, Pollo et al., 2003).

2.4.2.4. Experimentelle Untersuchungen zu Erwartungstheorie und Klassischer Konditionierung

Die experimentellen Studien zur Erwartung und Konditionierung unterscheiden sich u.a. in der Art der Versuchspersonen (gesunde Probanden, Patienten), in den untersuchten Variablen (experimentell erzeugte Schmerzen, klinisch bestehende Schmerzen), in der Art der suggerierten Wirkung (lokale oder zentrale Wirksamkeit) und in der Konditionierungsprozedur (Konditionierung durch Reduktion der experimentell verursachten Schmerzen unter Placebogabe oder Konditionierung mit Medikamenten). Im Folgenden werden Ergebnisse von Studien zur Placeboanalgesie dargestellt, die für das experimentelle Design der vorliegenden Arbeit von Bedeutung sind.

Bereits in den 80er Jahren führte hierzu eine australische Arbeitsgruppe (Voudouris et al., 1985, 1989, 1990) verschiedene kontrollierte, experimentelle Studien mit gesunden Versuchspersonen durch. In allen drei Studien verwendeten die Autoren als Placebo eine wirk-

stofffreie Creme. In den beiden erstgenannten Studien wurde untersucht, inwieweit sich jeweils nach Durchlaufen einer Konditionierungsbedingung und nachfolgender erneuter Anwendung der Creme eine Placeboanalgesie aufbauen lässt. Um den Effekt zu ermitteln, wurden bei den Probanden in einem standardisierten Vorgehen auf der Hautoberfläche elektrische Schmerzreize appliziert und die Einschätzung der Schmerzreize ohne Anwendung einer Creme mit der Einschätzung der Schmerzreize gleicher Intensität nach Auftragen der als schmerzlindernd deklarierten Creme verglichen. Im Rahmen der zuvor erfolgten experimentellen Manipulation (der Konditionierungsbedingung) wurde ohne Wissen der Probanden die Intensität der Schmerzreize verringert oder erhöht. Dadurch sollte im Sinne der klassischen Konditionierung eine zeitliche Kopplung von Creme und Reduktion bzw. Verstärkung des Schmerzerlebens erreicht werden. Diese beiden Studien ergaben, dass sich nach Durchlaufen der Konditionierungsbedingung Reaktionen in positive Richtung (Reduktion des Schmerzerlebens der Probanden nach erneutem Auftragen der Creme), aber auch in negativer Richtung (Verstärkung des Schmerzerlebens) aufbauen ließen. Da in diesen beiden Studien alle Versuchspersonen zu Beginn die Information erhielten, dass es sich um eine schmerzlindernde Creme handeln würde, schlussfolgerten die Autoren, dass sich Placeboeffekte klassisch konditionieren lassen und dass die durch klassische Konditionierung aufgebauten Effekte die Effekte der verbalen Erwartung übertreffen. Kritisch soll bereits an dieser Stelle angemerkt werden, dass die tatsächliche Erwartung der Versuchspersonen nach Durchlaufen der jeweiligen Konditionierungsbedingung nicht erfragt wurde.

Die weitere Studie von Voudouris et al. (1990) hatte zum Ziel, den relativen Beitrag der verbal aufgebauten Erwartung und der Konditionierung bei Ausbildung der Placeboanalgesie zu untersuchen. Auch in dieser Studie wurden schmerzhafte elektrische Stromreize auf der Hautoberfläche verabreicht und als Placebo eine wirkstofffreie Creme angewendet. Zu Beginn wurde die Gesamtstichprobe in zwei Untergruppen aufgeteilt: der einen Gruppe wurde wie in den beiden o.g. Studien mitgeteilt, dass sie eine stark analgetisch wirkende Salbe erhalten werde, die andere Gruppe erhielt jedoch die Information, dass es sich um eine neutrale Creme (Placebo) handle, die keine Wirkung auf die Schmerzen habe. Die Probanden erhielten daraufhin ohne und mit Anwendung der Creme Schmerzreize gleicher Intensität. Dadurch konnte in beiden Gruppen der Effekt der Erwartungsmanipulation auf die Schmerzwahrnehmung miteinander verglichen werden. In der darauf folgenden Konditionierungsbedingung erfolgte wiederum bei der Hälfte jeder Gruppe eine Konditionierung durch Halbierung der Intensitäten der Schmerzreize nach Auftragen der Creme. Die andere Hälfte jeder Gruppe erhielt Schmerzreize mit der ursprünglichen Intensität. Es ergaben sich insgesamt 4 Untersuchungsgruppen. Am Ende der Untersuchungsreihe wurden wie zu Beginn Schmerzreize ohne Creme und unter Anwendung der Creme verabreicht. Es zeigte sich, dass beide

Konditionierungsgruppen am letzten Untersuchungstag unter Anwendung der Creme geringere Schmerzen angaben. Zwischen beiden Gruppen wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede gefunden, es machte also keinen Unterschied, welche Erwartungsmanipulation die Versuchspersonen am ersten Tag erhielten (schmerzlindernde Salbe oder Placebo-Creme). In der „reinen“ Erwartungsgruppe (schmerzlindernde Salbe, keine Konditionierung) und der Kontrollgruppe (Placebo-Creme, keine Konditionierung) zeigte sich demgegenüber kein Placeboeffekt. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse dahingehend, dass sich Placeboeffekte stärker durch die direkte Erfahrung der Konditionierung als durch die Manipulation der Erwartung aufbauen lassen. Eine derartige klare Trennung von Erwartung und Konditionierung ist jedoch anhand dieser Ergebnisse nicht möglich, da auch hier die Erwartungen nach der Konditionierungsmanipulation nicht nochmals erfragt wurden. Das Ergebnis lässt sich folglich dahingehend interpretieren, dass die tatsächliche Erfahrung einen stärkeren Placeboeffekt hervorrief, als die den Probanden zu Beginn gegebene Information.

De Jong, van Baast, Arntz und Merkelbach (1996) führten eine Studie mit einem vergleichbaren Untersuchungsdesign durch und replizierten das Ergebnis, dass die Konditionierungsprozedur die Placeboanalgesie entscheidend beeinflusst. Auch in dieser Studie erlebte die Gruppe mit der „reinen“ Erwartungsmanipulation (ohne Konditionierungen) keine Placeboanalgesie. Sie verbesserten das Design, indem sie die Erwartungen vor und nach der Konditionierungsprozedur erfragten. Außerdem erweiterten sie das Design um eine weitere Versuchsgruppe, der vorher mitgeteilt wurde, dass die Schmerzreize in der Konditionierungsprozedur erniedrigt werden (informierte Gruppe). In allen Gruppen waren die von den Probanden geäußerte erwartete Analgesie und die berichtete Analgesie miteinander korreliert. In der informierten Gruppe konnte keine Placeboanalgesie aufgebaut werden. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass der Placeboeffekt durch die bewusste Erwartung vermittelt wurde.

Montgomery und Kirsch (1997) untermauern diese Befunde. Sie führten eine Studie mit gesunden Probanden unter Anwendung einer Placebo-Creme durch, der eine lokalanästhetische Wirkung zugesprochen wurde. Auch hier wurde die Intensität der Stromreize in der Konditionierungsbedingung verringert, nachdem die Creme auf die Haut aufgetragen wurde. Montgomery und Kirsch bildeten zwei Konditionierungsgruppen: eine Gruppe wusste nicht, dass die Intensität der Stromreize verringert wurde (vgl. Voudouris et al., 1985, 1989, 1990). Die andere Gruppe erhielt die Information, dass nach Auftragen der Creme die Intensität der Stromreize reduziert wird (vgl. De Jong et al., 1996). Wenn die Versuchspersonen von der experimentellen Reduktion der Schmerzreize unter der Creme wussten, kam es zu einer deutlichen Reduktion des Placeboeffekts. Die in der informierten Gruppe durchgeführte Kopplung von Creme und Schmerzreduktion (Stimulus-Substitutions-Hypothese) reichte

nicht aus, einen Placeboeffekt aufzubauen. Um einen Placeboeffekt auszubilden war es notwendig, dass die Probanden die wahrgenommene Schmerzreduktion auf die Wirkung der Creme zurückführten (wie die nicht-informierte Gruppe) und dadurch eine entsprechende Erwartung ausbildeten. Montgomery und Kirsch erfassten die Erwartung der Versuchspersonen nach der Konditionierungsbedingung: die erwartete Schmerzreduktion war genau wie der Placeboeffekt in der nicht-informierten Gruppe am größten. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse dieses Experiments im Sinne des Erwartungsmodells. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Price et al. (1999). Sie zeigten in einer Studie mit gesunden Probanden Zusammenhänge der Placeboanalgesie zu zuvor experimentell erfolgten Konditionierungsprozessen, während derer Hitzeschmerzreize nach Auftragen einer Placebocreme für die Probanden unwissentlich verringert wurden. All diese Effekte standen jedoch im Zusammenhang mit der nach der Konditionierungsprozedur geäußerten erwarteten Schmerzreduktion. Erwartung und Konditionierung lassen sich folglich nicht losgelöst voneinander betrachten.

Klinger et al. (2006) untersuchten Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen, denen experimentelle, elektrische Schmerzreize verabreicht wurden. Als Placebo wurde ebenfalls eine wirkstofffreie Creme verwendet. Der Versuchsaufbau wurde entsprechend dem Vorgehen von Voudouris et al. (1990) durchgeführt (siehe oben). Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass sich sowohl durch die Erwartungsmanipulation, aber auch durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung) ein Placeboeffekt aufbauen lässt. Allein durch die Information „Die Creme wirkt schmerzlindernd“ ließ sich im Vergleich mit der als neutral deklarierten Creme anfangs ein signifikanter Placeboeffekt aufbauen. Wurde die Gruppe mit der Information „Die Creme ist neutral“ im Anschluss daran konditioniert, kam es auch in dieser Gruppe zur Ausbildung eines Placeboeffekts. Es zeigten sich im zeitlichen Verlauf Unterschiede zwischen den Patienten mit Hauterkrankung und der gesunden Kontrollgruppe. Für die Aufrechterhaltung des Placeboeffekts waren in der Patientengruppe Lernerfahrungen notwendig (d.h. Reduktion der Schmerzreize bei Anwendung der als schmerzlindernd deklarierten Creme). Fehlten derartige Lernerfahrungen (keine Konditionierung), so reduzierte sich der anfänglich durch die Erwartungsmanipulation („die Creme wirkt schmerzlindernd“) aufgebaute Placeboeffekt signifikant. Demgegenüber blieb in der gesunden Kontrollgruppe der durch die Erwartungsmanipulation aufgebaute Placeboeffekt auch ohne zusätzliche aktuelle Lernerfahrungen bestehen. Klinger et al. führen als mögliche Erklärung dieser Unterschiede an, dass sich Patienten und Gesunde in ihren Vorerfahrungen mit symptom-spezifischen Medikamenten, speziell Salben unterscheiden. Außerdem seien für die Patienten und ihre Erkrankung die Effekte des Präparats von größerer Bedeutung. Vor dem Hintergrund bisheriger positiver und negativer Lernerfahrungen der Patienten in ihrer Krankengeschichte wird von Klinger et al. angenommen, dass diese empfindlicher als die

gesunden Probanden auf die aktuellen Erfahrungen mit der Creme reagieren: eine aktuelle positive Erfahrung (erlebte Schmerzreduktion durch die Reduktion der Schmerzreize) verstärkte die Placebokomponente des Präparats, eine aktuell erlebte fehlende Reduktion der Schmerzen nach Auftragen der Creme verringerte diese.

2.4.2.5. Methodenkritik

An dieser Stelle soll das methodische Vorgehen einiger der im letzten Abschnitt beschriebenen Studien kritisch diskutiert werden. In verschiedenen Untersuchungen (Voudouris et al., 1990; Montgomery & Kirsch, 1997; Klinger et al., 2006) wurde die Konditionierungsmanipulation erst nach dem zweiten, erneuten Auftragen der Salbe durchgeführt. Dieses Vorgehen sollte es ermöglichen, im ersten Durchgang die Effekte der Erwartungsmanipulation unabhängig von der Konditionierung zu ermitteln. Die Probanden machen dadurch jedoch im ersten Durchgang die Erfahrung, dass die Creme nur wenig oder nicht schmerzlindernd wirkt. Diese Erfahrung könnte die weitere Konditionierbarkeit und den Aufbau des Placeboeffekts in negativer Weise beeinflusst haben. Die Beeinflussung des Placeboeffekts durch die Reihenfolge von Medikament und Placebo wurde oben beschrieben. Außerdem soll angemerkt werden, dass in den Studien von Voudouris et al. (1990) sowie Klinger et al. (2006) die erwartete Schmerzlinderung der Probanden durch die ihnen über die Creme gegebene Information zwar experimentell manipuliert, die tatsächliche erwartete Schmerzlinderung nach Durchlaufen der Konditionierungsprozedur jedoch nicht erfragt wurde. Um Aussagen über Zusammenhänge der Placeboanalgesie mit Erwartungen treffen zu können, ist es notwendig, die tatsächliche erwartete Schmerzlinderung zu den verschiedenen Zeitpunkten zu erfragen.

2.4.2.6. Biologische Wirkmechanismen des Placeboeffekts

Es werden zunehmend Zusammenhänge zwischen psychologischen und biologischen Prozessen beschrieben. Durch Placebos bzw. durch den Kontext einer Behandlung lassen sich spezifische neurophysiologische Systeme aktivieren (Levine, Gordon & Fields, 1978; Grevert, Albert & Goldstein, 1983; Levine & Gordon, 1984; Grevert & Goldstein, 1985; Benedetti & Amanzio, 1997; Benedetti, 2002; Benedetti, Pollo et al., 2003; Colloca & Benedetti, 2005). Levine et al. zeigten bereits 1978, dass sich eine Placeboanalgesie durch den Opiat-Antagonisten Naloxon aufheben lässt. Seitdem werden Zusammenhänge der Placeboanalgesie zur Aktivierung des endogenen, körpereigenen Opioid- bzw. Endorphinsystems beschrieben und in verschiedenen Studien bestätigt. Als Endorphine werden körpereigene, opiatartig wirksame Peptide bezeichnet, die eine Analgesie bewirken können (Birbaumer &

Schmidt, 1991). Eine Studie mit chronischen Schmerzpatienten berichtet bei Placebo-Respondern über erhöhte Endorphinkonzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit (Lipman et al., 1990). Benedetti, Amanzio und Maggi (1995) und Benedetti (1996) zeigten, dass Proglumid zu einer stärkeren Analgesie als ein Placebo führte. Proglumid selbst ist jedoch kein Analgetikum (es wirkt bei versteckter Infusion nicht schmerzlindernd), sondern ein Antagonist des Opioid-Antagonisten Cholecystokinin (CCK). Durch die Anwendung von Proglumid im Rahmen der Placeboprozedur bewirkte es allerdings eine stärkere Analgesie als ein Placebo, indem es die durch eine Placeboerwartung aktivierten endogenen Opiode nochmals verstärkte. Neben dem Opioidsystem werden im Rahmen der Placeboanalgesie noch weitere spezifische Subsysteme angenommen, die unabhängig vom Opioidsystem arbeiten (Gracley, Dubner, Wolskee & Deeter, 1983; Amanzio & Benedetti, 1999). Dies wird aufgrund von Studienergebnissen geschlussfolgert, wonach Naloxon je nach Dosis unterschiedliche Wirkungen zur Folge hatte (Levine, Gordon & Fields, 1979) oder eine Placeboanalgesie zwar verringerte, aber nicht vollständig aufhob (Grevert, Albert & Goldstein, 1983). Außerdem wird ein hochorganisiertes und somatotopisches Netzwerk endogener Opiode vermutet. Es konnte gezeigt werden, dass die durch Placebos aktivierten endogenen Opiode nicht im ganzen Körper wirken, sondern lediglich in dem Körperteil, in dem die entsprechende Erwartung einer Schmerzreduktion aufgebaut wurde (Benedetti, Arduino & Amanzio, 1999).

In zwei Studien wurde die Rolle der Erwartungsmanipulation und Klassischer Konditionierung bei Aktivierung des endogenen Opioidsystems untersucht. Amanzio und Benedetti (1999) untersuchten biologische Prozesse der Placeboanalgesie nach Manipulation der Erwartung und der Klassischen Konditionierung mit Opioiden oder Nicht-Opioiden. Es wurden gesunden Probanden experimentelle Schmerzen verabreicht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine über die Erwartungsmanipulation („Sie erhalten ein Analgetikum“) aufgebaute Placeboanalgesie durch das endogene Opioidsystem vermittelt wird, da diese sich durch Naloxon aufheben ließ. Wurde demgegenüber eine Placeboanalgesie ausschließlich durch Konditionierungen ohne vorherige Erwartungsmanipulation („Sie erhalten kein Analgetikum, sondern ein Antibiotikum“) aufgebaut, so wurde bei Konditionierungen mit einem Morphin ebenfalls das endogene Opioidsystem aktiviert. Bei Konditionierungen mit Nicht-Opioiden wurden demgegenüber andere Subsysteme aktiviert, die unabhängig vom endogenen Opioidsystem sind. Daran wird deutlich, dass unterschiedliche Erfahrungen mit verschiedenen Medikamenten das Auftreten des Placeboeffekts beeinflussen können. Inkonsistente Studienergebnisse, die von einer geringen oder nur teilweisen Beeinflussbarkeit der Placeboanalgesie durch Naloxon berichten, wären in diesem Zusammenhang erklärbar. Ist z.B. eine Erwartungsmanipulation bei einem Probanden nicht adäquat und hatte diese Versuchsperson Vorerfahrungen mit Nicht-Opioiden (Konditionierung), so kann die Placebo-

analgesie von Naloxon unbeeinflussbar sein. Die Studie konnte zeigen, dass sich Placeboeffekte ohne eine Erwartungsmanipulation aufbauen lassen. Die Placeboanalgesie war jedoch geringer als bei den Probanden, bei denen die Erwartung durch die ihnen gegebene Information („Schmerzmittel“) manipuliert wurde. Außerdem zeigten die Autoren, dass eine durch Erwartung plus Konditionierung aufgebaute Placeboanalgesie signifikant größer war als durch alleinige Konditionierung. Die tatsächlichen Erwartungen der Probanden im zeitlichen Verlauf wurden allerdings auch in dieser Studie nicht erfasst.

Eine weitere Studie zeigte, dass Placebos nicht nur bei Schmerzen, sondern auch bei anderen Merkmalen das endogene Opioidsystem beeinflussen können (Benedetti, Amanzio et al., 1999). Der Atemtrieb wurde durch ein Placebo unterdrückt, wenn zuvor Konditionierungen mit einem Opioid durchgeführt wurden, durch Naloxon ließ sich dies blockieren. Die Unterdrückung des Atemtriebs ist eine typische Nebenwirkung von Opioiden. Aufgrund der experimentellen Prozedur bemerkten die Patienten selbst nicht die Unterdrückung des Atemtriebs. Es konnte somit über das endogene Opioidsystem durch Konditionierungen ohne eine Erwartungsmanipulation ein Placeboeffekt für eine Medikamentennebenwirkung aufgebaut werden.

Jüngste unter neuroanatomischer Perspektive durchgeführte fMRI und PET- Studien weisen auf die Aktivierung spezifischer Hirnareale durch Placebos hin. Die Rolle des endogenen Opioidsystems bei der Placeboanalgesie wird durch die PET-Studie von Petrovic, Kalso, Petersson und Ingvar (2002) untermauert. Die Autoren konnten in einer Untersuchung von gesunden Probanden bei Vergabe von experimentellen Schmerzen zeigen, dass bei einer Placeboanalgesie die gleichen kortikalen Strukturen (cingulärer Kortex und Hirnstamm) wie durch Opiode aktiviert wurden. Da diese Areale reich an Opioidrezeptoren sind, wird vermutet, dass das absteigende opioidartige Schmerzsystem an der Placeboanalgesie beteiligt ist, dessen Aktivierung die Weiterleitung nociceptiver Informationen im Hinterhorn des Rückenmarks hemmen kann. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Zubieta et al. (2005), die zwei Gruppen gesunder Probanden Schmerzen verabreichten, während dessen sie ein Analgetika-Placebo oder keine Substanz erhielten. Es ließ sich in der Placebogruppe eine erhöhte Aktivität bestimmter Opioidrezeptoren in verschiedenen Gehirnregionen zeigen. Die Schmerzen (sensorische und affektive Komponente) wurden umso geringer beurteilt, je aktiver das Endorphinsystem des Probanden war. Wager et al. (2004) schlussfolgern aufgrund einer fMRI-Studie mit gesunden Probanden, dass eine durch Erwartungen aufgebaute Placeboanalgesie die verschiedenen Dimensionen des Schmerzes betrifft (sensorisch-diskriminative, affektive, kognitive Kontrolle). Eine Veränderung der Aktivität im präfrontalen

Kortex zeigte sich bei Antizipation der Analgesie nach Placebogabe (Wager et al., 2004; Lieberman et al., 2004).

Die Beeinflussung von kortikalen Strukturen nach Placebogabe ließ sich ebenfalls bei depressiven Patienten nachweisen (Leuchter et al., 2002; Mayberg et al., 2002) sowie bei gesunden Probanden, die statt eines zuvor verabreichten Anxiolytikums ein Placebo erhielten (Petrovic et al., 2005). In der letztgenannten Studie beeinflusste die Placebobehandlung, wie die Probanden Fotos mit unangenehmen Motiven wahrnahmen und beurteilten. Im fMRI zeigten sich vergleichbare Aktivierungen wie nach Gabe eines Analgetika-Placebos, so dass aufgrund dieser Zusammenhänge auf einen gemeinsamen zugrundeliegenden Belohnungsmechanismus geschlossen wird, der infolge entsprechender Erwartungen aktiviert werde. Auch bei Parkinsonpatienten lassen sich durch Placebos neurobiologische Veränderungen nachweisen. Placebobehandlungen führen zur Ausschüttung von Dopamin im Striatum (De la Fuente-Fernandez et al., 2001; De la Fuente-Fernandez & Stoessl, 2002) und zu Änderungen der Neuronenaktivitäten des Nucleus subthalamicus (Benedetti et al., 2004, vgl. hierzu 2.5.2.). Diese Aktivierungen resultieren ebenfalls nach Gabe eines dopaminergen Agonisten und führen zu motorischen Leistungsverbesserungen von Parkinsonpatienten. Aufgrund der Dopaminausschüttung wird angenommen, dass der Placeboeffekt mit einem Belohnungsmechanismus verknüpft ist, der bereits bei Erwartung einer Belohnung bzw. eines klinischen Nutzens getriggert wird (De la Fuente-Fernandez & Stoessl, 2002; Lidstone, De la Fuente-Fernandez & Stoessl, 2005). Da diese Patienten jedoch auch lang andauernde Erfahrungen mit Medikamenten haben, können konditionierte Reaktionen nicht ausgeschlossen werden (Ramsay & Woods, 2001, vgl. in Dieterle, 2004).

Insgesamt wird deutlich, dass der Placeboeffekt eine physiologische Basis hat, insbesondere wird dies für Schmerz, Parkinson und Depression beschrieben (Stoessl & De la Fuente-Fernandez, 2004).

2.5. Schmerz- und bewegungsbezogene Ängste und der Placeboeffekt

2.5.1. Das „Fear-Avoidance Modell“ chronischer Rückenschmerzen

Im klinischen Alltag und in Studien zeigt sich, dass chronische Rückenschmerzpatienten annehmen, dass spezifische oder vermehrte körperliche Aktivitäten, Belastungen und Bewegungen dem Rücken schaden und mit einer Schmerzverstärkung einhergehen. Die Patienten entwickeln eine kognitiv vermittelte Assoziation zwischen Schmerz und körperlicher Aktivität (respondentes Lernen i.S. des Klassischen Konditionierens, vgl. Pflingsten, 2001). Infolge

dieser Angst vor Schmerzen werden potentiell schmerzhaftige Aktivitäten und Bewegungen vermieden. Die Entwicklung dieses Schmerz-Vermeidungsverhaltens beruht auf einem operanten Lernmechanismus und wird durch negative Verstärkungsprozesse aufrechterhalten (Fordyce, 1976; Pflingsten, 2001). Durch Vermeidung von Bewegung und Aktivität lassen sich Schmerzen kurzfristig reduzieren. Dadurch wird dieses Verhalten negativ verstärkt. Dies führt wiederum zu Schonverhalten und somit zu fortschreitenden funktionellen Defiziten der Muskulatur (Verlust von Kraft, Ausdauer, Mobilität und Koordination). Infolge der Angst vor Schmerz werden generell potentiell schmerzhaftige Aktivitäten vermieden, das Vermeidungsverhalten bleibt bestehen. In der Folge verschlechtert sich zunehmend die körperliche Leistungsfähigkeit und Kondition (sog. „Dekonditionierung“) und beeinflusst dadurch entscheidend die zunehmende Immobilisierung und Chronifizierung der Schmerzen.

Derartige Zusammenhänge zwischen schmerzbezogenen Ängsten und Vermeidungsverhalten werden seit den 80er Jahren in sog. „Fear-Avoidance-Modellen“ beschrieben. Lethem, Slade, Troup und Bentley (1983) wendeten in einem operanten Modell Ängste und Vermeidungsverhalten auf den Schmerzbereich an und beschrieben, wie Angst vor Schmerz und Vermeidungsverhalten zur Aufrechterhaltung des Schmerzverhaltens führt. Philips (1987) betonte die Rolle von Kognitionen, verwies auf Gemeinsamkeiten von Schmerzpatienten und Phobikern und schlug als einer der ersten Autoren Expositionen vor, um die Erwartungen und das Vermeidungsverhalten zu modifizieren. Derartige Ängste wurden im Weiteren als Ängste vor körperlicher Aktivität und Arbeit (Waddell et al., 1993) und vor Bewegungen und Verletzung spezifiziert (z. B. Kori, Miller & Todd, 1990). Kori et al. (1990) führten in diesem Zusammenhang den Begriff „Kinesiophobia“ ein (kinesis = Bewegung).

Das Modell wurde zunehmend unter einer kognitiv-behavioralen Perspektive beschrieben (Waddell et al., 1993; Vlaeyen, Kole-Snijders, Boeren & van Eek, 1995). Chronische Rückenschmerzpatienten besitzen demnach sog. „Angst-Vermeidungs-Überzeugungen“ („Fear-Avoidance-Beliefs“), die maladaptive Mechanismen der Schmerzverarbeitung darstellen. Schmerz wird demnach als ein Signal für eine Verletzung oder eine zugrunde liegende Erkrankung verstanden, was zur Annahme führt, dass körperliche Aktivitäten die Schmerzen verschlimmern oder dem Rücken schaden. Derartige Annahmen und Ängste behindern die Ausführung körperlicher Aktivitäten schließlich mehr als die körperliche Beeinträchtigung selbst (Crombez, Vlaeyen, Heuts & Lysens, 1999; Pflingsten, 2001). Es wird wiederholt darauf hingewiesen, dass es bei chronischen Rückenschmerzpatienten keine kausale Beziehung zwischen somatischer Schädigung bzw. Befund, Schmerzintensität und erlebter Behinderung gebe (Exner & Keel, 2000). Aufgrund dieser Diskrepanz zwischen somatischer Schädigung einerseits und der erlebten Schmerzintensität und Behinderung andererseits,

wurde die Bedeutung psychischer Faktoren angenommen. Schmerzbezogene Ängste von Patienten mit akuten Rückenschmerzen erwiesen sich in prospektiven Studien als Prädiktor ihrer zukünftigen Behinderung (Fritz & George, 2002). „Fear-Avoidance-Beliefs“ konnten als bedeutender kognitiver Faktor bei der Chronifizierung von Rückenschmerzen herausgestellt werden. Experimentelle Studien zeigten, dass chronische Rückenschmerzpatienten im Vorfeld die Schmerzen überschätzen, die durch Bewegungen entstehen. Diese Erwartung stand mit den „Fear-Avoidance-Beliefs“ im Zusammenhang und wurde von den Patienten nach Durchführung der Aktivitäten korrigiert (Crombez, Vervaeke, Lysens, Eelen & Baeyens, 1996). Zur Erfassung dieser Kognitionen wurde von Waddell et al. (1993) ein Fragebogen konstruiert, der „Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire“ (FABQ), welcher Selbstaussagen zum Zusammenhang zwischen Aktivität, Belastung bzw. Arbeit und Rückenschmerzen umfasst. Eine deutsche Version des FABQ liegt vor (Pfungsten et al., 1997; vgl. unter 4.4.6.).

Aus den Annahmen des „Fear-Avoidance-Modells“ lassen sich therapeutische Implikationen für die Behandlung von Rückenschmerzen ableiten. In Anlehnung an bewährte Ansätze aus der Therapie von Angststörungen ergeben sich Trainingstherapien nach den Prinzipien einer graduellen Exposition und Konfrontation im Sinne eines kontraphobischen Ansatzes (Vlaeyen, De Jong, Geilen, Heuts & van Breukelen, 2001, 2002; Linton, Overmeer, Janson, Vlaeyen & De Jong, 2002). Analog zu einem Expositionstraining bei Ängsten sollen Schmerzpatienten demnach die körperlich erlebbare Erfahrung machen, dass sie Bewegungen und Belastungen durchführen können, ohne dass es zu einer Verschlimmerung der Schmerzen kommt. Der Prozess wird durch Anwendung kognitiver Techniken unterstützt. Es ist es bei der Behandlung chronischer Rückenschmerzpatienten notwendig, das bewegungsbezogene Vermeidungsverhalten abzubauen und durch Anwendung konfrontativer und kognitiver Verfahren das Bewegungsverhalten zu fördern (Pfungsten, 2003). Ergebnisse aktueller Studien mit chronischen Rückenschmerzpatienten konnten zeigen, dass sich durch Expositionen in vivo Angst-Vermeidungsüberzeugungen und Rückenschmerzen verringern sowie die Funktionsfähigkeit verbessern ließen (Boersma et al., 2004).

2.5.2. Der Placeboeffekt bei motorischen Leistungen und Zusammenhänge mit schmerzbezogenen Ängsten

Untersuchungen zum Placeboeffekt bei motorischen Leistungen existieren insbesondere von der Arbeitsgruppe um Benedetti für Patienten mit Parkinson (Pollo et al., 2002; Benedetti, Maggi et al., 2003; Benedetti, Pollo et al., 2003). Wurde Parkinsonpatienten mitgeteilt, dass die Stärke der tiefen Hirnstimulation erhöht wurde (bilaterale elektrische Reizung des Nucleus subthalamicus, der entwicklungsgeschichtlich zum Zwischenhirn bzw. funktionell zu den

Basalganglien gehört), dann verbesserten sich signifikant deren motorische Leistungen (Bewegungsgeschwindigkeit der Hand), wenn diese mit Patienten verglichen wurden, die über derartige Veränderungen nicht informiert wurden. Diese Verbesserungen traten innerhalb weniger Minuten ein und zeigten sich bereits bei einer geringen Erhöhung der Stimulationsstärke, wenn den Patienten durch die verbale Instruktion Verbesserungen in ihrer Motorik suggeriert wurden. Zur Beeinflussbarkeit von motorischen Leistungen durch Placebos lassen sich in der Literatur nur wenige weitere Studien finden, die Ergebnisse dazu sind inkonsistent. Netter (1986) beschreibt die geringe Beeinflussbarkeit von kognitiven und motorischen Leistungen durch Placebos, andere Studien ergaben, dass innerhalb der psychomotorischen Fähigkeiten insbesondere die Reaktionszeit durch Placebos beeinflussbar ist (Ross & Buckalew, 1983). In den 50er Jahren wurde in der Sportmedizin eine Studie mit Placebotabletten zur Leistungssteigerung durchgeführt (Prokop, 1956). Die Leistungsfähigkeit der 100 Versuchspersonen nach Placebogabe wurde mit der ohne Placebogabe verglichen. Um Trainingseffekte auszuschließen, wurde die Reihenfolge der beiden Bedingungen variiert. Nach Placebogabe steigerte sich bei 63% der Versuchspersonen deutlich die Handkraft im Dynamometerversuch, durchschnittlich ergab sich bei allen Probanden eine signifikante Steigerung der Handkraft um 4kg beidhändig. In einer zweiten Versuchsreihe ließ sich durch Placebos bei 72% der Probanden die Pulsfrequenz nach dynamischer Belastung verringern, über alle Probanden hinweg zeigte sich eine Minute nach der körperlichen Aktivität eine signifikante Reduktion des Pulswertes. Diese Senkung der Pulsfrequenz wird mit einer Leistungsverbesserung gleichgesetzt, da mit gleicher Pulszahl eine bessere Leistung erreicht worden wäre. In beiden Versuchen zeigten 53% der Probanden durch das Placebo eine bessere Leistung.

Zusammenhänge des Placeboeffekts mit bewegungs- oder schmerzbezogenen Ängsten wurden bisher kaum untersucht. Eine experimentelle Studie mit gesunden Probanden überprüfte Zusammenhänge des Placeboeffekts mit schmerzbezogenen Ängsten (Staats, Staats & Hekmat, 2001). Die Probanden wurden zu Beginn anhand der Höhe ihrer in einem standardisierten Fragebogen erfassten schmerzbezogenen Trait-Angst in zwei Gruppen aufgeteilt (hohe vs. niedrige schmerzbezogene Angst). Im anschließend durchgeführten Eiswasser-Test hielten sie eine Hand in Schmerzen verursachendes Eiswasser. Probanden mit stärkeren schmerzbezogenen Ängsten zeigten hierbei eine geringere Schmerzschwelle und Schmerztoleranz, d.h. es bestand vergleichbares Vermeidungsverhalten wie bei Patienten mit ausgeprägten bewegungsbezogenen Ängsten. Ein Placeboeffekt sollte im Anschluss daran nicht durch die Verabreichung von Placebos, sondern durch positive Informationen über das Eiswasser aufgebaut werden, in das die Probanden danach erneut ihre Hand hielten (gesundheitsfördernde vs. negative gesundheitliche vs. keine Konsequenzen). Durch die

positiven Informationen über gesundheitsfördernde Konsequenzen ließen sich Schmerzstärke und schmerzbezogene Sorgen signifikant verringern und Schmerzschwelle und Schmerztoleranz erhöhen, d. h. die Probanden nahmen das Eiswasser zu einem späteren Zeitpunkt als schmerzhaft wahr und ertrugen die Schmerzen länger. Die höchste Schmerzschwelle zeigte die Gruppe mit geringen schmerzbezogenen Ängsten, wenn sie positive Informationen über das Eiswasser erhielten. Die Probanden mit einer hohen schmerzbezogenen Ängstlichkeit waren allerdings am stärksten durch die Informationen beeinflussbar. Die Autoren konnten zeigen, dass sich durch die positiven Informationen über das Eiswasser die Selbsteinschätzung erhöhen ließ, den Schmerz zu bewältigen, eine ängstliche Stimmungslage und schmerzbezogene Sorgen verringerten sich. Durch Verringerung der Ängste lasse sich demnach die Schmerzverarbeitung beeinflussen. Diese Hypothesen sind weiter zu überprüfen, für eine Generalisierbarkeit ist v.a. die Untersuchung klinischer Stichproben notwendig.

3. Ziele der Untersuchung, Fragestellungen und Hypothesen

3.1. Ziele der Untersuchung

In dieser klinisch-experimentellen Arbeit sollte überprüft werden, ob sich bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ein Placeboeffekt aufbauen lässt. Dieser wurde anhand mehrerer Reaktionskriterien erfasst (vgl. Janke, 1986): einerseits anhand des Schmerzempfindens und andererseits anhand weiterer Kriterien, die für diese Patienten von hoher Relevanz sind. Hierzu führten sie verschiedene alltagsnahe Aktivitäten durch und beurteilten die dabei durch die Rückenschmerzen erlebte Beeinträchtigung und die Funktionskapazität. Die Selbstbeurteilung wurde durch ein Fremdurteil ergänzt. Außerdem wurde überprüft, ob sich subjektiv wahrgenommene Verbesserungen objektivieren lassen. Eine weitere Modalität zur Erfassung des Placeboeffekts sind in dieser Untersuchung die bewegungsbezogenen Ängste der Patienten. Der Placeboeffekt wird in Beziehung zum „Fear-Avoidance-Modell“ chronischer Rückenschmerzen gesetzt (Waddell et al., 1993; Pfingsten et al., 1997).

In den beschriebenen Untersuchungen, von denen sich der Versuchsaufbau dieser Arbeit herleitet (Voudouris et al., 1990; Klinger et al., 2006), fungierte als Placebo eine Creme, der eine lokalanästhetische Wirksamkeit zugesprochen wurde. In dieser Studie kam als Placebo eine Tinktur zur Anwendung, der eine zentrale Wirksamkeit zugesprochen wurde. Es wurde untersucht, inwiefern sich ein Placeboeffekt nicht nur begrenzt auf die Körperregion aufbauen lässt, wo das Präparat aufgetragen wird (wie in o.g. Studien mit einer Creme, die laut Information lokalanästhetisch wirken sollte), sondern ob dies auch über suggerierte zentrale Wirkmechanismen in anderen Körperregionen möglich ist (Aufnahme der Tinktur über die Mundschleimhaut, experimenteller Schmerzreiz am Finger und Rückenschmerz).

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war es, inwieweit sich durch Kombination der beiden in der Forschung über die Wirkmechanismen des Placeboeffekts zentralen Erklärungsansätze die Ausprägung des Placeboeffekts beeinflussen lässt. Dazu wurden die Erwartung der Probanden durch die ihnen über die Tinktur gegebene Information und aktuelle Lernerfahrungen durch Konditionierungsprozesse experimentell manipuliert. Die experimentelle Ausführung der Konditionierungsbedingung erfolgte in Anlehnung an die Untersuchungen von Voudouris et al. (1990) und Klinger et al. (2006). In diesen beiden Studien gab es keine Versuchsgruppen, die direkt nach Anwendung des Placebos konditioniert wurden. Das Untersuchungsdesign wurde in der vorliegenden Arbeit um diese Gruppe erweitert. Es sollte überprüft werden, ob der Placeboeffekt stärker ist, wenn die experimentell herbeigeführte Schmerzlinderung im Vergleich zu der verzögerten Schmerzreduktion direkt nach Applikation

des Placebos einsetzt. Vor dem Hintergrund der kognitiven Erweiterung des traditionellen Stimulus-Substitutions-Modells der Klassischen Konditionierung (Rescorla, 1988) wurde untersucht, inwiefern sich die Erwartungen der Probanden nach der Konditionierungsprozedur ändern und welche Zusammenhänge zur Ausprägung eines Placeboeffekts bestehen.

3.2. Fragestellungen und Hypothesen

3.2.1. Hauptfragestellungen und Haupthypothesen

1. Lässt sich bei chronischen Rückenschmerzpatienten allein durch spezifische Informationen ein Placeboeffekt aufbauen, wenn dem Präparat eine hochanalgetische, zentrale Wirksamkeit („Opioid“) mit einer beweglichkeitssteigernden Komponente zugesprochen wird?
2. Lässt sich in den Gruppen mit dieser Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung) nach Anwendung des Placebopräparats die Ausprägung des Placeboeffekts vergrößern?
3. Lässt sich in den Gruppen mit Placeboinformation („Sie erhalten ein wirkstofffreies Placebo“) durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung) nach Anwendung des Placebopräparats ein Placeboeffekt aufbauen?

Haupthypothesen:

1. Es lässt sich bei chronischen Rückenschmerzpatienten allein durch spezifische Informationen ein Placeboeffekt aufbauen, wenn dem Placebopräparat eine hochanalgetische, beweglichkeitssteigernde und zentrale Wirksamkeit („Opioid“) zugesprochen wird. Die Gruppe mit der Information: „Sie erhalten ein wirkstofffreies Placebo“, zeigt keinen Placeboeffekt.
2. Die Ausprägung des Placeboeffekts lässt sich in der Gruppe mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen vergrößern. Die Effekte sind bei sofortiger Konditionierung signifikant größer als bei verzögerter Konditionierung. Die Gruppe ohne Konditionierung zeigt den geringsten Placeboeffekt.
3. In der Gruppe mit der Placeboinformation lässt sich durch aktuelle Lernerfahrungen ein Placeboeffekt aufbauen. Die Effekte sind bei sofortiger Konditionierung signifikant größer als bei verzögerter Konditionierung. Die Gruppe ohne Konditionierung zeigt keinen Placeboeffekt.

3.2.2. Zusatzfragestellungen und Zusatzhypothesen

1.1. Können bei den Patienten mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung) die Erwartungen bzgl. der Wirksamkeit des Placebopräparats gesteigert werden?

1.2. Können bei den Patienten mit der Placeboinformation durch aktuelle Lernerfahrungen Wirksamkeitserwartungen aufgebaut werden?

1.3. Inwieweit bestehen Zusammenhänge zwischen der erwarteten Schmerzlinderung und dem Ausmaß des Placeboeffekts?

2. Inwieweit besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Placeboeffekts nach der erstmaligen Einnahme des als „Opioid“ deklarierten Präparats und den jeweiligen Vorerfahrungen mit Schmerzmedikamenten (i. S. von Präkonditionierungen in der bisherigen Krankengeschichte)?

Zusatzhypothesen:

1.1. Die Erwartungen bzgl. der Wirksamkeit des Präparats lassen sich in den Gruppen mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen steigern. Die sofort konditionierte Gruppe erwartet durch die Tinktur die größte Schmerzreduktion, gefolgt von der verzögert konditionierten Gruppe.

1.2. Es lassen sich bei den Patienten mit der Information „Placebo“ durch aktuelle Lernerfahrungen Wirksamkeitserwartungen aufbauen, die sofort konditionierte Gruppe erwartet eine größere Schmerzreduktion als die verzögert konditionierte Gruppe. Die nicht konditionierte Gruppe erwartet keine Schmerzreduktion.

1.3. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der erwarteten Schmerzlinderung und dem Placeboeffekt. Probanden mit hohen Erwartungen bzgl. der Wirksamkeit des Präparats zeigen einen größeren Placeboeffekt als solche mit niedrigen Erwartungen.

2. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Vorerfahrungen mit Schmerzmedikamenten und dem Placeboeffekt. Probanden mit positiven Vorerfahrungen zeigen nach Anwendung des Placebos mit der Opioidinformation einen größeren Placeboeffekt als Probanden mit weniger guten Vorerfahrungen.

4. Methodik

4.1. Stichprobe

An dieser Studie nahmen 73 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen teil. Eine Patientin wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da sie am Untersuchungstag zu Beginn des Experiments schmerzfrei war. Im Folgenden werden die Stichprobenrekrutierung sowie die soziodemographischen, schmerz- und symptombezogenen Merkmale der Gesamtstichprobe beschrieben, die mit den entsprechenden Fragebögen (vgl. 4.4.6.) erhoben wurden.

4.1.1. Stichprobenrekrutierung

Die Probanden wurden über verschiedene medizinische und schmerztherapeutische Einrichtungen im Hamburger Raum und über 3 Aufrufe im Hamburger Abendblatt rekrutiert. Zu den Einrichtungen gehörten die Poliklinik für Orthopädie am Universitäts-Krankenhaus Hamburg Eppendorf, die Schmerzambulanz des Hamburger Krankenhauses Alten Eichen, das Rückenzentrum am Michel und die Psychotherapeutische Hochschulambulanz (Verhaltenstherapie) der Universität Hamburg des Fachbereichs Psychologie. Die Auswahl der Probanden erfolgte jeweils durch den behandelnden Arzt oder Therapeuten anhand einer Checkliste, auf der Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Untersuchung festgelegt und vermerkt waren (vgl. 4.1.2.). Die anhand der Kriterien in Frage kommenden Personen wurden darüber informiert, dass es sich bei der Studie um ein Kooperationsprojekt zwischen der Klinik und Poliklinik für Orthopädie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Universität Hamburg, Psychotherapeutische Hochschulambulanz (Verhaltenstherapie) handele. Es wurde ihnen mitgeteilt, dass in dieser experimentellen Studie die Beeinflussung der Beweglichkeit und der Schmerzwahrnehmung chronischer Rückenschmerzpatienten durch ein Medikament im Vergleich mit einem Placebo untersucht wird. Bei Interesse an der Untersuchung wurde der Kontakt zum Autor hergestellt.

Der Text der Aufrufe im Hamburger Abendblatt „Probanden gesucht“ entsprach inhaltlich weitgehend diesen Kurzinformationen. Die Probanden, die sich auf die Aufrufe im Hamburger Abendblatt meldeten, gaben an, aufgrund der Schmerzen in ärztlicher bzw. therapeutischer Behandlung zu sein. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie wurden vom Autor bei allen Personen in einem telefonisch durchgeführten Erstkontakt anhand der Checkliste überprüft. Außerdem wurden weitere Informationen über die Studie gegeben (vgl. 4.5.).

4.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Es bestanden die folgenden Einschlusskriterien:

- Vorliegen chronischer Rückenschmerzen, d.h. länger als 6 Monate bestehende anhaltende oder wiederkehrende Schmerzen
- Diagnosen aus den Bereichen chronischer unspezifischer, nicht radikulärer Rückenschmerzen (z.B. sog. „LWS-Syndrom“) und radikulär ausstrahlender Rückenschmerzen
- Freiwillige Teilnahme

Außerdem lagen folgende Ausschlusskriterien vor:

- Akut radikuläre Schmerzen, die kürzer als 3 Monate bestehen
- Entzündliche oder tumorbedingte Schmerzen
- Aktuell bestehende injektionsbedingte Schmerzfreiheit oder aktuell bestehende injektionsbedingte neurologische Defizitsymptomatik
- Starke kognitive Beeinträchtigung durch Medikamente
- Keine ausreichenden Deutschkenntnisse in Schrift und Sprache
- Herzerkrankungen

4.1.3. Stichprobenbeschreibung

4.1.3.1. Soziodemographische Variablen

Die genauen Angaben zu den soziodemographischen Variablen sind Tabelle 1 auf dieser und der folgenden Seite zu entnehmen.

Tabelle 1: Soziodemographische Variablen der Gesamtstichprobe (N = 72)

Variable	Mittelwert (SD) bzw. Ausprägung	Range bzw. Prozent (n)
Alter in Jahren	M = 49.97 (SD = 13.64)	Range 21 - 75
Geschlecht	weiblich	75.0 (54)
	männlich	25.0 (18)

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Tabelle 1 (Fortsetzung): Soziodemographische Variablen der Gesamtstichprobe

Variable	Ausprägung	Prozent (n)
Familienstand	ledig, ohne Partnerschaft	13.9 (10)
	ledig, feste Partnerschaft	19.4 (14)
	verheiratet	40.3 (29)
	geschieden	19.4 (14)
	getrennt lebend	1.4 (1)
	verwitwet	5.6 (4)
Höchster Schulabschluss	kein Schulabschluss	1.4 (1)
	Sonderschule	1.4 (1)
	Hauptschule	30.5 (22)
	Mittlere Reife	26.4 (19)
	Abitur	25.0 (18)
	Hoch-/Fachhochschule	11.1 (8)
	sonstiges	4.2 (3)
Aktuelle Arbeitssituation	in Ausbildung	6.9 (5)
	arbeitsfähig, aber nicht berufstätig	5.6 (4)
	arbeitsfähig und berufstätig	26.4 (19)
	arbeitsunfähig	16.7 (12)
	arbeitslos	6.9 (5)
	stufenweise Wiedereingliederung	4.2 (3)
	Altersrentner	15.2 (11)
	Frührentner	16.7 (12)
	Altersteilzeit	1.4 (1)

4.1.3.2. Schmerz- und symptombezogene Merkmale

Alle Probanden gaben als einen Hauptschmerzbereich den unteren Rücken an (Rückenschmerzen ohne bzw. mit Ausstrahlung in Gesäß, Beine oder Füße). Dies entsprach einem der Kriterien bei Rekrutierung der Stichprobe. 51.4% (n = 37) berichteten des Weiteren über Schmerzen im oberen Rücken (Hals- und Nackenschmerzen ohne bzw. mit Ausstrahlung in Schultern, Arme oder Hände). Die Probanden gaben an, dass die Rückenschmerzen seit durchschnittlich 12.89 Jahren (154.68 Monate) bestehen würden (Erstmanifestation). Die Angaben zur Schmerzintensität und zur durch die Schmerzen erlebten Beeinträchtigung sind zusammen mit weiteren schmerzbezogenen Variablen in Tabelle 2 wiedergegeben. Die Probanden gaben an, dass sie im letzten halben Jahr an durchschnittlich 63.94 Tagen (SD =

64.71) durch die Rückenschmerzen davon abgehalten wurden, ihren üblichen Aktivitäten nachzugehen (Arbeit, Schule, Hausarbeit). Bei der Hälfte lag ein GdB (Grad der Behinderung) vor.

Tabelle 2: Schmerzbezogene Merkmale der Gesamtstichprobe (N = 72)

Variable	Ausprägung	Prozent (n) bzw. Mittelwert (SD)	
Hauptschmerzgebiete % (n) (mehrere Antworten möglich)	unterer Rücken	100.0 (72)	
	oberer Rücken	51.4 (37)	
Vergleich von Rücken- und Beinschmerzen % (n)	nur Rückenschmerzen	27.8 (20)	
	mehr im Rücken als im Bein	44.4 (32)	
	gleiche Stärke	23.6 (17)	
	mehr im Bein als im Rücken	4.2 (3)	
Vergleich von Nacken- und Armschmerzen % (n) (bezogen auf n = 37)	nur Nackenschmerzen	0 (0)	
	mehr im Nacken als im Arm	24.3 (9)	
	gleiche Stärke	40.6 (15)	
	mehr im Arm als im Nacken	27.0 (10)	
Häufigkeit der Rückenschmerzen in letzten 4 Wochen % (n)	nur Armschmerzen	8.1 (3)	
	dauernd	0 (0)	
	mehrmals täglich	69.4 (50)	
	einmal täglich	25.0 (18)	
	alle paar Tage	1.4 (1)	
Dauer der Rückenschmerzen in Monaten M (SD)	alle paar Tage	4.2 (3)	
	seltener	0 (0)	
	Stärke der Rückenschmerzen (NRS: Min. = 0, Max. = 10)		M (SD)
	aktueller Schmerz	4.85 (1.83)	
	6-Monats-Maximum	8.57 (1.34)	
6-Monats-Durchschnitt	6.08 (1.88)		
Beeinträchtigung durch Rückenschmerzen in letzten 6 Monaten (NRS: Min. = 0, Max. = 10)	erträglicher Schmerz	3.49 (1.92)	
	bei täglichen Aktivitäten	5.04 (2.46)	
	bei sozialen Aktivitäten	4.83 (2.83)	
	beim Arbeiten (inkl. Hausarbeit)	5.11 (2.91)	

In der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L, Hautzinger & Bailer, 1993) erreichten 37.5% (n = 27) einen Wert > 23, was als Vorliegen aktueller depressiver Symptomatik interpretiert werden kann. Hierbei hatten 38.9% der Frauen (n = 21) und 33.3% der Männer (n = 6) einen erhöhten Wert. Die habituelle Ängstlichkeit (Summe im STAI, Skala Trait) betrug bei Frauen durchschnittlich 44.54 (SD = 12.22, n = 54) und bei Männern 45.39 (SD = 10.83, n = 18). Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger (1981) geben als Vergleichswerte für eine nichtklinische Kontrollgruppe folgende Werte an: Frauen 41.81 (SD = 7.85), Männer 39.43 (SD = 10.30). Die Mehrzahl der Probanden gab an, bei unterschiedlichen Beschwerden jeweils eher nicht von sich aus entsprechende Medikamente einzunehmen: 38.9% (n = 28) berichteten, das „nie“ zu tun, 31.9% (n = 23) „fast nie“ und 19.4 % (n = 14) „manchmal“. Außerdem berichteten 2.8% (n = 2) davon, bei unterschiedlichen Beschwerden von sich aus „oft“ entsprechende Medikamente einzunehmen, 4.2% (n = 3) „fast immer“ und 2.8% (n = 2) „immer“. Es gaben 45.8 % der Gesamtstichprobe (n = 33) an, am Tag der Untersuchung Schmerzmittel eingenommen zu haben (Opiode bzw. Nichtopioidanalgetika). 33.3% (n = 24) der Gesamtstichprobe berichteten hierbei die Einnahme von Nichtopioidanalgetika am Untersuchungstag, 23.6 % (n = 17) die Einnahme von Opioiden. Die weiteren Angaben werden in Tabelle 3 auf dieser und der folgenden Seite dargestellt.

Tabelle 3: Medikamentengebrauch und Wirksamkeit in der Gesamtstichprobe (N = 72) in Prozent (n)

Nichtopioidanalgetika		zentral wirksame Schmerzmittel (Opiode)
	<u>Einnahme in letzter Woche</u>	
18.1 (13)	nein	62.5 (45)
40.3 (29)	bei Bedarf	5.6 (4)
19.4 (14)	täglich	9.7 (7)
22.2 (16)	mehrmals täglich	22.2 (16)
	<u>Einnahme bisher im Leben</u>	
0 (0)	noch nie	31.9 (23)
19.4 (14)	ab und zu bei Bedarf	9.7 (7)
8.3 (6)	jeweils über mehrere Tage	5.6 (4)
16.7 (12)	jeweils über Wochen	13.9 (10)
26.4 (19)	jeweils über Monate	15.3 (11)
29.2 (21)	jeweils über Jahre	23.6 (17)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Medikamentengebrauch und Wirksamkeit in der Gesamtstichprobe (N = 72) in Prozent (n)

Nichtopioidanalgetika		zentral wirksame Schmerzmittel (Opioide)
	<u>Wirksamkeit bei Rückenschmerzen (RS)</u>	
1.4 (1)	keine Erfahrungen damit bei RS	33.3 (24)
13.9 (10)	keine Schmerzreduktion	2.8 (2)
30.5 (22)	sehr geringe Schmerzreduktion	8.3 (6)
43.1 (31)	mäßige Schmerzreduktion	22.3 (16)
9.7 (7)	starke Schmerzreduktion	23.6 (17)
1.4 (1)	sehr starke Schmerzreduktion	8.3 (6)
0 (0)	Schmerzfreiheit	1.4 (1)

4.1.3.3. Funktionskapazität und bewegungsbezogene Ängste

Die Probanden der Gesamtstichprobe beurteilen ihre Funktionskapazität bei der Durchführung von 12 Alltagsaktivitäten im „Funktionsfragebogen Hannover für Rückenschmerzpatienten“ (FFbH-R, Kohlmann & Raspe, 1994, 1996) mit durchschnittlich 58.0 % (SD = 22.0). Im Vergleich mit einer Stichprobe von Menschen ohne Rückenschmerzen (Funktionskapazität = 93%) wird diese deutlich geringer eingeschätzt. Werden aus dem Fragebogen die 5 in der Untersuchung durchzuführenden Alltagsaktivitäten ausgewählt, so ergibt sich für diese 5 Aktivitäten eine Funktionskapazität von 64.2 % (SD = 25.4). Die Korrelation dieses Wertes mit der Gesamt-Funktionskapazität beträgt 0.91 (Pearson-Korrelation, $p < .001$), so dass diese Übungen als repräsentative Auswahl beurteilt werden können. Die auf Grundlage des Fragebogens für die 5 Aktivitäten berechnete Funktionskapazität korreliert mit $r = .86$ (Pearson-Korrelation, $p < .001$) mit der Selbstbeurteilung während der Durchführung der Aktivitäten, die Pearson-Korrelation des Fragebogenwertes mit dem Fremdurteil beträgt $r = 0.87$ ($p < .001$). Die Korrelationen zwischen Selbst- und Fremdbeurteilung der Funktionskapazität während der Durchführung der Aktivitäten am Untersuchungstag sind zu beiden Zeitpunkten hoch (Pearson-Korrelationen: 1. Zeitpunkt „ohne Tinktur“: $r = 0.88$, $p < .001$; 2. Zeitpunkt „mit Tinktur“: $r = 0.83$, $p < .001$). Die Probanden beschreiben im FABQ („Fear Avoidance Beliefs Questionnaire“, Pflingsten et al., 1997) einen hohen Zusammenhang zwischen körperlichen Aktivitäten und Rückenschmerzen (Faktor 3: Summenwert = 18.49, SD = 6.98) und sind dbzgl. mit einer Stichprobe chronischer Rückenschmerzpatienten vergleichbar. Pflingsten (2004) gibt für diesen Faktor bei einer derartigen Stichprobe als Vergleichswert einen Summenwert von 18.2 an.

4.2. Setting, Materialien und experimentelle Manipulation der Konditionierung

4.2.1. Ort und Zeitraum der Untersuchung

Die Untersuchung fand nachmittags, ab 16 Uhr nach Beendigung der regulären Sprechstundenzeiten in der Poliklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Zeitraum vom 30.08.2004 bis 14.10.2005 statt. Sie dauerte je Proband ca. 1 ¾ bis 2 Stunden und wurde vom Autor als Versuchsleiter unter Beteiligung eines Facharztes für Orthopädie durchgeführt. Jeder Proband nahm einzeln teil. Der Ort wurde zur Erhöhung der Glaubwürdigkeit gewählt.

4.2.2. Tinktur

Die neutrale, wirkstofffreie Placebotinktur wurde speziell für diese Untersuchung in der Apotheke des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf hergestellt. Sie hatte eine wässrig rote Farbe und schmeckte durch das darin enthaltene Chinin leicht bitter. Allen Probanden wurde die gleiche Tinktur verabreicht. Sie wurde ihnen in zwei 40ml-Arzneimittelflaschen mit Schraubverschluss dargeboten. Die Beschriftung der Etiketten entsprach den üblicherweise bei der Prüfung von Medikamenten verwendeten Etiketten, diese wurden speziell von der Apotheke angefertigt. Darauf standen der Name der Apotheke und der Klinik, Adresse, Telefonnummer, die Abkürzung der Studie: „Syops - Back Pain“ („systematische Opioid-Placebo-Studie“), Chargennummer, Hinweise zur Anwendung, klinischen Prüfung, Aufbewahrung und Haltbarkeit. Die Etiketten beider Flaschen unterschieden sich durch den Aufdruck „Wirkstoff: Opioid KP / 310“ oder „KP / 236 (Placebo)“. KP bedeutete Klinische Prüfung mit einer fiktiven Nummer. Beide Flaschen standen zu Beginn der Untersuchung auf dem Tisch, nach der randomisierten Zuordnung wurde für den Probanden sichtbar die entsprechende Flasche („Opioid“ oder „Placebo“) vom Versuchsleiter ausgewählt. Es wurde jeweils pro Anwendung vom Versuchsleiter mit einer Einwegspritze 1 ml der Tinktur aus der Flasche entnommen und auf einen Watteträger mit 15 cm langem Plastikstil aufgetragen. Einwegspritze und Watteträger wurden zuvor aus sterilen Verpackungen entnommen. Die Tinktur sollte über die Mundschleimhaut der Wangeninnenseite aufgenommen werden. Eine derartige oral-transmukosale Anwendung von Opioiden wird aktuell in der klinischen Praxis tatsächlich zur Behandlung von episodischen Schmerzen bei Tumorpatienten angeboten und ergänzt unter anderem die für die Basisanalgesie weit verbreitete transdermale Applikation des Wirkstoffs. Infolge dieser tatsächlich existierenden Anwendungsform eines Schmerzmittels besitzt die Untersuchung Glaubwürdigkeit, auch wenn bei chronischen Rückenschmerzpatienten eine derartige Anwendung nicht durchgeführt wird. Es wird derzeit diskutiert, ob eine derartige

Therapie auch für Patienten sinnvoll ist, die nur bei bestimmten Aktivitäten über starke Schmerzen klagen, ansonsten aber weitgehend schmerzfrei sind und keine Basismedikation mit Opioiden benötigen, weil bei einer Einnahme vor Ausführung schmerzinduzierender Bewegungen die Mobilität deutlich erhöht werden könnte (Recker & Radbruch, 2003).

4.2.3. Apparatur, Schmerzreiz und Konditionierung

4.2.3.1. Methodik der elektrischen intrakutanen Schmerzreizung

Für das experimentelle Vorgehen wurde die Methodik der elektrischen intrakutanen Schmerzreizung (Bromm & Meier, 1984; Bromm, 1995) gewählt. Sie stellt ein standardisiertes, praktikables Vorgehen in der experimentellen Schmerzforschung mit hoher Reliabilität dar (vgl. in Bromm & Meier, 1984) und wurde in zahlreichen Studien zur Schmerzwahrnehmung und zur Evaluation analgetischer Effizienz verwendet (vgl. in Bromm, 1991, 1995). Das Vorgehen und die Geräte wurden ebenfalls in einer weiteren Studie zu Wirkmechanismen der Placeboanalgesie eingesetzt (Klinger et al., 2006). Der schmerzhafte Stromimpuls wurde durch ein speziell für diesen Zweck umgebautes elektrisches Reizgerät zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation erzeugt (G 43, Firma Bentronic) und über eine intrakutan zu applizierende Reizelektrode am linken Zeigefinger (Mitte der Innenfläche der Fingerkuppe) verabreicht. Zu ihrer Platzierung wurde an dieser Stelle die Haut mit Alkohol gereinigt und desinfiziert und die Hornhaut oberflächlich (ca. 1 Millimeter Durchmesser und Tiefe) mit einem kleinen Zahnarztbohrer abgetragen. Die Haut war nach spätestens 1 bis 2 Tagen nachgewachsen. Die Dorn-Reizelektrode wurde von der Hamburger Firma steco-system-technik aus Platindraht hergestellt und in Acrylharz gegossen. Ihre Anschlüsse bestanden aus Golddraht. Die Elektrode wurde mit einem speziellen Kabel mit dem Reizstromgerät verbunden. Der Stromkreis wurde durch eine EMG-Elektrode geschlossen, die auf dem Handrücken aufgeklebt wurde. Eine Gefährdung der Versuchspersonen durch ungeeignete Spannungen oder Intensitäten des elektrischen Stromes war ausgeschlossen, da der Reizgeber vom Stromnetz entkoppelt war und zudem vollständig über einen Akku betrieben werden konnte. Die Studie war an die Richtlinien der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes gebunden (World Medical Association, 1964, 2000). Alle Teilnehmer wurden über das Vorgehen informiert und haben ihre freiwillige Teilnahme erklärt. Der Versuch konnte durch die Probanden jederzeit abgebrochen werden. Davon wurde in dieser Studie jedoch kein Gebrauch gemacht. Das positive Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zur Durchführung der Studie lag vor (siehe Anhang A13).

4.2.3.2. Bestimmung von Wahrnehmungs-, Schmerzschwelle und Schmerzreiz

Reizwahrnehmungsschwelle, Schmerzschwelle und Schmerzreiz wurden für jeden Probanden individuell bestimmt, um interindividuelle Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung zu berücksichtigen. Die elektrischen Reize wurden hierfür in einem ca. 10 Minuten dauernden, standardisierten Vorgehen ausgegeben. Die Steuerung des Gerätes erfolgte über ein dazu entwickeltes PC-Programm. Es wurde zunächst aufsteigend eine Reizfolge beginnend mit einer Stromstärke von 0.02 mA vorgegeben (Erhöhung um jeweils 0.02 mA bis 0.20 mA, weitere Erhöhung um jeweils 0.04 mA bis 1.00 mA, weitere Erhöhung um jeweils 0.1 mA bis 3.00 mA). Die maximal mögliche Reizstärke war mit 3 mA festgelegt. Der Proband saß bequem in einem Stuhl mit Armlehne. Jeder dieser elektrischen Reize wurde von ihm anhand einer 9-stufigen kombinierten Wahrnehmungs- und Schmerzskala hinsichtlich seiner Reiz- bzw. Schmerzintensität beurteilt (vgl. in Lorenz & Bromm, 1997; Reinert, Treede & Bromm, 2000; Klinger et al., 2006). Diese ist im Folgenden wiedergegeben.

- | | |
|---|--|
| 0 | nicht wahrnehmbar |
| 1 | eben wahrnehmbar |
| 2 | deutlich wahrnehmbar |
| 3 | stark wahrnehmbar, aber kein Schmerz |
| 4 | stark wahrnehmbar, eindeutig schmerzhaft |
| 5 | deutlich schmerzhaft |
| 6 | stark schmerzhaft |
| 7 | sehr stark schmerzhaft |
| 8 | äußerst schmerzhaft |

Wenn der Proband seine individuelle Schmerztoleranzschwelle („7“ = „sehr stark schmerzhaft“) erreicht hatte, wurde die gleiche Reizfolge der Stromstärken absteigend vorgegeben und jeder Reiz erneut mit der kombinierten Wahrnehmungs- und Schmerzskala eingeschätzt. Dieser Ablauf wurde drei Mal durchgeführt, so dass sich insgesamt sechs Reihen mit den jeweiligen Einstufungen der Stromstärken ergaben. Für jede Folge dieser eingeschätzten Stromstärken lag genau ein mA-Wert zwischen den Einstufungen 0 und 1 (aufsteigende Reizfolge: Stromstärke zwischen der letzten Einstufung mit 0 und der ersten Einstufung mit 1, absteigende Reizfolge: Stromstärke zwischen der letzten Einstufung mit 1 und der ersten Einstufung mit 0). Für die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle wurden diese sechs mA-Werte gemittelt. Analog wurden für die Bestimmung der Schmerzschwelle die sechs mA-Werte gemittelt, die zwischen den jeweils subjektiv mit 3 und 4 eingestuften Reizströmen lagen. Der im weiteren Vorgehen wiederholt applizierte Schmerzreiz entsprach dem

doppelten Wert der Schmerzschwelle (vgl. in Bromm & Meier, 1984; Reinert et al., 2000; Klinger et al., 2006). Eine derartige Methode zur Bestimmung eines individuellen Schmerzreizes wurde in ähnlicher Form in verschiedenen Studien zur Placeboanalgesie verwendet (z.B. Voudouris et al., 1985, 1989, 1990; Montgomery & Kirsch, 1997).

4.2.3.3. Experimentelle Manipulation der Schmerzreizvergabe (Konditionierung)

Den Probanden wurde mitgeteilt, dass der für sie auf Grundlage der Schwellenbestimmung ermittelte Schmerzreiz von nun an wiederholt und immer in der gleichen Stärke ausgegeben wird. Sie wurden gebeten, anhand einer Schmerzreizskala zu beurteilen (NRS: 0 = „keine Schmerzen“ bis 10 = „stärkster vorstellbarer Schmerzreiz“, vgl. 4.4.1.), wie stark sie den jeweiligen Reiz wahrnehmen und erleben. Diese Skala wurde den Probanden erläutert, die Unterschiede zur zuvor bei der Schwellenbestimmung verwendeten kombinierten Wahrnehmungs- und Schmerzskala wurden herausgearbeitet. Damit sich die Versuchspersonen gut auf den nächsten Reiz konzentrieren konnten, wurde der Schmerzreiz jedes Mal 2 Sekunden vor dessen Vergabe durch einen kurzen Ton (400 Hz, 1 Sekunde lang) angekündigt. Jeder Schmerzreiz hatte eine Dauer von 50 Millisekunden und wurde sofort nach dessen Vergabe beurteilt. Das Intervall zwischen 2 Schmerzreizen betrug in jeder Phase 15 Sekunden.

Die Schmerzreize wurden in 6 Phasen ausgegeben (Phasen 0 bis 5). In den ersten beiden Phasen 0 und 1 wurde noch keine Tinktur verabreicht. Die Probanden erhielten in jeder dieser Phasen 5 Mal den für sie individuell ermittelten Stromreiz mit gleicher Intensität. Um die Pausen zwischen den Phasen möglichst konstant zu halten und möglicherweise auftretenden Habituationseffekten vorzubeugen, wurde zwischen den Phasen eine Pause von ca. 5 Minuten festgelegt. Phase 0 diente hierbei als Übungsphase zum Gebrauch der neu verwendeten Schmerzreizskala und dazu, die die Probanden mit ihrem individuellen Schmerzreiz vertraut zu werden (vgl. Pollo, Vighetti, Rainero & Benedetti, 2003). Der Mittelwert der Einschätzungen in Phase 1 bildete den Referenzwert der Einschätzung der Schmerzreize ohne Tinktur. Nach Phase 1 wurde die Placebotinktur mit der entsprechenden Information („Opioid“ oder „Placebo“) verabreicht und eine 5minütige Pause eingehalten. Die Dauer von 5 Minuten ergab sich aus der Information, dass die Wirkung des „Opioids“ nach dieser Zeit eingetreten sei. Bei den Gruppen mit der Information „Placebo“ wurde die 5 Minuten Wartezeit ohne Erklärung angegeben. Danach wurden in den nächsten beiden Durchgängen (Phase 2 und Phase 3) insgesamt 15 Schmerzreize verabreicht. Je nach experimenteller Bedingung (keine Konditionierung oder Konditionierung) wurde jeweils erneut der individuelle Schmerzreiz mit gleicher Intensität (keine Konditionierung) vergeben oder aber ohne Wissen der Probanden mit halbiertes Intensität (Konditionierung). Dadurch sollte experimentell die

Wirksamkeit der neutralen Tinktur manipuliert und eine Kopplung der Tinktur mit der Reduktion der Schmerzintensität erzielt werden (vgl. Voudouris et al., 1985, 1989, 1990; De Jong et al., 1996; Montgomery & Kirsch, 1997; Price et al., 1999; De Pascalis et al., 2002; Klinger et al., 2006). Zwischen beiden Phasen war erneut eine Pause von ca. 5 Minuten.

Die beiden Gruppen mit der Information „Opioid“ oder „Placebo“ wurden folglich nochmals in jeweils 3 Untergruppen unterteilt:

- Untergruppe: „keine Konditionierung“:

In Phase 2 wurden 5 Schmerzreize mit der ursprünglichen Intensität und in Phase 3 wurden 10 Schmerzreize mit der ursprünglichen Intensität vergeben.

- Untergruppe: „sofortige Konditionierung“:

In Phase 2 wurden 10 Schmerzreize mit der halbierten Intensität und in Phase 3 wurden 5 Schmerzreize mit der ursprünglichen Intensität vergeben.

- Untergruppe: „verzögerte Konditionierung“:

In Phase 2 wurden 5 Schmerzreize mit der ursprünglichen Intensität und in Phase 3 wurden 10 Schmerzreize mit der halbierten Intensität vergeben.

Die Erhöhung der Anzahl der Schmerzreize in der Konditionierungsbedingung wurde in Anlehnung an die Studien von Voudouris et al. (1990) und Montgomery & Kirsch (1997) durchgeführt. In diesen Studien wurden in der Konditionierungsbedingung die Anzahl der Schmerzreize erhöht, da laut Autoren eine Konditionierung eine häufigere Paarung des Placebos mit Schmerzreizen mit halbiertem Intensität erfordert.

Nach 20 Minuten (Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten mit Tinktur und Fragebogen: Teil 2) wurde den Probanden mitgeteilt, dass sie nun erneut 5 Mal ihren Schmerzreiz erhalten werden, im Anschluss daran nochmals die Tinktur verabreicht wird (je nach experimenteller Bedingung nochmals entweder mit der Information „Opioid“ oder „Placebo“) und nach einer erneuten Wartezeit von 5 Minuten („Zeitraum bis zur Wirkung des Medikaments“ bzw. „5 Minuten Wartezeit“) letztmalig 5 Mal der Schmerzreiz verabreicht wird. Die erneute Verabreichung der Tinktur wurde damit begründet, dass die Analgesie durch die erneute Gabe der Tinktur optimiert werden sollte. Alle Probanden erhielten in diesen Phasen 4 und 5 jeweils 5 Mal den Schmerzreiz mit ursprünglicher Intensität wie in den Phasen 0 und 1. Der Untersuchungsablauf bzgl. der Schmerzreizvergabe wird auf der folgenden Seite in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ablauf der Vergabe der experimentellen Schmerzreize

Information	Konditionierung	Phase 0	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
		ohne Tinktur	ohne Tinktur	nach 1. Tinktur	nach 1. Tinktur	nach 1. Tinktur + Kondition.	nach 2. Tinktur
„Opioid“	keine	5 Reize	5 Reize	5 Reize	10 Reize	5 Reize	5 Reize
„Opioid“	sofort	5 Reize	5 Reize	10 Reize halbiert	5 Reize	5 Reize	5 Reize
„Opioid“	verzögert	5 Reize	5 Reize	5 Reize	10 Reize halbiert	5 Reize	5 Reize
„Placebo“	keine	5 Reize	5 Reize	5 Reize	10 Reize	5 Reize	5 Reize
„Placebo“	sofort	5 Reize	5 Reize	10 Reize halbiert	5 Reize	5 Reize	5 Reize
„Placebo“	verzögert	5 Reize	5 Reize	5 Reize	10 Reize halbiert	5 Reize	5 Reize

4.3. Untersuchungsdesign und randomisierte Zuordnung der Probanden

Es wurden die beiden Faktoren „Information“ („Tinktur enthält Opioid“ oder „Tinktur ist Placebo“) und „Konditionierung bzw. Lernerfahrung“ (keine, sofortige oder verzögerte Konditionierung) experimentell manipuliert. Daraus ergaben sich 6 Untersuchungsgruppen. Die experimentelle Durchführung der Erwartungs- und Konditionierungsmanipulation erfolgte in Anlehnung an die Studien von Voudouris et al. (1990) und Klinger et al. (2006). Die Probanden wurden im Verlauf der Untersuchung randomisiert jeweils einer der 6 Gruppen zugeordnet. Sie zogen dazu aus einem undurchsichtigen A5-Papierumschlag ein farbiges Papierkärtchen mit dem Aufdruck „Opioid“ oder „Placebo“. Dieses Kärtchen wurde ihnen gezeigt und die entsprechende Gruppenzuteilung nochmals mitgeteilt (Manipulation der Erwartung: „Sie erhalten die Opioidtinktur“ bzw. „Sie erhalten die Placebotinktur“). Aus der Farbe des Loses ergab sich für den Versuchsleiter die Zuordnung zur experimentellen Bedingung (gelb = „keine Konditionierung“, orange = „sofortige Konditionierung“, rot = „verzögerte Konditionierung“). Diese Zuordnung blieb den Probanden verborgen. Zur Gewährleistung der Gleichverteilung der Geschlechter in den 6 Gruppen existierten für Frauen und Männer getrennte Umschläge. Jede der Gruppen setzte sich aus 9 Frauen und 3 Männern zusammen. Die 6 Gruppen sind bzgl. der mit den Fragebögen erhobenen soziodemographischen, schmerz- und symptombezogenen Variablen miteinander vergleichbar, entsprechende zweifaktorielle univariate Varianzanalysen mit den Faktoren „Instruktion“ und „Konditionierung“ bzw. nonparametrische Tests (Chi-Quadrat-Test bzw. H-Test nach Kruskal & Wallis) ergaben keine sig-

nifiktanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine Ausnahme ergab die Variable „Beeinträchtigung durch die Rückenschmerzen bei sozialen Aktivitäten“ (siehe 4.1.3.2.; $F(5, 66) = 2.43, p = .04$). Da Gruppenunterschiede in der Ausprägung dieser Variable für die Fragestellung der Studie keine Relevanz besitzen, werden die Unterschiede nicht weiter erläutert.

4.4. Operationalisierung der abhängigen Variablen

Der Placeboeffekt wird anhand verschiedener abhängiger Variablen erfasst. Diese sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Abhängige Variablen zur Erfassung des Placeboeffekts

Abhängige Variable	Erhebungsmethode
Stärke des elektrischen Schmerzreizes	Selbstbeurteilung (IS)
Stärke der Rückenschmerzen in Ruhe	Selbstbeurteilung (IS)
Stärke der Rückenschmerzen während Aktivitäten	Selbstbeurteilung (IS)
Erlebte Beeinträchtigung während Aktivitäten	Selbstbeurteilung (IS)
Funktionskapazität während Aktivitäten	Selbst- und Fremdbeurteilung (IS)
Dauer der Aktivitäten	Fremdbeurteilung (IS)
Durch Aktivitäten befürchtete Schmerzzunahme (bewegungsbezogene Ängste)	Selbstbeurteilung (OS)

Anmerkung: IS = Intervallskalenniveau, OS = Ordinalskalenniveau

Zur Messung des Placeboeffekts wird in dieser Untersuchung die Merkmalsausprägung ohne die Placebotinktur mit der Ausprägung nach Verabreichung der Placebotinktur verglichen. Dieses Maß gilt als weniger artefaktanfällig als eine Direktbefragung zur Wirkung des Präparats („Wie beurteilen Sie die Wirkung der Tinktur?“; vgl. Janke, 1986; Dieterle, 2004). Ein Placeboeffekt wird definiert als die signifikante Reduktion des untersuchten Merkmals nach Verabreichung des Placebopräparats, bei der Variable Funktionskapazität als deren signifikante Verbesserung. Außerdem wurde zu verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung das Ausmaß der durch die Tinktur erwarteten Schmerzreduktion erfragt (Ordinalskalenniveau). Im Folgenden werden Skalierung und Erhebungsmethode der abhängigen Variablen sowie der zugrunde liegenden Messwerte beschrieben, im Anschluss daran die verwendeten Fragebögen. Die genauen Zeitpunkte der Erhebung der abhängigen Variablen und der Vorgabe der Fragebögen werden im Abschnitt 4.5. bei Ablauf der Datenerhebung beschrieben.

4.4.1. Experimenteller elektrischer Schmerzreiz

Der auf Grundlage der erfolgten Schwellenbestimmung individuell für jeden Probanden ermittelte Schmerzreiz (vgl. 4.2.3.2.) wurde anhand einer Schmerzreizskala von 0 bis 10 eingeschätzt (0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „stärkster vorstellbarer Schmerzreiz“; Protokollbogen vgl. Anhang A7).

4.4.2. Rückenschmerzen

Die Stärke der Rückenschmerzen wurde von den Probanden auf der ihnen vertrauten und nochmals erläuterten Numerischen Ratingskala angegeben (NRS: 0 = „keine Schmerzen“ bis 10 = „stärkste vorstellbare Schmerzen“; Protokollbögen vgl. Anhang A6 bis A8).

4.4.3. Selbstbeurteilung der Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten

Die Probanden führten nacheinander alltagsnahe Aktivitäten durch, wie sie im Funktionsfragebogen Hannover für Rückenschmerzpatienten (FFbH-R, Kohlmann & Raspe, 1994, 1996; vgl. 4.4.6.) erfasst sind. Die Operationalisierung der Durchführung dieser Items wurde der Diplomarbeit von Plappert (2003) entnommen. Es wurden die Items ausgewählt, deren Realisierung im Untersuchungszimmer möglich war, außerdem wurden die Items ausgeschlossen, die die Ausführung länger andauernder Tätigkeiten erfordert hätten (z.B. 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen).

Folgende 5 alltagsnahe Aktivitäten wurden durchgeführt (Die Itemnummer bezieht sich auf die Nummer im FFbH-R):

Item 4: Sich aus dem Stand heraus bücken und eine Geldmünze vom Fußboden aufheben.

Item 8: Sich auf einer Liege auf dem Rücken liegend aufsetzen.

Item 9: Socken an- und wieder ausziehen.

Item 10: Auf einem Stuhl sitzend eine Münze aufheben, die neben dem Stuhl auf dem Fußboden liegt.

Item 11: Eine auf dem Boden stehende Wasserkiste anheben und auf die Behandlungsliege stellen.

Direkt im Anschluss an jede der durchgeführten alltagsnahen Aktivitäten bzw. Bewegungen beantworteten die Probanden mündlich die folgenden Fragen (Protokollbögen vgl. Anhang A6 und A8):

- a) „Konnten Sie die Aktivität durchführen?“ Um eine bessere Differenzierung zu ermöglichen, wurde entsprechend des Vorschlags von Plappert (2003) für die Erfassung der Funktionskapazität während der Durchführung der Aktivitäten die 3-stufige Antwortskala des Fragebogens FFbH-R (umkodierte Angaben: „ja“ = 2, „ja, aber mit Mühe“ = 1, „nein, oder nur mit fremder Hilfe“ = 0; vgl. unter 4.4.6.) um die zusätzliche Möglichkeit „ja, mit leichter Anstrengung“ erweitert. Es ergaben sich dadurch die vier Antwortalternativen: „ja“ = 3, „ja, mit leichter Anstrengung“ = 2, „ja, aber mit Mühe“ = 1, „nein, oder nur mit fremder Hilfe“ = 0. Zur Auswertung wurde in Anlehnung an die Auswertung des FFbH-R aus dem Summenwert dieser Angaben ein Prozentwert der subjektiven Funktionskapazität für alle 5 Aktivitäten insgesamt berechnet. Ein Prozentwert von 100% bedeutet inhaltlich, dass die Versuchsperson direkt nach jeder Übung angab, diese ohne Schwierigkeiten („ja“) ausgeführt zu haben. Die auf Grundlage des Fragebogens für die 5 Aktivitäten berechnete Funktionskapazität korreliert mit $r = .86$ (Pearson-Korrelation, $p < .001$) mit der Funktionskapazität, die mit dieser erweiterten Skala während der 5 Aktivitäten erhoben und berechnet wurde (vgl. oben unter 4.1.3.3.).
- b) „Wurden Sie durch Ihre Rückenschmerzen bei der Aktivität gehindert?“ (0 = „keine Behinderung“ bis 10 = „unfähig der Aktivität nachzugehen“).
- c) „Wie stark waren Ihre Rückenschmerzen bei dieser Aktivität?“ (NRS: 0 bis 10). Wurde die Durchführung einer Aktivität von vornherein abgelehnt (z.B. bei Übung 11: eine auf dem Boden stehende Wasserkiste anheben und auf die Behandlungsliege stellen), gaben die Probanden ihren aktuellen Rückenschmerz an.

4.4.4. Fremdbeurteilung der Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten

Die Durchführung der Aktivitäten wurde auf Video aufgenommen. Nach Abschluss der Datenerhebung wurde eine Videokassette mit zufälliger Reihenfolge der Aktivitäten (ohne vs. mit Tinktur) erstellt. Diese Aufnahmen wurden von einer Psychologiestudentin analysiert, die an einer Teilstichprobe ($n = 24$) spezifische Fragestellungen im Rahmen einer Diplomarbeit untersuchte. Dieses Vorgehen war notwendig, da der Versuchsleiter die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Versuchsperson und den Zeitpunkt der Aufnahmen (ohne bzw. mit Tinktur) kannte. Die Beurteilerin hatte keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Versuchsperson und die zeitliche Reihenfolge der Aufnahmen.

Es wurden bei jeder Aktivität die folgenden Variablen beurteilt:

- a) Funktionskapazität wie unter 4.4.3.a) beschrieben.
- b) Dauer der Bewegungsübungen in Sekunden. Die Messung der Zeit begann bei jeder Aktivität mit dem Einsetzen der Bewegung und endete mit dem Abschluss der jeweiligen Aktivität. In die Auswertung ging als Variable die für die verschiedenen Aktivitäten benötigte Zeit als Summenwert (Gesamtdauer) ein. Da 27 Probanden Übung 11 nicht durchführen konnten oder aufgrund ihrer Rückenschmerzen von vornherein ablehnten, wurde als Gesamtdauer die Summe für die verbleibenden 4 Aktivitäten berechnet.

4.4.5. Bewegungsbezogene Ängste und erwartete Schmerzlinderung

Es wurden im Verlauf der Untersuchung zu verschiedenen Messzeitpunkten die Erwartungen der Probanden bezüglich folgender Fragestellungen erfragt:

- a) Bewegungsbezogene Angst: Befürchtete Verstärkung der Rückenschmerzen bei Durchführung der alltagsnahen Bewegungen bzw. Aktivitäten
(0 = „nein“, 1 = „eher nein“, 2 = „weiß nicht“, 3 = „eher ja“, 4 = „ja“; Protokollbögen vgl. Anhang A6 und A8).
- b) Erwartete Schmerzlinderung durch die Tinktur
(1 = „keine Schmerzreduktion“, 2 = „sehr geringe“, 3 = „mäßige“, 4 = „starke“, 5 = „sehr starke Schmerzreduktion“, 6 = „Schmerzfreiheit“; Protokollbögen vgl. Anhang A7 und A11).

Durch die Erfassung der spezifischen Erwartungen kann zum einen überprüft werden, ob die experimentelle Manipulation effektiv war („Sie erhalten ein Opioid“ oder „Sie erhalten ein Placebo“, vgl. Voudouris et al., 1990). Aufgrund der mehrmaligen Erhebung der Erwartungen können außerdem die Auswirkungen der jeweiligen experimentell manipulierten Lernerfahrungen auf die Veränderung dieser Variablen untersucht und Zusammenhänge zum Ausmaß des Placeboeffekts abgeleitet werden (vgl. Montgomery & Kirsch, 1997). Die mehrmalige systematische Erfassung der Erwartungen stellt eine Erweiterung dieser beiden Untersuchungen und anderer Studien mit einem vergleichbaren Design dar (Klinger et al., 2006). Insbesondere ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass die den Probanden gegebene verbale Information („Sie erhalten ein Opioid“ vs. „Sie erhalten ein Placebo“) nicht zwingend deren Erwartungen bzgl. der Schmerzlinderung entspricht. Diese werden außerdem durch die Lernerfahrungen während der Untersuchung und die Vorerfahrungen der Patienten mit entsprechenden Medikamenten in ihrer bisherigen Lebensgeschichte beeinflusst.

4.4.6. Fragebögen

Die Fragebögen zur Erfassung verschiedener psychologischer, soziodemographischer und schmerzbezogener Variablen werden im Folgenden kurz beschrieben:

Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ, Waddell et al., 1993; Deutsche Version von Pfingsten et al., 1997)

Der FABQ umfasst 16 Selbstaussagen zum Zusammenhang von Rückenschmerzen mit körperlichen Aktivitäten und mit der Arbeit. Die Antwortmöglichkeiten erstrecken sich auf einer 7stufigen Likertskala von „stimmt gar nicht“ (0) über „unsicher“ (3) bis zu „stimmt genau“ (6). Eine deutsche Version des FABQ mit guten psychometrischen Eigenschaften liegt von Pfingsten et al. (1997) vor. Praktikabilität, Reliabilität und Validität der deutschen Version ließen sich bestätigen (Pfingsten, Kröner-Herwig, Leibing, Kronshage & Hildebrand 2000; Pfingsten, 2004). Die deutsche Fassung beinhaltet 3 Faktoren (Zusammenhänge von Rückenschmerzen und körperlicher Aktivität, Beruf ist Ursache der Rückenschmerzen, prognostische Aussagen zur Rückkehr an den Arbeitsplatz). Der Fragebogen wurde zu Beginn vorgegeben, um die von den Probanden angenommenen Zusammenhänge zwischen körperlichen Aktivitäten und Rückenschmerzen zu ermitteln (Faktor 3: Items 1 bis 5). Zur Auswertung wurden die Angaben zu den ersten 5 Items addiert (maximal erreichbarer Summenwert = 30), ein hoher Summenwert zeigt starke Zusammenhänge an.

Funktionsfragebogen Hannover für Rückenschmerzpatienten (FFbH-R, Kohlmann & Raspe, 1994, 1996)

Der FFbH-R ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und beinhaltet 12 Items zur Fähigkeit in den letzten sieben Tagen, verschiedene zweckgerichtete Alltagsaktivitäten durchzuführen. Die Antwortskala ist 3stufig mit den Möglichkeiten „ja“, „ja, aber mit Mühe“ und „nein oder nur mit fremder Hilfe“. Der Fragebogen besitzt gute psychometrische Eigenschaften (Roese, Kohlmann & Raspe, 1996; Raspe, 2001). Aus dem Summenwert der umkodierten Angaben („ja“ = 2, „ja, aber mit Mühe“ = 1, „nein, oder nur mit fremder Hilfe“ = 0) wird ein Prozentwert der subjektiven Funktionskapazität errechnet. Diese wird für eine Normalstichprobe von Menschen ohne Rückenschmerzen mit 93% angegeben.

Allgemeine Depressionsskala (ADS, Deutsche Version von Hautzinger & Bailer, 1993, Originalversion: „Center for Epidemiological Studies Depression Scale“, CES-D, Radloff, 1977)

Die ADS ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit zufriedenstellenden Testgütekriterien und erfasst depressive Symptome innerhalb der letzten Woche. Die ADS wurde speziell für den Einsatz in der Allgemeinbevölkerung entwickelt, hat sich aber auch in klinischen Stichproben

aus dem psychiatrischen und psychosomatischen Bereich bewährt. Es wurde die Langversion (ADS-L) mit 20 Items und einer 4stufigen Antwortskala vorgegeben („selten oder überhaupt nicht“, „manchmal“, „öfters“ und „meistens oder die ganze Zeit“). Zur Auswertung wird nach Umpolung der Items 4, 8, 12 und 16 ein Summenwert gebildet, der als Kennwert aktueller depressiver Symptomatik interpretiert wird. Eine Summe von > 23 gilt im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe als auffällig. Der ADS wird als Screening-Instrument verwendet, anhand erhöhter Werte kann keine diagnostische Entscheidung über das Vorliegen einer depressiven Störung gefällt werden.

State-Trait-Angstinventar (STAI, Spielberger, Gorsuch & Lushene, 1970, Deutsche Version von Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981).

Die 2 Skalen des STAI mit jeweils 20 Items dienen zur Erfassung von „Angst als Zustand“ (State-Angst) und „Angst als Eigenschaft“ (Trait-Angst). Es wurde der Teil zur Erfassung der habituellen Ängstlichkeit bzw. Angst als Eigenschaft (Trait) vorgelegt. Die Antwortskala ist 4stufig mit den Möglichkeiten „fast nie“, „manchmal“, „oft“ und „fast immer“. Für die Auswertung wird ein Summenwert gebildet, je größer diese Summe ist, umso höher gilt das Ausmaß der Ängstlichkeit. Die Spannweite der Werte reicht von 20 bis maximal 80 Punkten. Es existieren Normen, die getrennt nach Geschlecht und drei Altersgruppen angegeben werden.

Die erlebte Schmerzintensität (augenblickliche, stärkste und durchschnittliche in den letzten 6 Monaten) und die erlebte Beeinträchtigung durch die Schmerzen wurden mit dem *Fragebogen zur Graduierung chronischer Schmerzzustände* (von Korff, Ormel, Keefe & Dworkin, 1992) erhoben. Außerdem wurden Items zur Lokalisation der Hauptschmerzen, zur Schmerzdauer und selbstentwickelte Fragen zum Schmerzmittelgebrauch (getrennt nach Nichtopioidanalgetika und Opioiden), Medikamentengebrauch und zur Wirksamkeit der Schmerzmittel bei Rückenschmerzen vorgegeben (vgl. Anhang A4 bis A5). Zur detaillierten Stichprobenbeschreibung wurden Alter, Geschlecht, Familienstand, höchster Schulabschluss, aktuelle Arbeitssituation und Vorliegen eines Grades der Behinderung (GdB) erfragt.

4.5. Ablauf der Untersuchung und Erhebungszeitpunkte der Variablen

Im Folgenden wird der Ablauf der Untersuchung beschrieben. Anschließend werden die Messzeitpunkte mit den jeweils erhobenen Variablen in Tabelle 6 dargestellt.

Telefonisches Vorgespräch und Fragebogen (zu Hause)

Die anhand der Kriterien zur Stichprobenrekrutierung in Frage kommenden Versuchsteilnehmer (vgl. 4.1.2.) wurden vom Autor vorab in einem ca. 15 Minuten dauernden Telefonat anhand der „Informationen für Versuchsteilnehmerinnen und -teilnehmer (Probanden)“ über die zentralen Punkte der Untersuchung informiert. Das Informationsblatt befindet sich im Anhang (siehe Anhang A1 bis A3). Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurde ein Termin vereinbart und den Probanden dieses Informationsblatt sowie ein Fragebogen zugeschickt, den sie innerhalb des Tages vor Beginn der Untersuchung zu Hause ausfüllten und zum Termin mitbrachten (Fragen zu soziodemographischen Variablen und STAI (Trait); vgl. unter 4.4.6. und Tabelle 6). Im Informationsblatt wurden die Probanden entsprechend der Vorgaben der Ethikkommission unter Punkt 4 darauf hingewiesen, dass es „aufgrund der speziellen Erfordernisse dieser experimentellen Untersuchung möglich ist, dass sie Informationen erhalten, die nicht immer der Wahrheit entsprechen“. Am Ende der Untersuchung wurde deshalb ein „Manipulation Check“ durchgeführt (siehe unten). Außerdem erfolgte die Bitte, den festgelegten Termin telefonisch abzusagen, falls keinerlei Rückenschmerzen mehr vorliegen sollten.

Informationen, Einverständniserklärung und Fragebogen (Untersuchungstag: Teil 1)

Am Untersuchungstag wurden die Probanden vom Versuchsleiter nach der Begrüßung nochmals kurz mündlich zum Ablauf informiert. Außerdem konnten Fragen zum Informationsblatt gestellt werden, auf Datenschutzbestimmungen und die zentralen Punkte aus dem Informationsblatt wurde erneut hingewiesen. Nach Unterschrift der Einverständniserklärungen zu Teilnahme, Datenschutz, Videoaufnahmen und deren Auswertung durch eine weitere Person, beantworteten die Probanden einen Fragebogen (Fragen zu Hauptschmerzen, Schmerzintensität, Medikamentengebrauch und deren Wirksamkeit, FFbH-R, FABQ; vgl. unter 4.4.6. und Tabelle 6). Verständnisfragen zu den Items konnten gestellt werden.

Anbringen der Reizelektrode

Um die Bedingungen während der Durchführung der Alltagsaktivitäten zu beiden Zeitpunkten konstant zu halten (Elektrode am Zeigefinger), wurde bereits zu diesem Zeitpunkt die Elektrode für den elektrischen Schmerzreiz angebracht.

Information durch den Arzt über die Tinktur

Die Probanden wurden von einem Oberarzt der Poliklinik für Orthopädie und Facharzt für Orthopädie, Herrn PD Dr. med. Ralph Kothe, begrüßt und über die Wirkungsweise und die Wirksamkeit der Tinktur informiert. Inhaltliche Grundlage für dieses Informationsgespräch bildeten die Punkte aus dem Informationsblatt für die Versuchsteilnehmer (siehe A1 bis A3). Es wurde ihnen mitgeteilt, dass im weiteren Ablauf durch das Zufallsprinzip festgelegt wird, ob sie eine „analgetisch wirksame Opioidtinktur“ erhalten oder aber eine wirkstofffreie „Placebotinktur mit ansonsten identischem Aussehen, Geschmack und Geruch“. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass ihnen aufgrund der Erfordernisse dieser Studie direkt nach dem Lösen mitgeteilt werde, welche der beiden Tinkturen sie erhalten werden. Dr. Kothe nahm an der weiteren Untersuchung nicht teil.

Durchführung der Aktivitäten ohne Tinktur

Den Probanden wurde mitgeteilt, dass sie nun verschiedene aus dem Alltag bekannte Bewegungen durchführen werden. Die Aktivitäten wurden genannt und von den Probanden nacheinander durchgeführt. Die Ausführung jeder Bewegung wurde mittels einer Videokamera audiovisuell aufgenommen. Direkt im Anschluss an jede der Aktivitäten beurteilten die Probanden selbst, wie diese durchgeführt wurden. Diese Antworten wurden nicht mit auf Video aufgenommen.

Bestimmung der Wahrnehmungs-, Schmerzschwelle und des Schmerzreizes

In dieser ca. 10 Minuten dauernden Phase wurden die Reizwahrnehmungsschwelle, die Schmerzschwelle und der Schmerzreiz für jede Versuchsperson individuell bestimmt.

Zuordnung zur experimentellen Bedingung

Die Probanden wurden randomisiert einer der 6 Gruppen zugeordnet. Es wurde je nach Los die Erwartung manipuliert („Sie erhalten eine Opioidtinktur“ bzw. „Sie erhalten eine Placebotinktur“).

Vergabe der Schmerzreize Phasen 0 und 1

In den Phase 0 und 1 wurden die Schmerzreize ohne Tinktur verabreicht.

Verabreichung der Tinktur

Der Versuchsleiter überreichte den Watteträger mit der Tinktur den Probanden zur Anwendung (je nach experimenteller Bedingung entweder mit der Information: „Opioid“ bzw. „Placebo“). Die Probanden nahmen den Watteträger in den Mund und rieben innerhalb der nach-

folgenden 3 Minuten entsprechend der zuvor durch Dr. Kothe erhaltenen Information die Tinktur mit Hilfe des Watteträgers in die Wangenschleimhaut ein.

Experimentelle Manipulationen bei Vergabe der Schmerzreize (Phasen 2 und 3)

Nach der Wartezeit von 5 Minuten wurden in den Phasen 2 und 3 die Schmerzreize entsprechend der experimentellen Bedingung verabreicht (keine, sofortige oder verzögerte Konditionierung).

Durchführung der Aktivitäten mit Tinktur

Den Probanden wurde mitgeteilt, dass sie nochmals die zu Beginn gezeigten Aktivitäten durchführen werden. Das Vorgehen entsprach der Durchführung der Aktivitäten zu Beginn ohne Tinktur.

Fragebogen (Untersuchungstag: Teil 2)

Im Anschluss an die Durchführung der Aktivitäten beantworteten die Probanden einen weiteren Fragebogen (Fragen zur Beeinträchtigung durch die Schmerzen und zur Schmerzdauer, ADS-L; vgl. unter 4.4.6. und Tabelle 6). Verständnisfragen konnten gestellt werden. Die Durchführung der Aktivitäten und das Ausfüllen des Fragebogens dauerten insgesamt 20 Minuten.

Vergabe der Schmerzreize: Phase 4, nochmalige Verabreichung der Tinktur und Phase 5

In Phase 4 wurden nochmals Schmerzreize mit gleicher Intensität wie in den Phasen 0 und 1 verabreicht. Danach nahmen die Probanden erneut die Tinktur ein (Information: „Opioid“ oder „Placebo“). Nach der Wartezeit von 5 Minuten erhielten sie in Phase 5 letztmalig Schmerzreize gleicher Intensität.

Erfassung der zukünftigen erwarteten Schmerzlinderung und „Manipulation check“

Nach Entfernen der Elektroden wurde die linke Fingerkuppe desinfiziert. Nach 3 Minuten wurde erfragt, inwieweit die Probanden eine Schmerzreduktion ihrer Rückenschmerzen erwarten würden, wenn sie die ihnen verabreichte Tinktur in Zukunft anwenden könnten.

Danach wurde ein „Manipulation check“ durchgeführt. Die Probanden beantworteten mündlich folgende Fragen (Protokollbögen vgl. Anhang A9 und A10):

- Welche Annahmen/Gedanken hatten Sie am Anfang der heutigen Untersuchung über die Ihnen über die Tinktur gegebene Information? (Ich habe der Information geglaubt / war unsicher / nicht geglaubt und stattdessen angenommen...)

- Welche Annahmen/Gedanken hatten Sie im Verlauf der heutigen Untersuchung über die Tinktur? (Ich habe der Information geglaubt / war unsicher / nicht geglaubt und stattdessen angenommen...)

- Hatten Sie während der Untersuchung zu irgendeinem Zeitpunkt Zweifel an der Ihnen gegebenen Information? (Ich hatte keine Zweifel / hatte Zweifel und bin davon ausgegangen, dass ich stattdessen ... erhalten habe)

Aufklärung der Versuchspersonen

Am Ende der Untersuchung wurde ein Aufklärungsgespräch über Ziele und Besonderheiten der Studie durchgeführt. Die Probanden der Gruppe mit der Opioidinformation wurden darüber informiert, dass es sich bei der verabreichten Tinktur um ein wirkstofffreies Placebo handelte. Es wurde ihnen erläutert, dass die Studie die Untersuchung des Placeboeffekts und der Rolle von Erwartungen und von aktuellen Lernprozessen bei einer Placeboeinnahme zum Inhalt hatte. Die mögliche klinische Relevanz der Untersuchung wurde erläutert. Zentral war in diesem ca. 15 Minuten dauernden Gespräch die Vermittlung und Erarbeitung der Information, dass sie nicht einer „Täuschung“ unterlagen, sondern dass es ihnen durch die Opioidinformation gelang, Selbstheilungskräfte ihres Körpers zu mobilisieren und Ängste vor Bewegung zu reduzieren. Hiermit wurde ihnen die potentielle Möglichkeit zur Selbstkontrolle der Schmerzwahrnehmung eröffnet. Durch dieses Gespräch sollte Enttäuschungen vorgebeugt werden, die sich möglicherweise im Nachhinein aufgrund der Information ergeben hätten, dass es sich um eine Placebotinktur handelte. Außerdem war das Ziel des Gesprächs, psychophysiologische Zusammenhänge bei der Aufrechterhaltung chronischer Rückenschmerzen zu verdeutlichen und die Motivation zu einer Bewegungssteigerung im Alltag zu erhöhen. Zusammenhänge zum „Fear-Avoidance-Modell“ chronischer Rückenschmerzen wurden erläutert. Die Rolle bewegungsbezogener Ängste und des Vermeidungsverhaltens potentiell schmerzhafter Aktivitäten bei der Aufrechterhaltung und langfristigen Verstärkung der Schmerzen und bei Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde erläutert. Therapeutische Ansatzpunkte wurden aufgezeigt. Das Konzept der interdisziplinären Schmerztherapie mit psychologischen, medizinischen und physiotherapeutischen Maßnahmen wurde vor diesem Hintergrund erläutert. Eine systematische Überprüfung, inwieweit diese Übertragung auf den Alltag in der Folgezeit gelang, erfolgte nicht. Die Gruppen mit der Placeboinformation erhielten die gleichen Informationen.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der abhängigen Variablen und Fragebögen

Zeitpunkt	Variable / Merkmal / Fragebogen
Fragebogen am Tag der Untersuchung zu Hause	Soziodemographische Variablen STAI (Trait)
Fragebogen zu Beginn der Untersuchung (Untersuchungstag: Teil 1)	Hauptschmerzen, Schmerzintensität, Medikamentengebrauch und deren Wirksamkeit FFbH-R, FABQ
Vor Aktivitäten ohne Tinktur	Rückenschmerz in Ruhe Bewegungsbezogene Ängste
Während Aktivitäten ohne Tinktur	Rückenschmerz bei jeder Aktivität Erlebte Beeinträchtigung bei jeder Aktivität Funktionskapazität jeder Aktivität Dauer jeder Aktivität
Schmerzreize Phasen 0 und 1	Intensität der Schmerzreize
Vor 1. Einnahme der Tinktur	Rückenschmerz in Ruhe Erwartete Schmerzreduktion
Nach 1. Einnahme der Tinktur	Rückenschmerz in Ruhe
Konditionierungsphasen 2 und 3	(gehen nicht in Auswertung ein, siehe unter 4.6.)
Nach Konditionierungsmanipulation bzw. vor Aktivitäten mit Tinktur	Rückenschmerz in Ruhe Bewegungsbezogene Ängste
Während Aktivitäten mit Tinktur	Variablen wie oben bei „Aktivitäten ohne Tinktur“
Fragebogen nach Aktivitäten (Untersuchungstag: Teil 2)	Beeinträchtigung durch die Schmerzen und Schmerzdauer, ADS-L
Schmerzreize Phase 4	Intensität der Schmerzreize
Vor 2. Einnahme der Tinktur	Rückenschmerz in Ruhe Erwartete Schmerzreduktion
Nach 2. Einnahme der Tinktur	Rückenschmerz in Ruhe
Schmerzreize Phase 5	Intensität der Schmerzreize
Nach 3 Minuten	Zukünftige erwartete Schmerzreduktion

4.6. Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS 12.0 für Windows. Die Daten wurden anonymisiert auf einem Notebook gespeichert, das vom Internet oder anderen Datennetzen getrennt war. Zur Datenreduktion wurde für die Beurteilungen der Schmerzreizintensitäten für jede Phase deren Mittelwert berechnet (Phase 0 bis 5). Phase 0 diente entsprechend der Versuchsplanung als Übungsphase, um die Probanden mit ihren experimentellen Schmerzreizen vertraut zu machen. In Phase 1 wurde der Referenzwert für die Schmerzreizbeurteilung vor Verabreichung der Tinktur bestimmt. Nach Einnahme der Tinktur wurden die entsprechenden Gruppen in den Phasen 2 und 3 klassisch konditioniert (vgl. 4.2.3.3; keine, sofortige oder verzögerte Konditionierung), so dass sich die jeweiligen Gruppen bereits aufgrund der experimentellen Manipulation (Reduktion der Intensitäten der Schmerzreize in den bestimmten Gruppen) in den beurteilten Schmerzreizintensitäten unterschieden. Die in diesen beiden Phasen von den Probanden beurteilten Reizintensitäten gehen deshalb nicht in die Auswertung ein. In Phase 4 wurde die Schmerzreizbeurteilung nach der ersten Verabreichung der Tinktur und der Konditionierungsprozedur, in Phase 5 nach der zweiten Verabreichung der Tinktur erfasst. Zum Vergleich der Rückenschmerzen und der erlebten Beeinträchtigung während der 5 Aktivitäten ohne vs. mit Tinktur wurde zur Datenreduktion für jeden Zeitpunkt ebenfalls der Mittelwert der Rückenschmerzen bzw. der Beeinträchtigung berechnet. Die Funktionskapazität bei allen Aktivitäten (Selbst- und Fremdurteil) wird für jeden Zeitpunkt als Prozentwert wiedergegeben (vgl. 4.4.3. und 4.4.4.). Die für die Durchführung der Aktivitäten benötigte Zeit ging als Summenwert (Gesamtdauer) in die Auswertung ein.

Die Auswertung erfolgte bei Vorliegen der Voraussetzungen varianzanalytisch nach dem Allgemeinen Linearen Modell (Bortz, 1989). Bei fehlenden Voraussetzungen zur Berechnung einer Varianzanalyse wurden nonparametrische Tests angewandt. Die Normalverteilung der Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Zur Beantwortung der drei Haupthypothesen wurden jeweils zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem zweiten Faktor berechnet. In die Varianzanalyse zur Überprüfung der ersten Haupthypothese (Aufbau eines Placeboeffekts allein durch die Information) gingen die beiden nicht konditionierten Untersuchungsgruppen ein (Faktor „Information“ mit den Ausprägungen „Opioid“ vs. „Placebo“ und Messwiederholungsfaktor „Zeitpunkt“). Dadurch wurde untersucht, inwieweit sich die Ausprägung der abhängigen Variablen (z.B. Schmerzintensität) allein durch die Opioidinformation im Vergleich zur Placeboinformation signifikant verringern ließ (Interaktion „Zeitpunkt x Information“). In Abhängigkeit von der ein- oder zweimaligen Verabreichung der Tinktur ergaben sich je nach untersuchter Variable 2 bis 5 Messzeitpunkte. Bei

fehlender Sphärizität wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet und der ϵ -Wert angegeben. Die zweite Haupthypothese (Vergrößerung des Placeboeffekts in den Gruppen mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen/Konditionierung) wurde für die drei Gruppen mit der Information „Opioid“ varianzanalytisch mit den Faktoren „Konditionierung“ und dem Messwiederholungsfaktor „Zeitpunkt“ überprüft. Der Konditionierungsfaktor hatte die Ausprägungen „keine“, „sofortige“ oder „verzögerte Konditionierung“. Die Überprüfung der dritten Haupthypothese (Aufbau eines Placeboeffekts in den Gruppen mit der „Placeboinformation“ durch aktuelle Lernerfahrungen/Konditionierung) erfolgte ebenfalls varianzanalytisch mit den Faktoren „Konditionierung“ und dem Messwiederholungsfaktor „Zeitpunkt“. Der Konditionierungsfaktor hatte die gleichen Ausprägungen wie bei der zweiten Haupthypothese.

Bei signifikanten Interaktionseffekten mit dem Faktor „Zeitpunkt“ wurden als post hoc-Tests für jede der Gruppen t-Tests für abhängige Stichproben mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche durchgeführt, bei gerichteten Hypothesen wurde einseitig getestet. In die t-Tests gingen die jeweilige Variable ohne und die Variable mit Tinktur ein. Es wurde durch Anwendung dieser t-Tests überprüft, ob sich die jeweilige abhängige Variable nach Verabreichung der Tinktur mit der Opioidinformation oder nach der Konditionierungsmanipulation signifikant veränderte. Bei signifikanten Ergebnissen der t-Tests wurde zur Bewertung der praktischen Bedeutsamkeit eines Effektes die Effektstärke d angegeben (Cohen, 1988). Die Effektstärke wurde berechnet aus der Differenz der jeweiligen beiden Mittelwerte dividiert durch die gepoolte Standardabweichung beider Mittelwerte (z.B. $d = [\text{Mittelwert Zeitpunkt 1 ohne Tinktur} - \text{Mittelwert Zeitpunkt 2 mit Tinktur}] / \text{gepoolte Standardabweichung}$). Die Berechnung der Effektstärken erfolgte anhand eines Berechnungstools von Jacobs (1998).

Werden korrelative Zusammenhänge des Placeboeffekts mit anderen Variablen (z.B. Erwartungen) untersucht, so wurde zur Berechnung der Variable „Placeboeffekt“ die Differenz der Werte zwischen zwei Messzeitpunkten gebildet (z.B. Schmerzstärke „ohne Tinktur“ minus „mit Tinktur“; vgl. hierzu Voudouris et al., 1985, 1989, 1990; Montgomery & Kirsch, 1997; Klinger et al., 2006). Je größer dieser Differenzwert ist, umso größer ist der Placeboeffekt. Bei ordinalskalierten bzw. nicht normalverteilten Variablen (erwartete Schmerzlinderung durch die Tinktur, erlebte Schmerzlinderung durch Medikamente in der bisherigen Krankengeschichte, bewegungsbezogene Ängste direkt vor Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten) werden die entsprechenden nonparametrischen Tests durchgeführt. Die Ergebnisse des Manipulation Checks werden im Ergebnisteil dargestellt (siehe 5.5.1.1.).

5. Ergebnisse

Der Placeboeffekt wird anhand folgender abhängiger Variablen untersucht:

- Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize direkt bei deren Vergabe;
- Stärke der Rückenschmerzen in Ruhe;
- Stärke der Rückenschmerzen, erlebte Beeinträchtigung und Funktionskapazität (Selbst- und Fremdbeurteilung) während der Durchführung der alltagsnahen Aktivitäten, Dauer der Aktivitäten (Fremdurteil).
- Befürchtete Schmerzzunahme (bewegungsbezogene Ängste) durch die Aktivitäten und tatsächliche Schmerzzunahme während der Aktivitäten

5.1. Ausschluss von Gruppenunterschieden und Habituationseffekten

5.1.1. Ausschluss von Gruppenunterschieden zu Beginn

Die sechs Untersuchungsgruppen zeigen zu Beginn der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung ihrer Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle bzgl. der Einschätzung der elektrischen Reize. Die entsprechenden Mittelwerte, F-Werte und Signifikanzniveaus der zweifaktoriellen univariaten Varianzanalysen mit den Faktoren „Instruktion“ und „Konditionierung“ finden sich in Tabelle 7. Die sechs Gruppen sind zu Untersuchungsbeginn vor Anwendung der Tinktur ebenfalls bzgl. der Ausprägung der abhängigen Variablen miteinander vergleichbar. Die Ergebnisse dieser Varianzanalysen finden sich in Tabelle 8 auf der folgenden Seite. Es ergeben sich außerdem keine signifikanten Unterschiede bzgl. der bewegungsbezogenen Ängste, die direkt vor der erstmaligen Durchführung der Aktivitäten erfragt wurden (H-Test nach Kruskal und Wallis: $\chi^2 (5, N = 72) = 5.06, p = .41$ (n.s.)).

Tabelle 7: Ausprägung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle vor Anwendung der Tinktur; Varianzanalytische Überprüfung der Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen

Information (n)	Information "Opioid" (n = 36)			Information "Placebo" (n = 36)			Gesamt (N = 72)	F-Wert, p
	keine (n = 12)	sofort (n = 12)	verzög. (n = 12)	keine (n = 12)	sofort (n = 12)	verzög. (n = 12)		
Konditionierung (n)								
Variable ohne Tinktur	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F(5,66), p
Wahrnehmungsschwelle (mA)	0.39 (0.17)	0.39 (0.14)	0.34 (0.17)	0.32 (0.17)	0.39 (0.16)	0.39 (0.29)	0.37 (0.18)	0.34, p = .89 (n.s.)
Schmerzschwelle (mA)	0.90 (0.34)	0.79 (0.22)	0.79 (0.40)	0.72 (0.39)	0.92 (0.54)	0.88 (0.55)	0.83 (0.41)	0.43, p = .83 (n.s.)

Tabelle 8: Ausprägung der abhängigen Variablen vor Anwendung der Tinktur; Varianzanalytische Überprüfung der Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen

Information (n)	Information "Opioid" (n = 36)			Information "Placebo" (n = 36)			Gesamt (N = 72)	F-Wert, p
Konditionierung (n)	keine (n=12)	sofort (n=12)	verzög. (n=12)	keine (n=12)	sofort (n=12)	verzög. (n=12)		
Variable ohne Tinktur	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F(5,66), p
Schmerzreizempfinden Phase 0	6.95 (1.20)	6.83 (0.86)	6.50 (1.01)	6.67 (0.90)	6.12 (1.48)	6.53 (0.82)	6.60 (1.07)	0.90, p = .49 (n.s.)
Schmerzreizempfinden Phase 1	6.88 (1.11)	6.93 (0.96)	6.63 (1.04)	6.88 (1.05)	6.35 (1.33)	6.67 (0.98)	6.73 (1.07)	0.50, p = .77 (n.s.)
Rückenschmerz in Ruhe	5.42 (2.19)	5.33 (1.92)	5.00 (1.65)	5.00 (1.86)	5.33 (1.61)	4.92 (2.11)	5.17 (1.85)	0.16, p = .98 (n.s.)
Rückenschmerz vor Aktivitäten	5.00 (2.09)	5.08 (1.73)	4.42 (1.62)	4.67 (1.67)	5.25 (1.87)	4.67 (2.19)	4.85 (1.83)	0.34, p = .89 (n.s.)
Rückenschmerz während Aktivitäten	5.72 (1.81)	5.87 (1.78)	5.32 (1.57)	5.98 (1.35)	6.18 (1.53)	5.08 (2.09)	5.69 (1.69)	0.72, p = .61 (n.s.)
Beeinträchtigung während Aktivitäten	4.52 (2.83)	4.00 (2.19)	4.62 (2.08)	5.22 (1.98)	4.80 (2.39)	4.35 (2.54)	4.58 (2.30)	0.37, p = .87 (n.s.)
Funktionskapazität Selbstbeurteilung	52.22 (22.89)	60.56 (20.78)	55.56 (19.76)	51.11 (15.13)	50.00 (20.99)	58.89 (23.58)	54.72 (20.35)	0.52, p = .76 (n.s.)
Funktionskapazität Fremdbeurteilung	63.89 (28.91)	71.11 (22.62)	68.89 (28.76)	58.33 (26.38)	61.11 (28.69)	74.44 (23.41)	66.30 (26.26)	0.65, p = .66 (n.s.)
Zeitdauer der Aktivitäten (sec.)	55.96 (39.43) (n=12)	41.30 (13.77) (n=12)	49.24 (31.04) (n=12)	46.12 (15.71) (n=11)	51.88 (22.33) (n=12)	40.49 (16.55) (n=12)	47.52 (24.77) (n=71)	0.70, p = .63 (n.s.)

5.1.2. Ausschluss von Habituationseffekten im Schmerzreizexperiment

Es zeigt sich im zeitlichen Verlauf der beiden Phasen vor Anwendung der Tinktur von Phase 0 zu Phase 1 über alle Gruppen hinweg eine geringe Zunahme des Schmerzempfindens der Schmerzreize (Haupteffekt „Zeitpunkt“: $F(1, 66) = 4.74, p = .03$; Gesamtstichprobe: Phase 0: $M = 6.60$ ($SD = 1.07$), Phase 1: $M = 6.73$ ($SD = 1.07$)). Es trat in den Phasen vor Anwendung der Tinktur keine Habituation im Schmerzempfinden auf. Die Betrachtung der nicht konditionierten Gruppe mit der Placeboinformation ($n = 12$) zeigt, dass auch im Gesamtverlauf des Experiments keine Habituationseffekte im Empfinden der Schmerzreize auftreten (Phasen 0 bis 5: Haupteffekt „Zeitpunkt“: $F(5, 55) = 1.60, p = .22$ (n.s.), $\epsilon = .50$; Mittelwert (Standardab-

weichung): Phase 0: 6.67 (0.90), Phase 1: 6.88 (1.05), Phase 2: 6.82 (1.09), Phase 3: 6.53 (0.97), Phase 4: 6.82 (1.05), Phase 5: 6.95 (0.98)).

5.2. Ergebnisse zur ersten Haupthypothese

1. Haupthypothese: Es lässt sich bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen allein durch spezifische Informationen ein Placeboeffekt aufbauen, wenn dem Placebopräparat eine hochanalgetische, beweglichkeitssteigernde und zentrale Wirksamkeit („Opioid“) zugesprochen wird. Die Gruppe mit der Information: „Sie erhalten ein wirkstofffreies Placebo“, zeigt keinen Placeboeffekt. Es werden die beiden nicht konditionierten Gruppen miteinander verglichen, von Relevanz ist der Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“.

5.2.1. Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize: erster Aspekt der ersten Haupthypothese

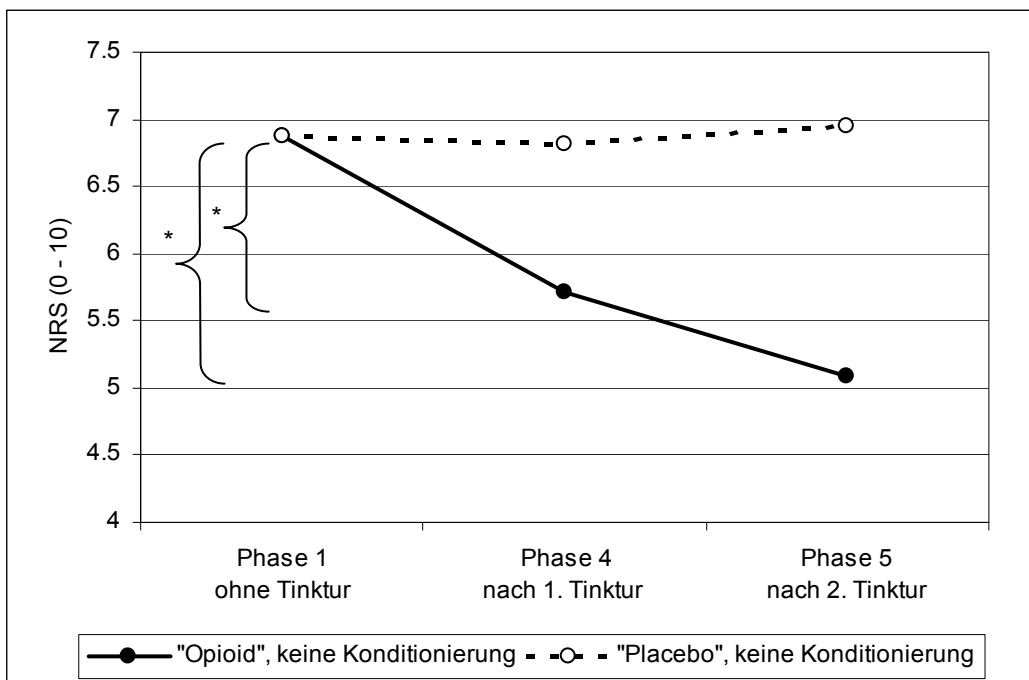
Die beiden Gruppen zeigen im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede im Schmerzempfinden der elektrischen Reize am Finger (Messzeitpunkte: Phasen 1, 4 und 5: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“: $F(2, 44) = 7.30, p < .01, \epsilon = .61$). Die Post hoc t-Tests mit Bonferroni-Korrektur ergaben Folgendes: Das Schmerzempfinden lässt sich insgesamt nach zweimaliger Verabreichung der als Opioid deklarierten Tinktur im Vergleich zur Placeboinformation signifikant verringern. Es wurde im Gesamtverlauf durch die Opioidinformation ein Placeboeffekt mit einer Effektstärke von $d = 1.05$ aufgebaut (Gesamteffekt, Phase 1 und 5: „Opioid“: $t(11) = 2.84, p = .02$). Bei getrennter Betrachtung der Effekte nach erster und zweiter Einnahme der Tinktur zeigt sich, dass sich bereits nach der ersten Tinktur in der Gruppe mit der Opioidinformation das Schmerzempfinden signifikant reduzieren und somit ein Placeboeffekt aufbauen lässt (Phase 1 und 4: $t(11) = 2.74; p = .03, d = 0.88$). Nach der zweiten Verabreichung der als Opioid deklarierten Tinktur lässt sich das Schmerzempfinden in dieser nicht konditionierten Gruppe nur tendenziell zusätzlich verringern (Phase 4 und 5: $t(11) = 2.14; p = .08$ (n.s.)). In der Gruppe mit der Placeboinformation zeigen sich demgegenüber im Schmerzempfinden der elektrischen Reize zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede (Phase 1 und 4: $t(11) = 0.42; p = 1.00$ (n.s.), Phase 4 und 5: $t(11) = -2.00; p = .21$ (n.s.), Gesamtverlauf: Phase 1 und 5: $t(11) = -0.46, p = 1.00$ (n.s.)). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 9, ihr Verlauf in Abbildung 1.

Tabelle 9: Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen (NRS 0 - 10) der Gruppen ohne Konditionierung (n = 24)

Information	Konditionierung	Phase 1 ohne Tinktur	Phase 4 nach 1. Tinktur	Phase 5 nach 2. Tinktur
		M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	6.88 (1.11)	5.72 (1.51)	5.08 (2.16)
„Placebo“	keine	6.88 (1.05)	6.82 (1.05)	6.95 (0.98)

Anmerkung: Die Angaben zu Mittelwerten und Standardabweichungen der Phasen 2 und 3 befinden sich in den Tabellen 29 und 30 im Anhang A12, da sie nicht in die Auswertung eingehen.

Abbildung 1: Verlauf der Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen der nicht konditionierten Gruppen „Opioid“ vs. „Placebo“ (n = 24)



5.2.2. Rückenschmerzen in Ruhe: zweiter Aspekt der ersten Haupthypothese

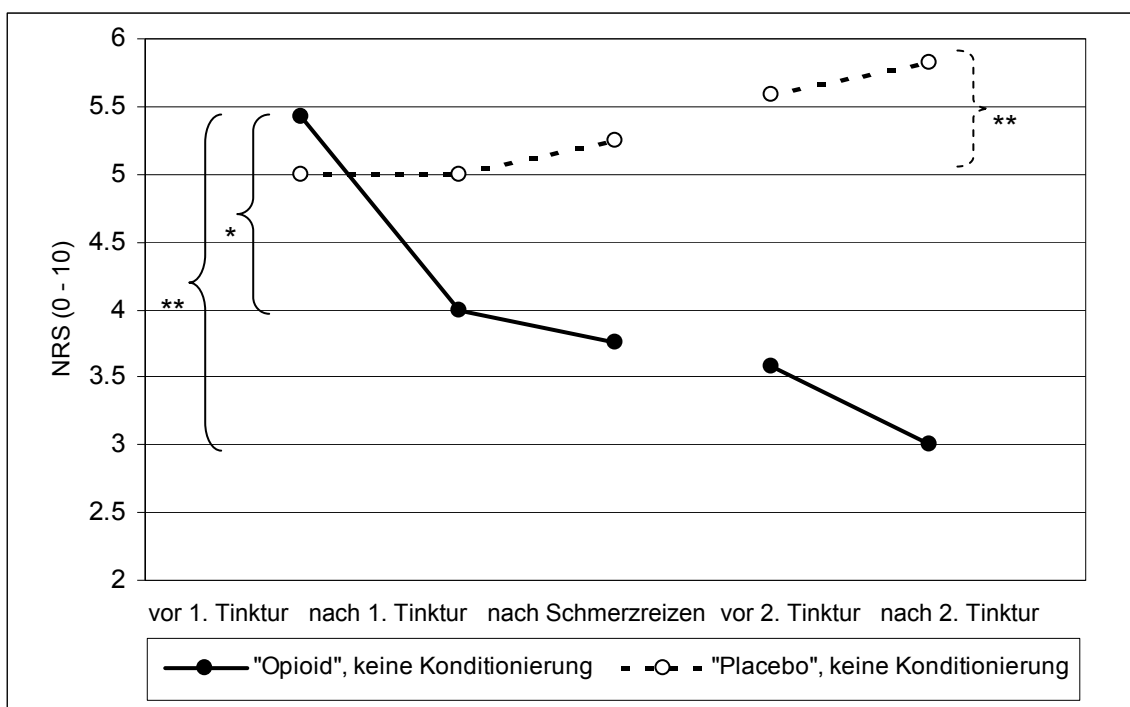
Die Ruhe-Rückenschmerzen der Gruppe mit der Opioidinformation unterscheiden sich im zeitlichen Verlauf signifikant von der Gruppe mit der Information „Placebo“ (5 Messzeitpunkte siehe Abbildung 2: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“: $F(4, 88) = 15.68, p < .001, \epsilon = .50$). Die Post hoc t-Tests mit Bonferroni-Korrektur ergaben Folgendes: Die Rückenschmerzen lassen sich im Gesamtverlauf nach zweimaliger Verabreichung der als Opioid deklarierten Tinktur signifikant verringern. Es wurde durch die zweimalige Anwendung der Tinktur mit der Information „Opioid“ ein Placeboeffekt aufgebaut (Gesamteffekt: vor 1. und nach 2. Tinktur: „Opioid“: $t(11) = 3.75, p < .01, d = 0.98$). Demgegenüber verstärken sich im Gesamtverlauf der Untersuchung die Rückenschmerzen in der Gruppe mit der Information „Placebo“ nach zweimaliger Einnahme der Tinktur ($t(11) = -4.02, p < .01, d = -0.44$).

Bei getrennter Betrachtung der Placeboeffekte durch die erste und zweite Verabreichung der Tinktur zeigt sich Folgendes: Die Rückenschmerzen verringern sich direkt nach der ersten Einnahme der Tinktur signifikant ($t(11) = 3.14, p = .02, d = 0.66$), lassen sich aber in dieser nicht konditionierten Gruppe nach Vergabe der Schmerzreize nicht nochmals weiter signifikant reduzieren (nach 1. Tinktur und nach Schmerzreizvergabe: $t(11) = 1.15, p = .55$ (n.s.)). Die Rückenschmerzen der Gruppe mit der Placeboinformation verändern sich demgegenüber nicht signifikant (nach 1. Tinktur und nach Schmerzreizvergabe: $t(11) = -1.92, p = .33$ (n.s.)). Durch die zweite Verabreichung der als Opioid deklarierten Tinktur konnten die Rückenschmerzen tendenziell nochmals weiter reduziert werden, während sich die Rückenschmerzen in der Gruppe mit Placeboinformation nicht signifikant verändern (vor 2. und nach 2. Tinktur: „Opioid“: $t(11) = 2.24, p = .09, d = 0.21$; „Placebo“: $t(11) = -1.92, p = .33$ (n.s.)). Die entsprechenden Mittelwerte finden sich in Tabelle 10, ihr Verlauf in Abbildung 2.

Tabelle 10: Rückenschmerzen in Ruhe (NRS 0 - 10) im Verlauf der Untersuchung (n = 24)

Info	Kondi.	Rückenschmerz in Ruhe (NRS)				
		vor 1. Tinktur	nach 1. Tinktur	nach Schmerzreizen	vor 2. Tinktur	nach 2. Tinktur
		M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	5.42 (2.19)	4.00 (2.13)	3.75 (2.34)	3.58 (2.71)	3.00 (2.73)
„Placebo“	keine	5.00 (1.86)	5.00 (1.76)	5.25 (1.82)	5.58 (1.78)	5.83 (1.95)

Abbildung 2: Rückenschmerzen in Ruhe im Verlauf der Untersuchung (n = 24)



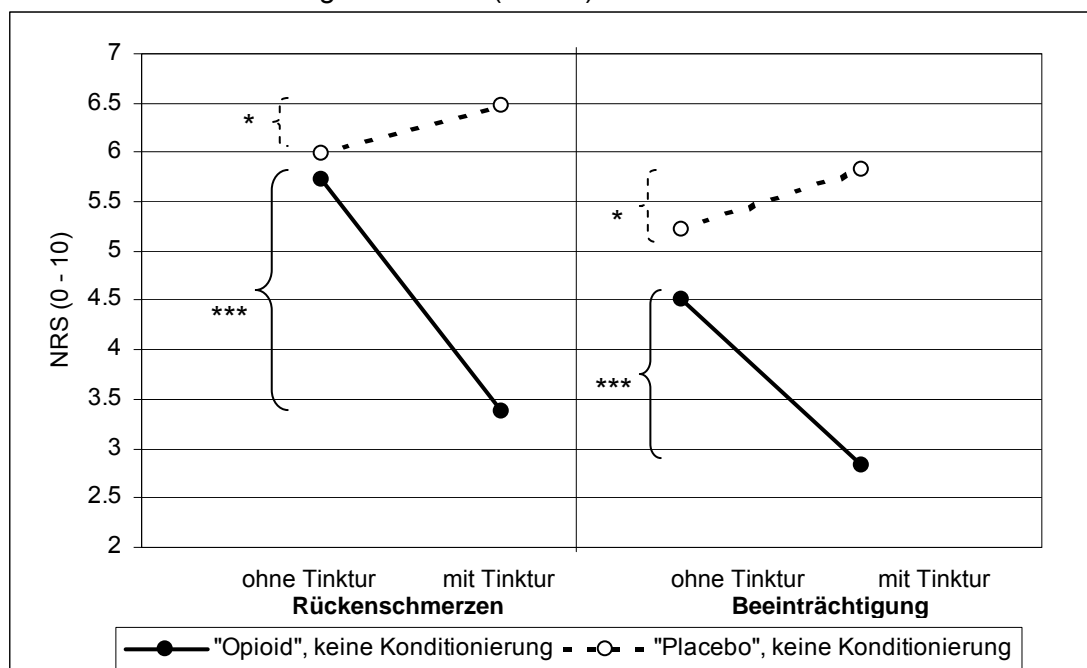
5.2.3. Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten: dritter Aspekt der ersten Haupthypothese

Abbildung 3 zeigt, dass sich Rückenschmerzen und erlebte Beeinträchtigung während der erneuten Durchführung der Aktivitäten nach Einnahme der als Opioid deklarierten Tinktur im Vergleich zur Gruppe mit der Placeboinformation signifikant verringern (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“: Rückenschmerzen: $F(1, 22) = 25.40, p < .001$; Beeinträchtigung: $F(1, 22) = 30.90, p < .001$). Es wurde bei Durchführung der Aktivitäten durch die Tinktur mit der Opioidinformation ein Placeboeffekt aufgebaut (ohne und mit Tinktur: Rückenschmerz: $t(11) = 4.44, p < .001, d = 1.00$; Beeinträchtigung: $t(11) = 4.75, p < .001, d = 0.60$). Die Gruppe mit der Placeboinformation gibt während der erneuten Durchführung der Aktivitäten nach Verabreichung der Tinktur eine Verstärkung ihrer Rückenschmerzen an ($t(11) = -2.55, p = .03, d = -0.36$) und fühlt sich stärker beeinträchtigt ($t(11) = -2.89, p = .02, d = -0.29$). Die Mittelwerte finden sich Tabelle 11.

Tabelle 11: Rückenschmerzen und Beeinträchtigung (NRS 0 - 10) während der Aktivitäten vor und nach Verabreichung der Tinktur (n = 24)

Information	Konditionierung	Rückenschmerz (NRS)		Beeinträchtigung (NRS)	
		ohne Tinktur	mit Tinktur	ohne Tinktur	mit Tinktur
		M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	5.72 (1.81)	3.37 (2.79)	4.52 (2.83)	2.82 (2.81)
„Placebo“	keine	5.98 (1.35)	6.47 (1.36)	5.22 (1.98)	5.82 (2.22)

Abbildung 3: Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten vor und nach Verabreichung der Tinktur (n = 24)



5.2.4. Funktionskapazität während der Aktivitäten: vierter Aspekt der ersten Haupthypothese

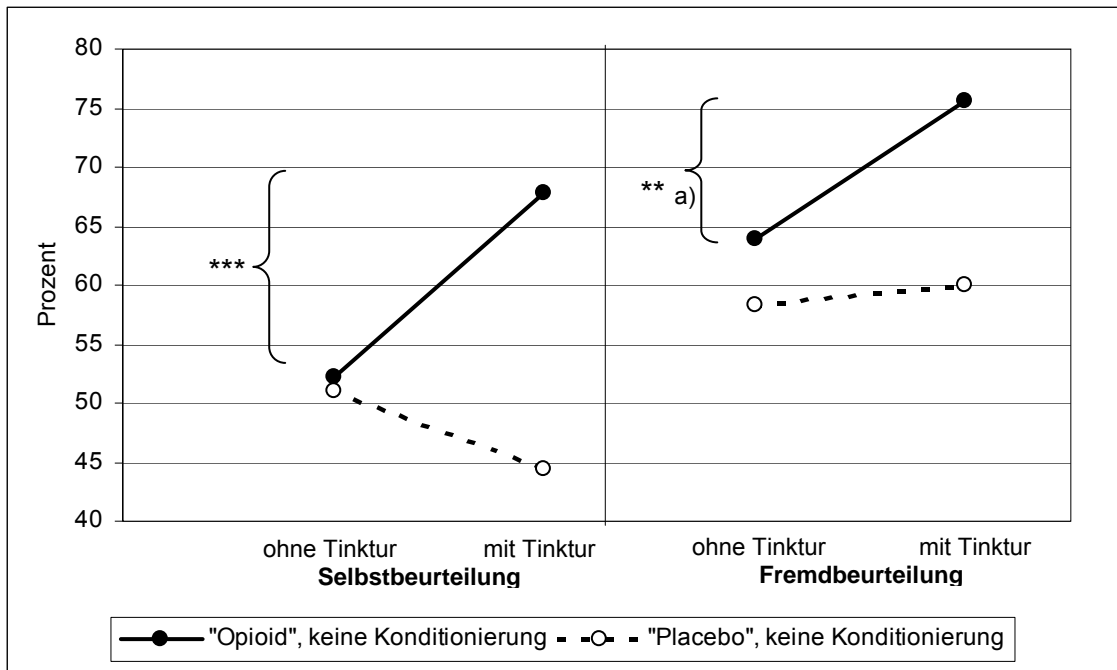
Durch die Information, dass es sich bei der Tinktur um ein Opioid handele, ließ sich die von den Patienten während der Durchführung der Aktivitäten eingeschätzte Funktionskapazität im Vergleich zur Gruppe mit der Placeboinformation signifikant verbessern („Selbstbeurteilung“: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“: $F(1, 22) = 25.00, p < .001$). Die Gruppe mit der Information „Opioid“ beurteilt ihre Funktionskapazität nach Einnahme der Tinktur signifikant besser als zuvor ohne die Tinktur (ohne und mit Tinktur: $t(11) = 5.01, p < .001, d = 0.59$), die andere Gruppe gibt keine Veränderungen der Funktionskapazität nach Tinktureinnahme an und beurteilt diese tendenziell bei der Ausführung der Aktivitäten zum zweiten Mal schlechter ($t(11) = -2.10, p = .06$ (n.s.)).

Die Signifikanz des Interaktionseffekts der Fremdbeurteilung der Funktionskapazität wird knapp verfehlt (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“: $F(1, 22) = 3.88, p = .06$ (n.s.)). In der Gruppe mit der Information „Opioid“ verbessert sich die im Fremdurteil eingeschätzte Funktionskapazität geringfügig (ohne und mit Tinktur: $t(11) = 3.44, p < .01, d = 0.39$), in der Gruppe mit der Information „Placebo“ zeigen sich nach Einnahme der Tinktur keine Veränderungen ($t(11) = 0.44, p = .67$ (n.s.)). Aufgrund des nur tendenziell signifikanten Interaktionseffekts sind diese Einzelvergleiche allerdings nur mit Einschränkungen zu betrachten. Es zeigt sich über beide Gruppen hinweg betrachtet ein signifikanter Haupteffekt „Zeitpunkt“ ($F(1, 22) = 6.90, p = .02$). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 12, der Verlauf in Abbildung 4 auf der folgenden Seite.

Tabelle 12: Selbst- und Fremdbeurteilung der Funktionskapazität während der Aktivitäten (in Prozent) vor und nach Verabreichung der Tinktur (n = 24)

Information	Konditionierung	Selbstbeurteilung		Fremdbeurteilung	
		ohne Tinktur	mit Tinktur	ohne Tinktur	mit Tinktur
		M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	52.22 (22.89)	67.78 (29.24)	63.89 (28.91)	75.56 (30.92)
„Placebo“	keine	51.11 (15.13)	44.44 (15.66)	58.33 (26.38)	60.00 (25.27)

Abbildung 4: Selbst- und Fremdbeurteilung der Funktionskapazität (Prozent) während der Aktivitäten vor und nach Verabreichung der Tinktur (n = 24)



Anmerkung: a) Aufgrund des nur tendenziell signifikanten Interaktionseffekts ist dieser Einzelvergleich nur mit Einschränkungen zu betrachten.

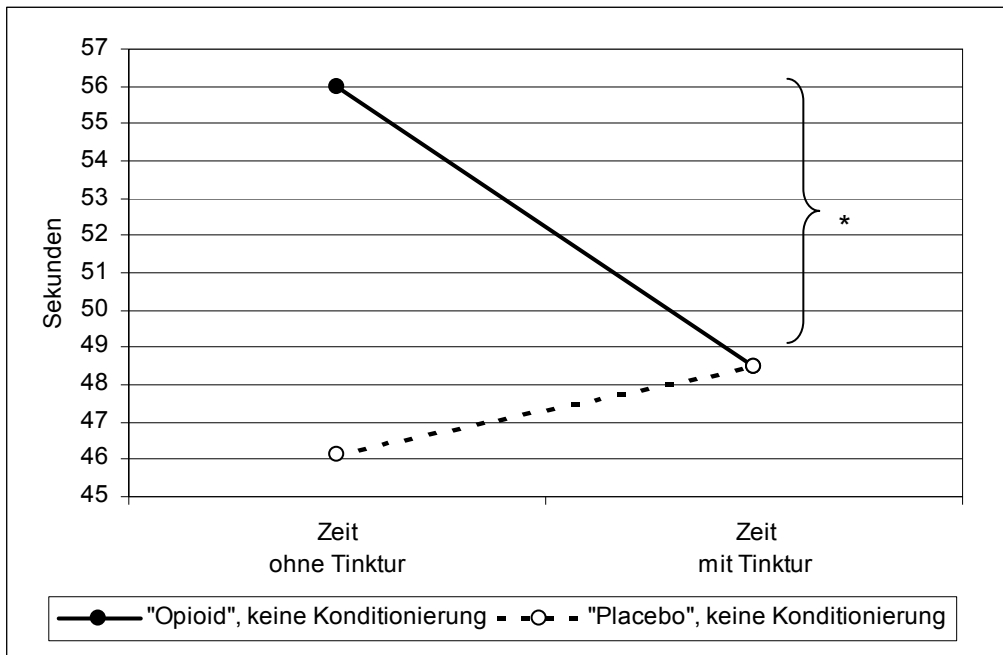
5.2.5. Dauer der Aktivitäten: fünfter Aspekt der ersten Haupthypothese

Die Gruppe mit Information „Opioid“ führt im Vergleich zur Gruppe mit der Placeboinformation die Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur ein wenig schneller durch als zuvor (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Information“: $F(1, 21) = 5.98, p = .02$; „Opioid“, ohne und mit Tinktur: $t(11) = 2.15, p < .05, d = 0.20$). Die Gruppe mit der Placeboinformation benötigt nach Verabreichung der Tinktur genauso lange wie zuvor ohne Tinktur ($t(10) = -1.30, p = .22$ (n.s.)). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 13, ihr Verlauf ist in Abbildung 5 dargestellt. Da ein Proband die Übung 8 nicht durchführen konnte (sich auf einer Liege auf dem Rücken liegend aufsetzen), reduziert sich die Stichprobengröße auf $n = 23$.

Tabelle 13: Dauer der Aktivitäten in Sekunden vor und nach Verabreichung der Tinktur (n = 23)

Information	Konditionierung	Zeitdauer	
		ohne Tinktur	mit Tinktur
		M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine (n = 12)	55.96 (39.43)	48.53 (33.15)
„Placebo“	keine (n = 11)	46.12 (15.71)	48.48 (20.12)

Abbildung 5: Benötigte Zeit bei Durchführung der Aktivitäten vor und nach Einnahme der Tinktur (n = 23)



Anmerkung: Der Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Gruppen ohne Verabreichung der Tinktur ist nicht signifikant ($t(21) = 0.77, p = .45$ (n.s.)).

5.2.6. Befürchtete und tatsächliche Schmerzzunahme während der Aktivitäten: sechster Aspekt der ersten Haupthypothese

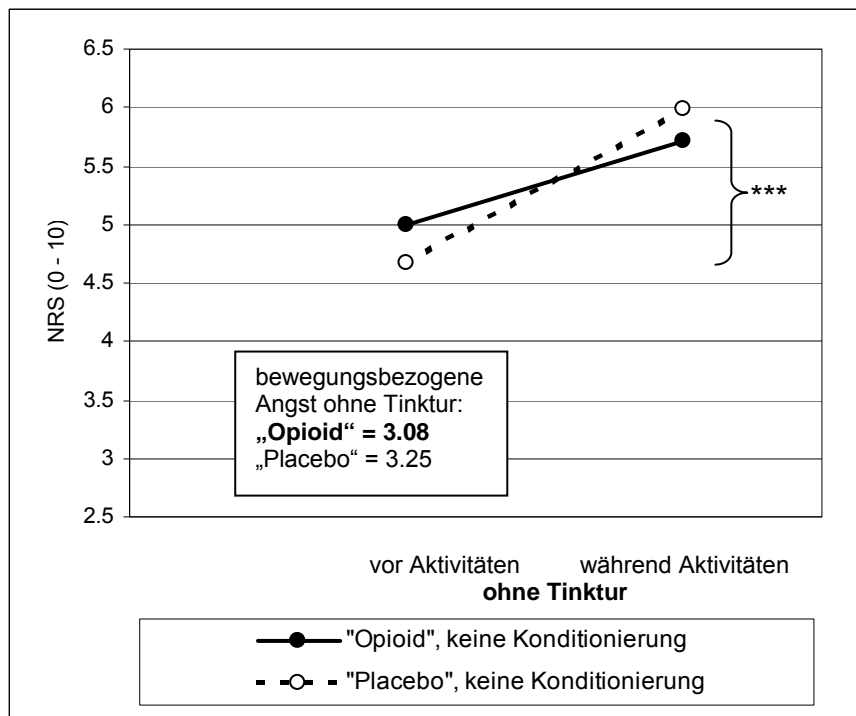
Direkt vor der erstmaligen Durchführung der Aktivitäten ohne Tinktur befürchteten die Gruppe mit der Information „Opioid“ und die Gruppe mit der Information „Placebo“, dass sich dadurch ihre Rückenschmerzen „eher“ verstärken werden. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht bzgl. ihrer bewegungsbezogenen Ängste (Mann-Whitney-U-Test: $z = -0.28, p = .78$ (n.s.)). Die Gruppen unterscheiden sich ebenfalls nicht hinsichtlich der tatsächlichen Schmerzverstärkung während der Aktivitäten (Rückenschmerzen vor Aktivitäten und währenddessen: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Gruppe“: $F(1, 22) = 1.22, p = .28$ (n.s.)), über beide Gruppen hinweg betrachtet verstärken sich die Schmerzen während der Durchführung der Aktivitäten ohne die Tinktur (Rückenschmerzen vor Aktivitäten und währenddessen: Haupteffekt „Zeitpunkt“: $F(1, 22) = 14.01, p = .001$). Die Mittelwerte zur befürchteten und tatsächlichen Schmerzzunahme während der Ausführung der Aktivitäten ohne Tinktur finden sich auf der Folgeseite in Tabelle 14, der Verlauf ist in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 14: Rückenschmerzen vor und während der Aktivitäten und bewegungsbezogene Angst ohne Tinktur (erfragt direkt vor Beginn der Aktivitäten) (n = 24)

Information	Konditionierung	ohne Tinktur		
		bewegungsbezogene Angst	Rückenschmerzen (NRS 0 - 10)	
			vor Aktivitäten	vor Aktivitäten
		M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	3.08 (1.00)	5.00 (2.09)	5.72 (1.81)
„Placebo“	keine	3.25 (0.75)	4.67 (1.67)	5.98 (1.35)

Anmerkung: bewegungsbezogene Angst: „Befürchten Sie jetzt durch die Aktivitäten eine Verstärkung ihrer Rückenschmerzen?“ (0 = „nein“, 1 = „eher nein“, 2 = „weiß nicht“, 3 = „eher ja“, 4 = „ja“)

Abbildung 6: Rückenschmerzen vor und während der Aktivitäten ohne Tinktur. Im Kasten: Bewegungsbezogene Angst (erfragt direkt vor Beginn der Aktivitäten) (n = 24)



Vor der zweiten Durchführung der Aktivitäten nach Verabreichung der Tinktur unterscheiden sich beide Gruppen hinsichtlich ihrer bewegungsbezogenen Ängste (Mann-Whitney-U-Test: $z = -2.99$, $p < .01$). Werden die bewegungsbezogenen Ängste vor der erstmaligen Durchführung der Aktivitäten ohne Tinktur mit den Ängsten vor der zweiten Durchführung der Aktivitäten mit der Tinktur miteinander verglichen, so zeigt sich folgendes. Die Gruppe mit der Placeboinformation befürchtet weiterhin eine Schmerzzunahme (Wilcoxon-Test: $z = -0.71$, $p = .48$). Demgegenüber hat die Gruppe mit der Information „Opioid“ ihre bewegungsbezogenen Ängste signifikant verringert (Wilcoxon-Test: $z = -2.83$, $p < .01$). Nach Verabreichung der als Opioid deklarierten Tinktur befürchten die Probanden „eher nicht“ ($M = 1.25$), dass sich die

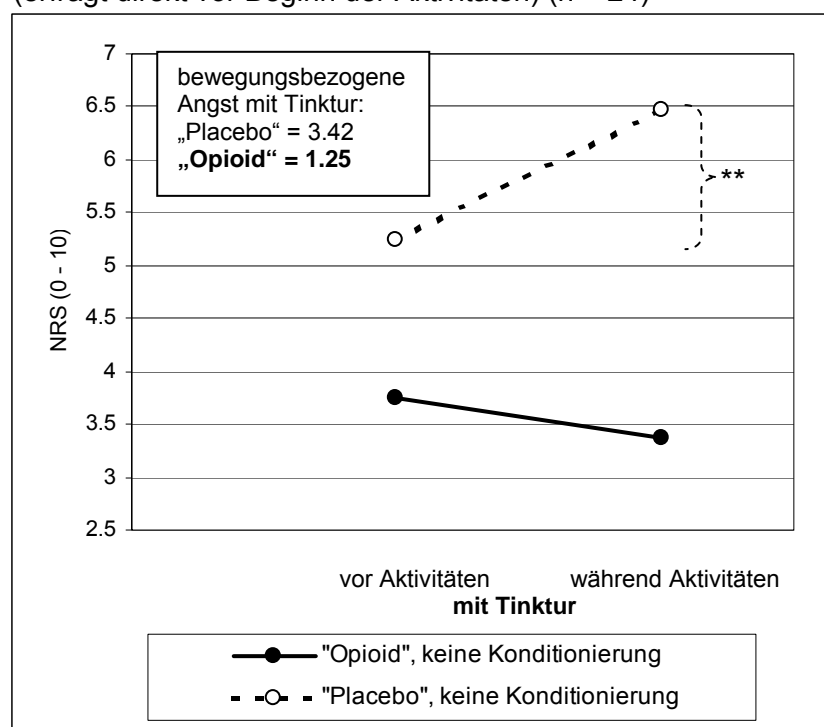
Rückenschmerzen durch die Aktivitäten verstärken werden. Beide Gruppen unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der tatsächlichen Schmerzverstärkung ihrer Rückenschmerzen durch die Aktivitäten nach Verabreichung der Tinktur (Rückenschmerzen vor Aktivitäten und währenddessen: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Gruppe“: $F(1, 22) = 10.36, p < .01$). In der Gruppe mit der Placeboinformation kommt es durch die Aktivitäten erneut zu einer Schmerzverstärkung ($t(11) = -4.07, p < .01$), die Gruppe mit der als Opioid deklarierten Tinktur verändert ihre Rückenschmerzen nicht ($t(11) = 0.97, p = .36$ (n.s.)). Der Verlauf der befürchteten und tatsächlichen Schmerzzunahme während Ausführung der Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur ist in Abbildung 7 dargestellt, die Mittelwerte finden sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: Rückenschmerzen vor und während der Aktivitäten und bewegungsbezogene Angst mit Tinktur (erfragt direkt vor Beginn der Aktivitäten) (n = 24)

Information	Konditionierung	mit Tinktur		
		bewegungsbezogene Angst	Rückenschmerzen (NRS 0 - 10)	
			vor Aktivitäten	vor Aktivitäten
		M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	1.25 (1.66)	3.75 (2.34)	3.37 (2.79)
„Placebo“	keine	3.42 (0.52)	5.25 (1.82)	6.47 (1.36)

Anmerkung: bewegungsbezogene Angst: „Befürchten Sie jetzt durch die Aktivitäten eine Verstärkung ihrer Rückenschmerzen?“ (0 = „nein“, 1 = „eher nein“, 2 = „weiß nicht“, 3 = „eher ja“, 4 = „ja“)

Abbildung 7: Rückenschmerzen vor und während der Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur. Im Kasten: Bewegungsbezogene Angst (erfragt direkt vor Beginn der Aktivitäten) (n = 24)



5.3. Ergebnisse zur zweiten Haupthypothese

2. Haupthypothese: Die Ausprägung des Placeboeffekts lässt sich in den Gruppen mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen vergrößern. Die Effekte sind bei sofortiger Konditionierung signifikant größer als bei verzögerter Konditionierung. Die Gruppe ohne Konditionierung zeigt den geringsten Placeboeffekt.

Es wird der Verlauf der Variablen in den drei Gruppen mit der Information „Opioid“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) miteinander verglichen (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“). Der für diese Fragestellung nicht relevante Haupteffekt „Zeitpunkt“ weist darauf hin, dass sich über alle drei Gruppen hinweg betrachtet aufgrund der Opioidinformation ein Placeboeffekt aufbauen ließ.

5.3.1. Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize: erster Aspekt der zweiten Haupthypothese

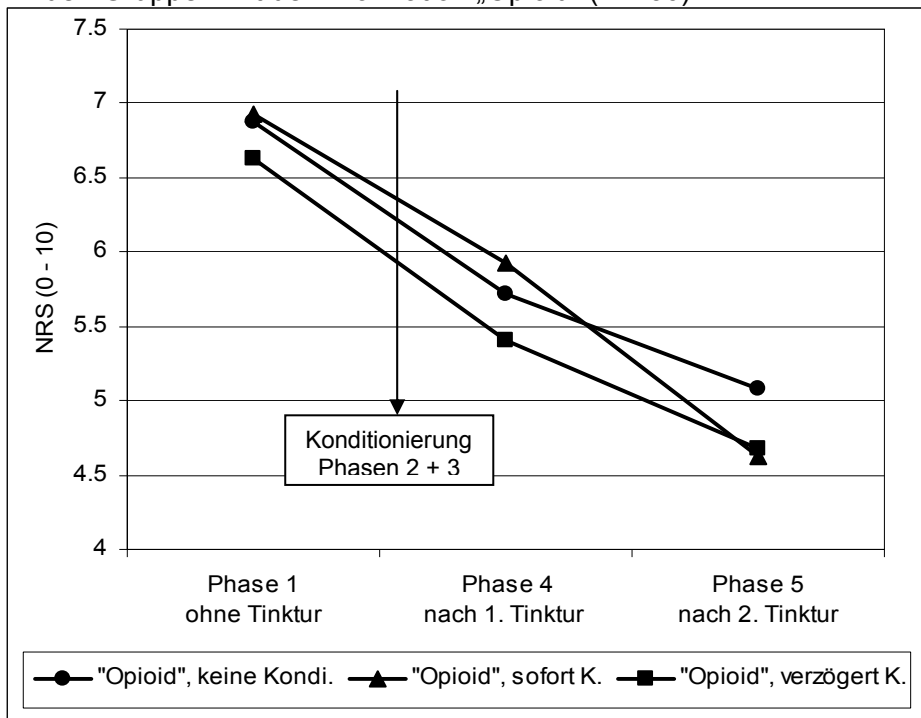
Die drei Gruppen mit der Information „Opioid“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) zeigen im Verlauf der Phasen 1, 4 und 5 keine signifikanten Unterschiede in ihrem Schmerzempfinden. Der Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“ wird nicht signifikant ($F(4, 66) = 0.49, p = .69$ (n.s.), $\epsilon = .74$). Es zeigt sich über alle drei Gruppen hinweg betrachtet eine signifikante Verringerung der wahrgenommenen Schmerzreizintensitäten infolge der Opioidinformation (Haupteffekt „Zeitpunkt“: $F(2, 66) = 42.02, p < .001, \epsilon = .74$). Die Mittelwerte der drei Gruppen sind in Tabelle 16 wiedergegeben. Der Verlauf der Mittelwerte ist auf der folgenden Seite in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 16: Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen (NRS 0 - 10) der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)

Konditionierung	Phase 1	Phase 4	Phase 5
	ohne Tinktur	nach 1. Tinktur und Kondit.	nach 2. Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	6.88 (1.11)	5.72 (1.51)	5.08 (2.16)
sofort	6.93 (0.96)	5.92 (1.34)	4.62 (1.62)
verzögert	6.63 (1.04)	5.40 (1.90)	4.68 (2.09)
gesamt	6.82 (1.02)	5.68 (1.57)	4.79 (1.93)

Anmerkung: Die Angaben zu Mittelwerten und Standardabweichungen der Konditionierungsphasen 2 und 3 befinden sich in Tabelle 29 im Anhang A12, da sie nicht in die Auswertung eingehen.

Abbildung 8: Verlauf der Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen in den Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)



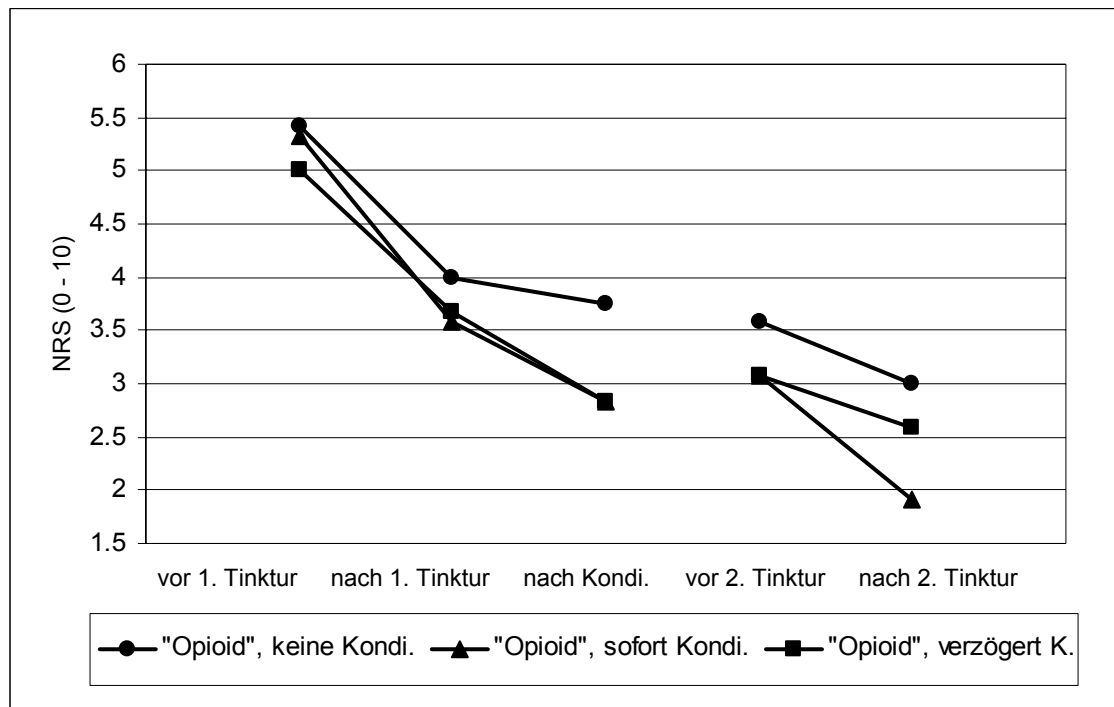
5.3.2. Rückenschmerzen in Ruhe: zweiter Aspekt der zweiten Haupthypothese

Die drei Konditionierungsgruppen (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) mit der Information „Opioid“ zeigen im Gesamtverlauf nach der zweimaligen Einnahme der Tinktur keine signifikanten Unterschiede ihrer Rückenschmerzen (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“, 5 Messzeitpunkte siehe Tabelle 17 bzw. Abbildung 9: $F(8, 132) = 0.92, p = .47$ (n.s.), $\epsilon = .60$). Die Rückenschmerzen verringern sich im Gesamtverlauf, über alle drei Gruppen hinweg betrachtet, statistisch signifikant (Haupteffekt „Zeitpunkt“, 5 Messzeitpunkte: $F(4, 132) = 51.09, p < .001, \epsilon = .60$). Die Mittelwerte der drei Gruppen sind in Tabelle 17 wiedergegeben, ihr Verlauf ist auf der folgenden Seite in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 17: Mittelwerte der Rückenschmerzen in Ruhe (NRS 0 - 10) der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)

Konditionierung	Rückenschmerz in Ruhe (NRS)				
	vor 1. Tinktur	nach 1. Tinktur	nach Kondi.	vor 2. Tinktur	nach 2. Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	5.42 (2.19)	4.00 (2.13)	3.75 (2.34)	3.58 (2.71)	3.00 (2.73)
sofort	5.33 (1.92)	3.58 (1.56)	2.83 (1.59)	3.08 (1.89)	1.92 (1.73)
verzögert	5.00 (1.65)	3.67 (1.56)	2.83 (1.12)	3.08 (1.51)	2.58 (1.38)
gesamt	5.25 (1.89)	3.75 (1.73)	3.14 (1.76)	3.25 (2.05)	2.50 (2.02)

Abbildung 9: Verlauf der Rückenschmerzen in Ruhe in den Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)



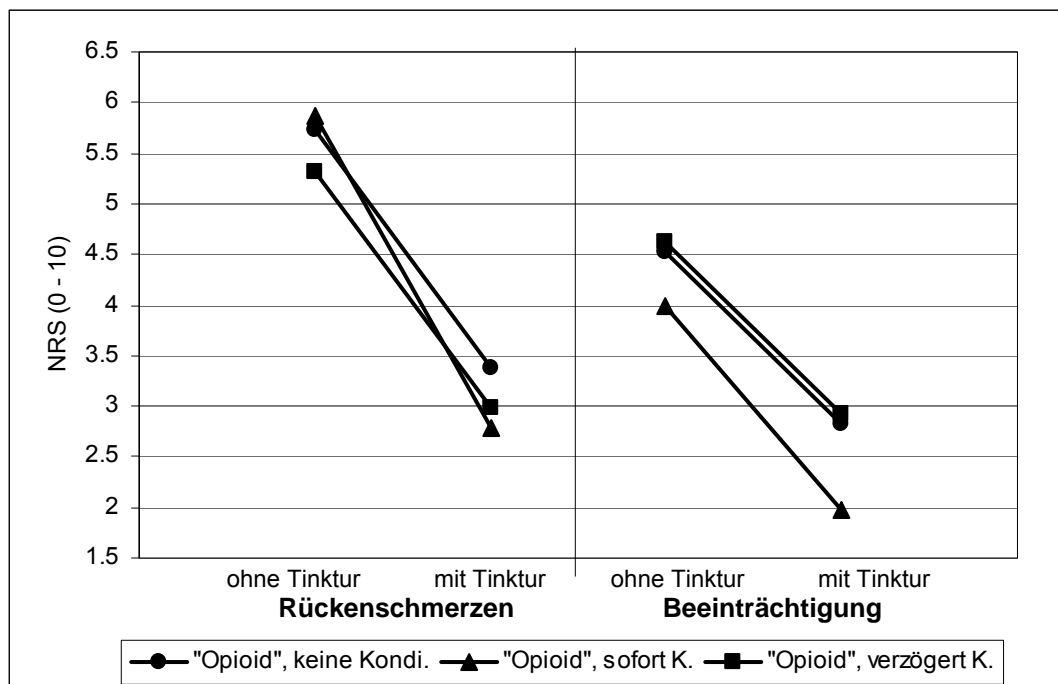
5.3.3. Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten: dritter Aspekt der zweiten Haupthypothese

Es bestehen zwischen den drei Gruppen mit der Information „Opioid“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) keine signifikanten Unterschiede in der Beeinflussung der Rückenschmerzen und der erlebten Beeinträchtigung bei Durchführung der Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: Rückenschmerz: $F(2, 33) = 0.89$, $p = .42$ (n.s.); Beeinträchtigung: $F(2, 33) = 0.20$, $p = .82$ (n.s.)). Es zeigt sich über alle drei Gruppen hinweg eine signifikante Verringerung der Rückenschmerzen und der erlebten Beeinträchtigung während der erneuten Durchführung der Aktivitäten mit der Tinktur (Haupteffekte: „Zeitpunkt“: Rückenschmerzen: $F(1, 33) = 97.97$, $p < .001$; Beeinträchtigung: $F(1, 33) = 57.13$, $p < .001$). Die Mittelwerte der Variablen finden sich in Tabelle 18, ihr Verlauf ist in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 18: Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten (NRS 0 - 10) der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)

Konditionierung	Rückenschmerz (NRS)		Beeinträchtigung (NRS)	
	ohne Tinktur	mit Tinktur	ohne Tinktur	mit Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	5.72 (1.81)	3.37 (2.79)	4.52 (2.83)	2.82 (2.81)
sofort	5.87 (1.78)	2.78 (1.50)	4.00 (2.19)	1.98 (1.60)
verzögert	5.32 (1.57)	2.98 (1.55)	4.62 (2.08)	2.92 (1.97)
gesamt	5.63 (1.69)	3.04 (1.99)	4.38 (2.34)	2.57 (2.17)

Abbildung 10: Rückenschmerzen und erlebte Beeinträchtigung (NRS) bei Durchführung der Aktivitäten der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)



5.3.4. Funktionskapazität während der Aktivitäten: vierter Aspekt der zweiten Haupt-hypothese

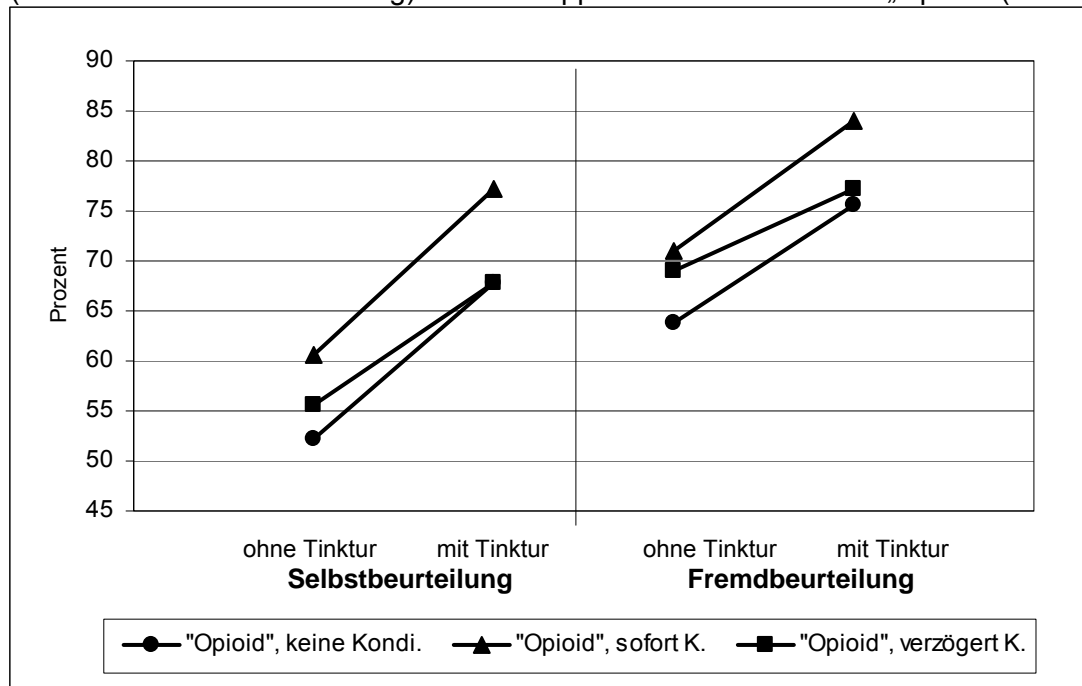
Es bestehen zwischen den drei Gruppen mit der Information „Opioid“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) keine signifikanten Unterschiede dabei, inwieweit sich die Funktionskapazität (Selbst- und Fremdbeurteilung) bei Durchführung der Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur verbessern lässt (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: Selbstbeurteilung $F(2, 33) = 0.47, p = .63$ (n.s.); Fremdbeurteilung: $F(2, 33) = 0.41, p = .67$ (n.s.)). Über alle drei Gruppen hinweg betrachtet zeigt die Funktionskapazität in beiden Beurteilungsmaßen signifikante Verbesserungen nach Einnahme der Tinktur mit der Opioidinformation

(Haupteffekte: „Zeitpunkt“: Selbstbeurteilung: $F(1, 33) = 57.90, p < .001$; Fremdbeurteilung: $F(1, 33) = 27.18, p < .001$). Die Mittelwerte sind in Tabelle 19 wiedergegeben, der Verlauf der Variablen ist in Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 19: Selbst- und Fremdbeurteilung der Funktionskapazität (in Prozent) der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)

Konditionierung	Funktionskapazität Selbstbeurteilung		Funktionskapazität Fremdbeurteilung	
	ohne Tinktur	mit Tinktur	ohne Tinktur	mit Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	52.22 (22.89)	67.78 (29.24)	63.89 (28.91)	75.56 (30.92)
sofort	60.56 (20.78)	77.22 (15.43)	71.11 (22.62)	83.89 (13.17)
verzögert	55.56 (19.76)	67.78 (20.47)	68.89 (28.76)	77.22 (27.48)
gesamt	56.11 (20.86)	70.93 (22.26)	67.96 (26.32)	78.89 (24.61)

Abbildung 11: Verlauf der Funktionskapazität bei Durchführung der Aktivitäten (Selbst- und Fremdbeurteilung) in den Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)



5.3.5. Dauer der Aktivitäten: fünfter Aspekt der zweiten Haupthypothese

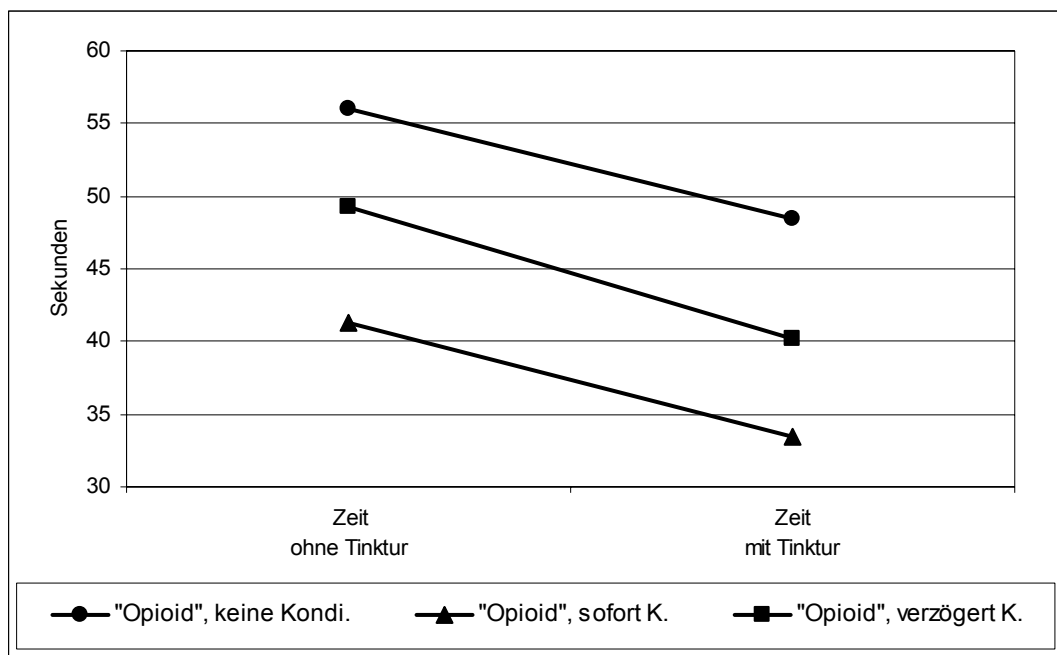
Es bestehen zwischen den drei Gruppen mit der Information „Opioid“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) keine signifikanten Unterschiede dabei, wie schnell die Aktivitäten vor und nach der Einnahme der Tinktur durchgeführt werden (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: $F(2, 33) = 0.04, p = .96$ (n.s.)). Es zeigt sich über alle drei Gruppen hinweg

eine signifikante Verringerung der Durchführungszeit der Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur mit der Information „Opioid“ (Haupteffekt „Zeitpunkt“: $F(1, 33) = 11.97, p < .01$). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 20, der Verlauf ist in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 20: Zeitdauer der Aktivitäten der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)

Konditionierung	Zeitdauer (sec.)	
	ohne Tinktur	mit Tinktur
	M (SD)	M (SD)
keine	55.96 (39.43)	48.53 (33.15)
sofort	41.30 (13.77)	33.47 (9.46)
verzögert	49.24 (31.04)	40.25 (14.09)
gesamt	48.83 (29.80)	40.75 (21.79)

Abbildung 12: Zeitdauer der Aktivitäten ohne und mit Tinktur in den Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)



5.4. Ergebnisse zur dritten Haupthypothese

3. Haupthypothese: In der Gruppe mit der Placeboinformation lässt sich durch aktuelle Lernerfahrungen ein Placeboeffekt aufbauen. Die Effekte sind bei sofortiger Konditionierung signifikant größer als bei verzögerter Konditionierung. Die Gruppe ohne Konditionierung zeigt keinen Placeboeffekt.

Es wird der Verlauf der Variablen in den drei Gruppen mit der Information „Placebo“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) miteinander verglichen, von Relevanz ist der Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“.

5.4.1. Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize: erster Aspekt der dritten Haupthypothese

Die drei Gruppen mit der Information „Placebo“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) zeigen im Gesamtverlauf keine signifikanten Unterschiede in ihrem Schmerzempfinden (Phasen 1, 4 und 5: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: $F(4, 66) = 1.56$, $p = .22$ (n.s.), $\epsilon = 0.68$; Haupteffekt „Zeitpunkt“: $F(2, 66) = 4.80$, $p < .03$, $\epsilon = 0.68$). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 21, ihr Verlauf ist in Abbildung 13 dargestellt.

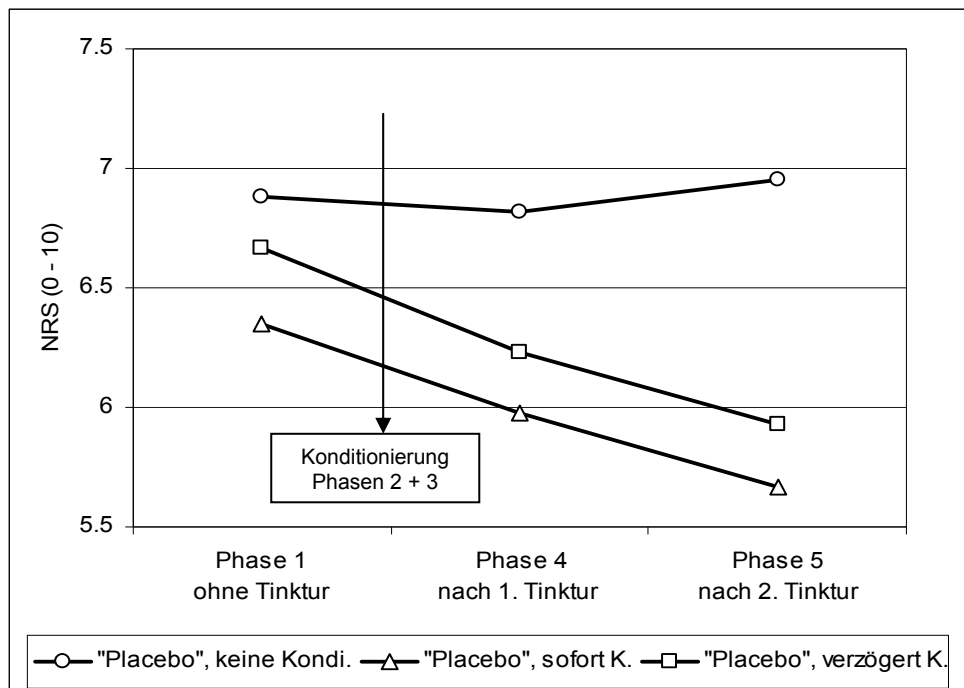
Werden im Rahmen einer Post hoc-Analyse die beiden konditionierten Gruppen zusammengefasst und mit der nicht konditionierten Gruppe verglichen, so ergibt sich bei Betrachtung des Gesamteffekts ein signifikanter Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“ (Phase 1 und 5: $F(1, 34) = 4.27$, $p < .05$). Die im Anschluss daran durchgeführten Post hoc t-Tests mit Bonferroni-Korrektur ergaben Folgendes: Durch aktuelle Lernerfahrungen im Rahmen der Konditionierungsprozedur ließ sich in den konditionierten Gruppen im Gesamtverlauf ein Placeboeffekt mit einer Effektstärke von $d = 0.52$ aufbauen (Phase 1 und 5: $t(23) = 2.80$, $p = .02$). Die nicht konditionierte Gruppe verändert ihr Schmerzempfinden demgegenüber nicht signifikant (Phase 1 und 5: $t(11) = -0.46$, $p = 1.00$ (n.s.)). Wird der Placeboeffekt betrachtet, der sich im Anschluss an die Konditionierung allein durch die erneute Tinktur Anwendung aufbauen ließ, so zeigt sich in den konditionierten Gruppen eine geringfügige Verringerung des Schmerzempfindens der elektrischen Reize (Phase 4 und 5: $t(23) = 2.55$, $p = .03$, $d = 0.20$). Die nicht konditionierte Gruppe verändert ihr Schmerzempfinden demgegenüber nicht signifikant (Phase 4 und 5: $t(11) = -2.00$; $p = .21$ (n.s.)).

Tabelle 21: Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen (NRS 0 - 10) der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)

Konditionierung	Phase 1	Phase 4	Phase 5
	ohne Tinktur	nach 1. Tinktur und Kondit.	nach 2. Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine (n = 12)	6.88 (1.05)	6.82 (1.05)	6.95 (0.98)
sofort (n = 12)	6.35 (1.33)	5.98 (1.82)	5.67 (1.82)
verzögert (n = 12)	6.67 (0.98)	6.23 (1.24)	5.93 (1.31)
ja (n=24)	6.51 (1.16)	6.11 (1.53)	5.80 (1.56)

Anmerkung: Konditionierung „ja“: Zusammenfassung der Gruppen sofortige und verzögerte Konditionierung im Rahmen der Post hoc-Analyse. Die Angaben zu Mittelwerten und Standardabweichungen der Konditionierungsphasen 2 und 3 befinden sich in Tabelle 30 im Anhang A12, da sie nicht in die Auswertung eingehen.

Abbildung 13: Verlauf der Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen (NRS 0 - 10) in den Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)



5.4.2. Rückenschmerzen in Ruhe: zweiter Aspekt der dritten Haupthypothese

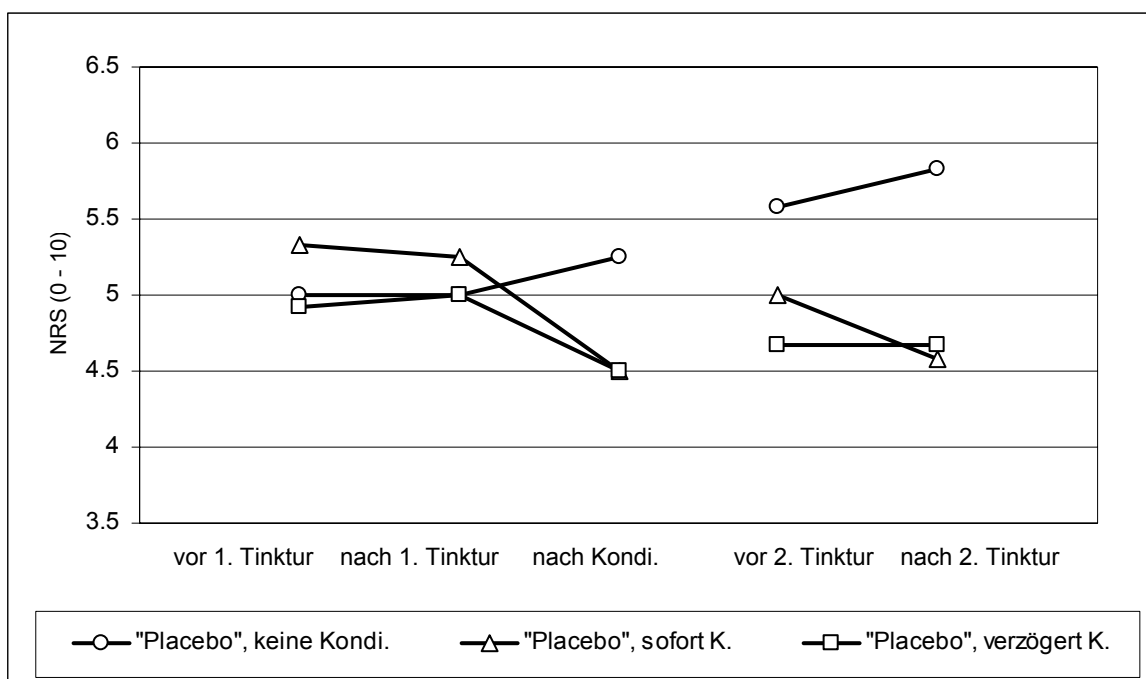
Die drei Konditionierungsgruppen (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) mit der Information „Placebo“ zeigen im Gesamtverlauf nach Einnahme der beiden Tinkturen signifikante Unterschiede ihrer Rückenschmerzen (5 Messzeitpunkte siehe Abbildung 14: Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: $F(8, 132) = 3.12, p = .02, \epsilon = 0.51$). Der Haupteffekt „Zeitpunkt“ wird nicht signifikant ($F(4, 132) = 1.53, p = .23$ (n.s.), $\epsilon = 0.51$). Die Post hoc erfolgten t-Test mit Bonferroni-Korrektur zeigen im Gesamtverlauf in der nicht konditionierten

Gruppe eine signifikante Zunahme der Rückenschmerzen (Gesamteffekt: vor 1. und nach 2. Tinktur: $t(11) = -4.02$, $p < .01$, $d = -0.44$). Die Rückenschmerzen der beiden konditionierten Gruppen verändern sich demgegenüber im Gesamtverlauf nicht signifikant (Gesamteffekt: vor 1. und nach 2. Tinktur: sofortige Konditionierung: $t(11) = 1.57$, $p = .29$ (n.s.); verzögerte Konditionierung: $t(11) = 0.56$, $p = 1.00$ (n.s.)). Bei getrennter Betrachtung der Effekte im zeitlichen Verlauf ergibt sich nach der ersten Tinktureinnahme im Anschluss an die sofortige Konditionierung eine signifikante Verringerung der Rückenschmerzen (Post hoc t-Test mit Bonferroni-Korrektur: Effekt nach 1. Tinktur und nach Konditionierung: $t(11) = 2.69$, $p = .04$, $d = 0.43$), die beiden anderen Gruppen zeigen zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Veränderungen („keine Konditionierung“: $t(11) = -1.92$, $p = .33$ (n.s.), „verzögerte Konditionierung“: $t(11) = 1.25$, $p = .47$ (n.s.)). Die Mittelwerte für die verschiedenen Zeitpunkte sind in Tabelle 22 wiedergegeben, der Verlauf der Rückenschmerzen findet sich in Abbildung 14.

Tabelle 22: Mittelwerte der Rückenschmerzen in Ruhe (NRS 0 - 10) der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)

Konditionierung	Rückenschmerz in Ruhe (NRS)				
	vor 1. Tinktur	nach 1. Tinktur	nach Kondi.	vor 2. Tinktur	nach 2. Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	5.00 (1.86)	5.00 (1.76)	5.25 (1.82)	5.58 (1.78)	5.83 (1.95)
sofort	5.33 (1.61)	5.25 (1.55)	4.50 (1.93)	5.00 (1.86)	4.58 (2.31)
verzögert	4.92 (2.11)	5.00 (2.05)	4.50 (1.78)	4.67 (1.61)	4.67 (1.97)

Abbildung 14: Verlauf der Rückenschmerzen in Ruhe in den Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)



5.4.3. Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten: dritter Aspekt der dritten Haupthypothese

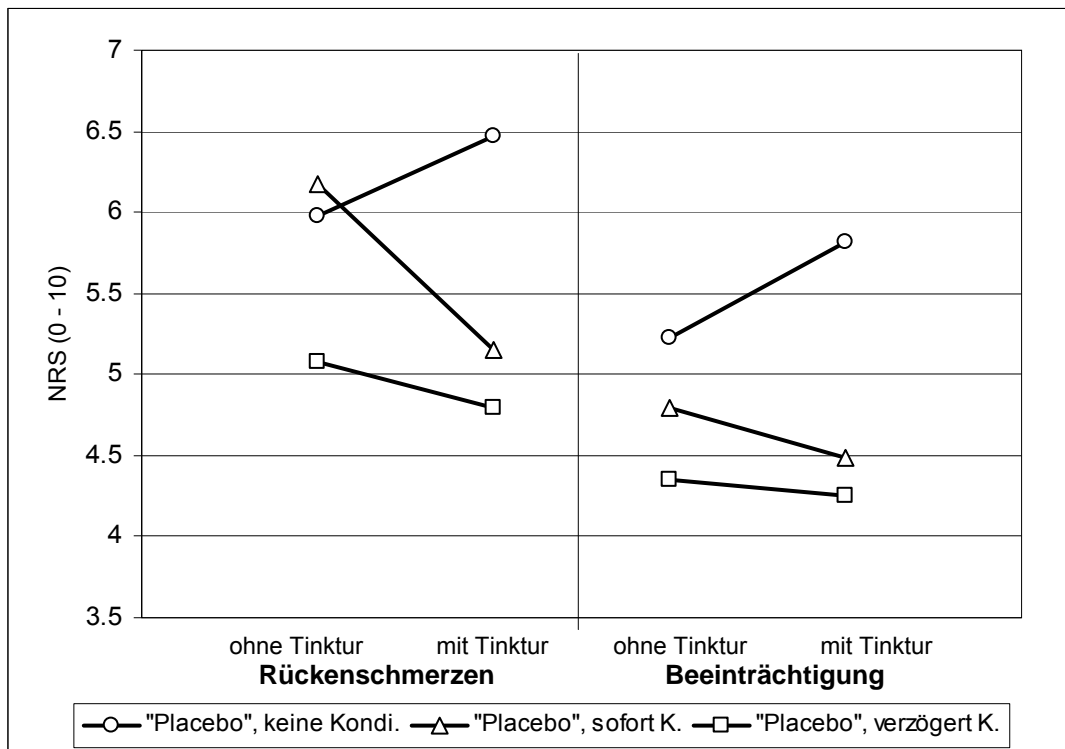
Es bestehen zwischen den drei Gruppen mit der Information „Placebo“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) nach Einnahme der Tinktur signifikante Unterschiede in der Stärke der Rückenschmerzen bei Durchführung der Aktivitäten (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: Rückenschmerz: $F(2, 33) = 3.94, p = .03$). Die Rückenschmerzen während der Aktivitäten reduzieren sich nach Einnahme der Tinktur in der sofort konditionierten Gruppe signifikant ($t(11) = 2.32, p = .02$, Effektstärke $d = 0.57$), in der nicht konditionierten Gruppe nehmen diese signifikant zu ($t(11) = -2.55, p = .03, d = -0.36$), die verzögert konditionierte Gruppe zeigt keine Veränderungen ($t(11) = 0.63, p = .27$ (n.s.)). Der Haupteffekt „Zeitpunkt“ erbringt kein signifikantes Ergebnis ($F(1, 33) = 1.59, p = .22$ (n.s.)).

Die während der Aktivitäten erlebte Beeinträchtigung ließ sich in den Gruppen mit der Information „Placebo“ durch die Konditionierungsprozedur nicht beeinflussen (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: $F(2, 33) = 2.00, p = .15$ (n.s.)). Der Haupteffekt „Zeitpunkt“ erbringt ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($F(1, 33) = 0.10, p = .76$ (n.s.)). Die Mittelwerte beider Variablen sind in Tabelle 23 wiedergegeben, ihr Verlauf ist in Abbildung 15 auf der folgenden Seite dargestellt.

Tabelle 23: Rückenschmerzen und Beeinträchtigung während der Aktivitäten (NRS 0 -10) der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)

Konditionierung	Rückenschmerz (NRS)		Beeinträchtigung (NRS)	
	ohne Tinktur	mit Tinktur	ohne Tinktur	mit Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	5.98 (1.35)	6.47 (1.36)	5.22 (1.98)	5.82 (2.22)
sofort	6.18 (1.53)	5.15 (2.07)	4.80 (2.39)	4.48 (2.74)
verzögert	5.08 (2.09)	4.80 (2.33)	4.35 (2.54)	4.25 (2.26)

Abbildung 15: Rückenschmerzen und erlebte Beeinträchtigung (NRS) bei Durchführung der Aktivitäten der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)



5.4.4. Funktionskapazität während der Aktivitäten: vierter Aspekt der dritten Haupthypothese

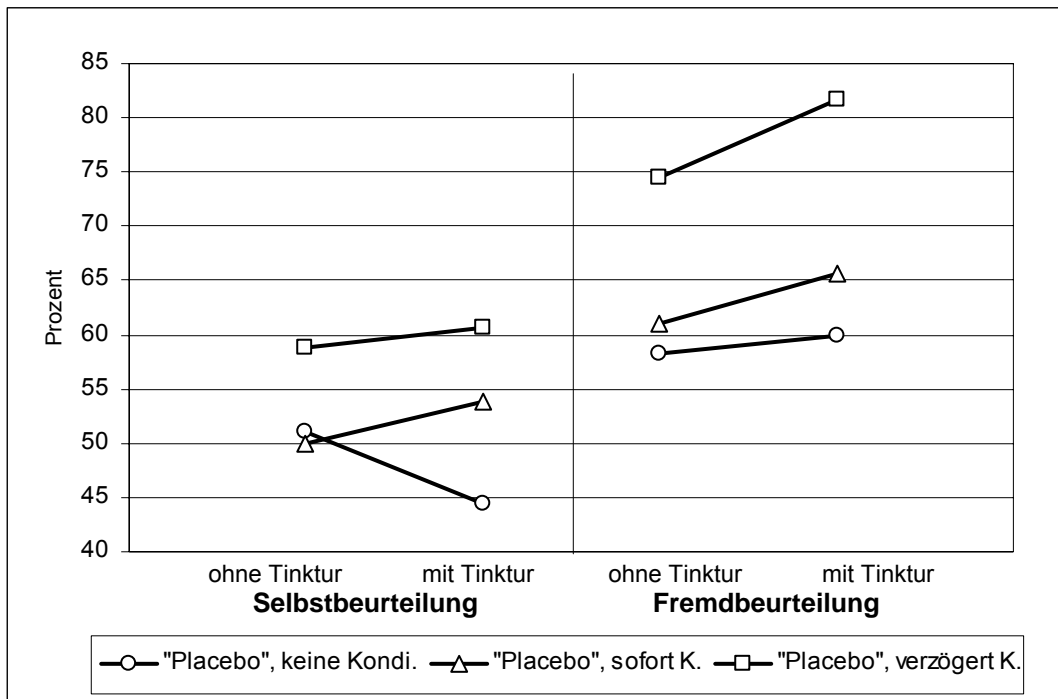
Es bestehen zwischen den drei Gruppen mit der Information „Placebo“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) keine signifikanten Unterschiede in der Funktionskapazität bei Durchführung der Aktivitäten nach Einnahme der Tinktur (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: Selbstbeurteilung $F(2, 33) = 3.03, p = .06$ (n.s.); Fremdbeurteilung: $F(2, 33) = 0.82, p = .45$ (n.s.)). Der tendenziell signifikante Interaktionseffekt der Selbstbeurteilung der Funktionskapazität weist auf ihre tendenzielle Verschlechterung in der nicht konditionierten Gruppe hin ($t(11) = -2.10, p = .06$ (n.s.)).

In der Fremdbeurteilung wird die Funktionskapazität nach der Einnahme der als Placebo deklarierten Tinktur über alle drei Gruppen hinweg geringfügig besser beurteilt (Haupteffekt „Zeitpunkt“: Fremdbeurteilung: $F(1, 33) = 6.30, p = .02$). Die Gesamt-Effektstärke dieser Gruppen beträgt $d = 0.17$ („ohne Tinktur“: $M = 64.6$ ($SD = 26.5$); „mit Tinktur“: $M = 69.1$ ($SD = 27.1$)). In der Selbstbeurteilung erbringt der Haupteffekt „Zeitpunkt“ kein signifikantes Ergebnis ($F(1, 33) = 0.40, p = .84$ (n.s.)). Die Mittelwerte der Funktionskapazität der drei Gruppen finden sich in Tabelle 24, der Verlauf der Funktionskapazität ist in Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 24: Selbst- und Fremdbeurteilung der Funktionskapazität (in Prozent) der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)

Konditionierung	Funktionskapazität Selbstbeurteilung		Funktionskapazität Fremdbeurteilung	
	ohne Tinktur	mit Tinktur	ohne Tinktur	mit Tinktur
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
keine	51.11 (15.13)	44.44 (15.66)	58.33 (26.38)	60.00 (25.27)
sofort	50.00 (20.99)	53.89 (24.03)	61.11 (28.69)	65.56 (28.97)
verzögert	58.89 (23.58)	60.56 (21.92)	74.44 (23.41)	81.67 (24.14)

Abbildung 16: Verlauf der Funktionskapazität bei Durchführung der Aktivitäten (Selbst- und Fremdbeurteilung) in den Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)



5.4.5. Dauer der Aktivitäten: fünfter Aspekt der dritten Haupthypothese

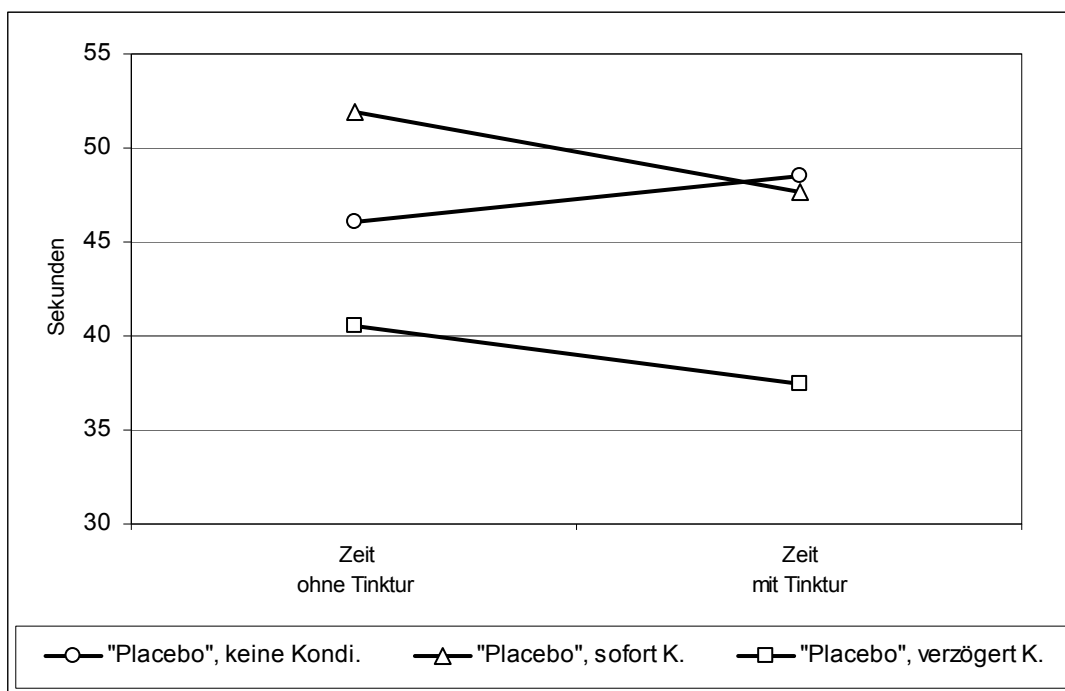
Für die Dauer der Aktivitäten vor und nach Einnahme der Tinktur bestehen zwischen den drei Gruppen mit der Information „Placebo“ (keine, sofortige, verzögerte Konditionierung) nur tendenziell signifikante Unterschiede (Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“: $F(2, 32) = 2.74, p = .08$ (n.s.)). Diese Tendenz geht auf eine Reduktion der Zeitdauer in der sofort konditionierten Gruppe zurück (Post hoc t-Test: ohne und mit Tinktur: $t(11) = 2.59, p = .02, d = 0.20$). Die beiden anderen Gruppen zeigen nach Anwendung der Tinktur keine signifikanten Unterschiede in der benötigten Zeit („keine Konditionierung“: $t(10) = -1.30, p = .22$ (n.s.); „verzögerte Konditionierung“: $t(11) = 1.18, p = .13$ (n.s.)). Der Haupteffekt „Zeitpunkt“ wird

nicht signifikant ($F(1, 32) = 1.88, p = .18$ (n.s.)). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 25, ihr Verlauf ist in Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 25: Zeitdauer der Aktivitäten der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 35)

Konditionierung	Zeitdauer (sec.)	
	ohne Tinktur	mit Tinktur
	M (SD)	M (SD)
keine (n = 11)	46.12 (15.71)	48.48 (20.12)
sofort (n = 12)	51.88 (22.33)	47.68 (19.52)
verzögert (n = 12)	40.49 (16.55)	37.35 (11.52)

Abbildung 17: Zeitdauer der Aktivitäten in den Gruppen mit der Information „Placebo“ ohne und mit Tinktur (n = 35)



5.5. Zusatzhypothesen

5.5.1. Erste Zusatzhypothese: Erwartete Schmerzlinderung und Zusammenhänge zur tatsächlichen Schmerzreduktion (Placeboeffekt)

Die erwartete Schmerzlinderung wurde zu drei Zeitpunkten erfragt: direkt vor der ersten Einnahme der Tinktur (Zeitpunkt 1), direkt vor zweiten Einnahme (Zeitpunkt 2) und nach Abschluss des Experiments (Zeitpunkt 3: zukünftige Schmerzlinderung durch Anwendung genau dieser Tinktur). Zu allen drei Zeitpunkten bestehen zwischen den Gruppen mit der Information „Opioid“ und der Information „Placebo“ signifikante Unterschiede in der erwarteten Schmerzreduktion (Mann-Whitney-U-Test: 1. Zeitpunkt: $z = -7.70$, $p < .001$; 2. Zeitpunkt: $z = -5.81$, $p < .001$; 3. Zeitpunkt: $z = -5.75$, $p < .001$). Die Erwartungen bzgl. der Wirksamkeit der Tinktur sind zu allen drei Zeitpunkten in den Gruppen mit der Information „Opioid“ signifikant größer als in den Gruppen mit der Placeboinformation. Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 26, der Verlauf ist für alle sechs Untersuchungsgruppen in Abbildung 18 dargestellt.

Zusatzhypothese 1.1.: Bei Betrachtung des Verlaufs der Wirksamkeitserwartungen in den drei verschiedenen Konditionierungsgruppen mit der Opioidinformation zeigt sich Folgendes: Die durch die Tinktur erwartete Schmerzlinderung wird vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt (vor 1. und vor 2. Tinktur) in den beiden konditionierten Gruppen aufrechterhalten (Wilcoxon-Test: „sofortige Konditionierung“: $z = -1.63$, $p = .10$ (n.s.); „verzögerte Konditionierung“ $z = -1.39$, $p = .16$ (n.s.)). Die nicht konditionierte Gruppe mit der Information „Opioid“ reduziert ihre Erwartungen ($z = -2.23$, $p = .03$). Im Gesamtverlauf nimmt die erwartete Schmerzlinderung bei den nicht konditionierten und verzögert konditionierten Gruppen mit der Information „Opioid“ signifikant ab (Friedman-Test: „keine Konditionierung“: $\chi^2(2, n = 12) = 9.75$, $p < .01$; „verzögerte Konditionierung“: $\chi^2(2, n = 12) = 6.08$, $p < .05$). Die sofort konditionierte Gruppe behält ihre Erwartung im Gesamtverlauf bei ($\chi^2(2, n = 12) = 1.62$, $p = .45$ (n.s.)). Die Wirksamkeitserwartungen lassen sich im Gesamtverlauf bei den Gruppen mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen nicht steigern, aber durch sofortige Konditionierung aufrechterhalten.

Zusatzhypothese 1.2.: In den Gruppen mit der Information „Placebo“ wurden von der ersten zur zweiten Einnahme der Tinktur durch sofortige Konditionierung Wirksamkeitserwartungen aufgebaut (Wilcoxon-Test: $z = -2.06$, $p = .04$). Die verzögert konditionierte Gruppe ändert demgegenüber ihre Erwartungen nicht signifikant, tendenziell lassen sich Wirksamkeitserwartungen aufbauen ($z = -1.84$, $p = .07$ (n.s.)). Im Gesamtverlauf zeigen sich in beiden konditionierten Gruppen mit der Information „Placebo“ signifikante Veränderungen der Wirksam-

keitserwartungen (Friedman-Test: „sofortige Konditionierung“: $\chi^2(2, n = 12) = 7.41, p = .03$; „verzögerte Konditionierung“: $\chi^2(2, n = 12) = 7.00, p = .03$). Das Ausmaß der erwarteten Schmerzlinderung ist jedoch sehr gering („sofortige Konditionierung“: $M = 1.75$, „verzögerte Konditionierung“: $M = 1.58$; vgl. inhaltliche Bedeutung unter Tabelle 26 bzw. Abbildung 18). Die nicht konditionierte Gruppe erwartet durch die Tinktur zu jedem Zeitpunkt keine Schmerzreduktion.

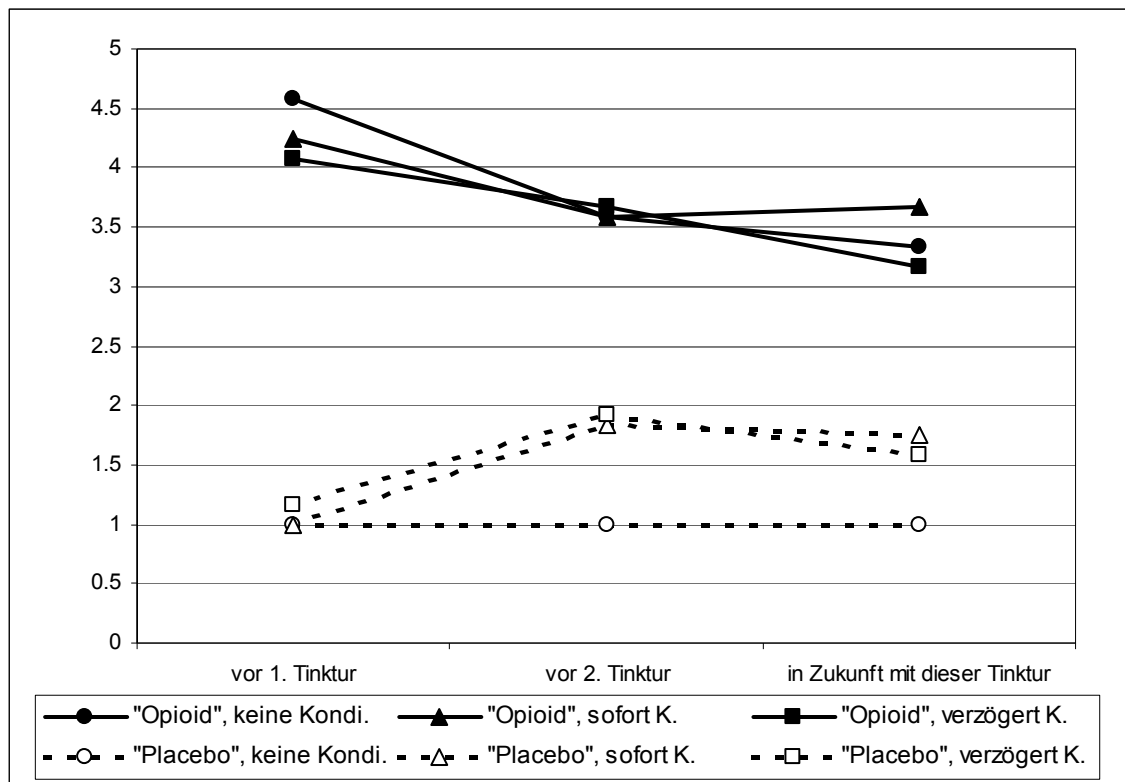
Zusatzhypothese 1.3.: In der Gesamtstichprobe ergibt sich eine signifikante mittlere Korrelation zwischen der vor Anwendung der ersten Tinktur erwarteten Schmerzlinderung und der tatsächlichen Verringerung der Rückenschmerzen von $r = 0.68$ (Spearman-Korrelation, $p < .001$, Placeboeffekt = Differenz der Rückenschmerzen vor und nach 1. Tinktur). Die vor der zweiten Anwendung der Tinktur erfragte erwartete Schmerzlinderung korreliert hoch ($r = 0.75$) mit dem Gesamt-Placeboeffekt (Spearman-Korrelation, $p < .001$, Placeboeffekt = Differenz der Rückenschmerzen vor 1. und nach 2. Tinktur). Die Korrelation dieser Erwartung mit dem Gesamt-Placeboeffekt bzgl. der elektrischen Schmerzreize beträgt $r = 0.62$ (Spearman-Korrelation, $p < .001$, Placeboeffekt = Differenz der Schmerzreizeinschätzungen vor 1. und nach 2. Tinktur).

Tabelle 26: erwartete Schmerzlinderung (erfragt direkt vor 1. und 2. Einnahme der Tinktur zukünftige erwartete Schmerzlinderung mit dieser Tinktur, $N = 72$)

Information	Konditionierung	erwartete Schmerzlinderung		
		vor 1. Tinktur	vor 2. Tinktur	in Zukunft mit dieser Tinktur
		M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	4.58 (1.51)	3.58 (1.62)	3.33 (1.72)
„Opioid“	sofort	4.25 (1.49)	3.58 (1.08)	3.67 (0.89)
„Opioid“	verzögert	4.08 (1.17)	3.67 (1.07)	3.17 (1.12)
„Placebo“	keine	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)
„Placebo“	sofort	1.00 (0.00)	1.83 (1.12)	1.75 (1.14)
„Placebo“	verzögert	1.17 (0.58)	1.92 (1.24)	1.58 (0.90)
„Opioid“	gesamt	4.31 (1.37)	3.61 (1.25)	3.39 (1.27)
„Placebo“	gesamt	1.06 (0.33)	1.58 (1.03)	1.44 (0.88)

Anmerkung: Was erwarten Sie jetzt nach Anwendung genau dieser Tinktur? (1 = „keine Schmerzreduktion“, 2 = „sehr geringe Schmerzreduktion“, 3 = „mäßige Schmerzreduktion“, 4 = „starke Schmerzreduktion“, 5 = „sehr starke Schmerzreduktion“, 6 = „Schmerzfreiheit“).

Abbildung 18: erwartete Schmerzlinderung (erfragt direkt vor 1. und 2. Einnahme der Tinktur und zukünftige erwartete Schmerzlinderung mit dieser Tinktur, N = 72)



Anmerkung: Was erwarten Sie jetzt nach Anwendung genau dieser Tinktur?

(1 = „keine Schmerzreduktion“, 2 = „sehr geringe Schmerzreduktion“, 3 = „mäßige Schmerzreduktion“, 4 = „starke Schmerzreduktion“, 5 = „sehr starke Schmerzreduktion“, 6 = „Schmerzfreiheit“).

5.5.1.1. Erwartete und tatsächliche Schmerzlinderung nach Einbeziehung des „Manipulation Checks“

Die Änderungen der erwarteten Schmerzlinderung im Verlauf des Experiments werden nach Berücksichtigung der Ergebnisse des am Ende der Untersuchung durchgeführten „Manipulation Checks“ erklärbar. Alle Probanden gaben an, dass sie zu Beginn der Untersuchung der jeweiligen Information über die Tinktur geglaubt hätten (Einnahme eines Opioids in der Gruppe mit der Information „Opioid“, Einnahme eines Placebos in der Gruppe mit der Information „Placebo“). Es berichteten 3 Probanden der Gruppe mit der Information „Opioid“, dass sie im Verlauf Zweifel hatten, ob sie tatsächlich ein Opioid und nicht eher ein Placebo erhalten hätten (ein Proband in jeder der Gruppen: keine, sofortige, verzögerte Konditionierung). Demgegenüber gaben 9 Probanden der Gruppe mit der Information „Placebo“ an, dass sie im Verlauf (nach der Konditionierungsbedingung) an der Placeboinformation zweifelten und annahmen, ein Opioid erhalten zu haben (5 Probanden mit sofortiger Konditionierung und 4 Probanden mit verzögerter Konditionierung). Hier kam es zu einer Erwartungsänderung in Richtung „mäßige erwartete Schmerzreduktion“ (3 Zeitpunkte: vor 1., vor 2. Tinktur und in Zukunft: Friedman-Test: $\chi^2(2, n = 9) = 14.00, p = .001$). Die Mittelwerte finden sich in Tabelle 27.

Die verbleibenden 15 konditionierten Probanden mit der Information „Placebo“ hatten keine Zweifel an der Information und gingen davon aus, ein Placebo eingenommen zu haben. 14 dieser Probanden erwarteten zu keinem Zeitpunkt eine Schmerzreduktion durch die Placebotinktur. Ein Proband dieser Gruppe glaubte ebenfalls der Information „Placebo“, gab jedoch zu allen drei Zeitpunkten als Erwartung eine „mäßige Schmerzreduktion aufgrund eines möglichen Placeboeffekts“ an. Die nicht konditionierte Gruppe mit Placeboinformation entwickelte im Verlauf ebenfalls keine Zweifel. Sie ging davon aus, tatsächlich ein Placebo erhalten zu haben und erwartete zu keinem Zeitpunkt eine Schmerzreduktion.

Tabelle 27: Erwartete Schmerzlinderung der beiden konditionierten Gruppen mit der Information „Placebo“ in Abhängigkeit davon, ob Zweifel an der Information (n = 24)

Information	Annahme nach Konditionierung, dass statt Placebo ein Opioid erhalten	erwartete Schmerzlinderung		
		vor 1. Tinktur	vor 2. Tinktur	in Zukunft mit dieser Tinktur
		M (SD)	M (SD)	M (SD)
„Placebo“	nein (n = 15)	1.13 (0.52)	1.13 (0.52)	1.13 (0.52)
„Placebo“	ja (n = 9)	1.00 (0.00)	3.11 (0.78)	2.56 (1.01)

Anmerkung: Was erwarten Sie jetzt nach Anwendung genau dieser Tinktur? (1 = „keine Schmerzreduktion“, 2 = „sehr geringe Schmerzreduktion“, 3 = „mäßige Schmerzreduktion“, 4 = „starke Schmerzreduktion“, 5 = „sehr starke Schmerzreduktion“, 6 = „Schmerzfreiheit“).

Es wurde dargestellt, dass 9 von 24 Probanden mit der Placeboinformation nach der Konditionierung annahmen, ein Opioid erhalten zu haben. Beim Vergleich dieser Gruppe mit den Probanden, die nach der Konditionierung weiterhin davon ausgingen, dass sie ein Placebo einnahmen (n = 15) zeigen sich zwischen diesen beiden Gruppen bei folgenden Variablen signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf vor und nach Einnahme der Tinktur: Rückenschmerz in Ruhe, Rückenschmerz und Beeinträchtigung während der Aktivitäten (Interaktionseffekte „Zeitpunkt x Zweifel, dass tatsächlich Placebotinktur“, vgl. Tabelle 28). Die bei signifikanten Interaktionseffekten durchgeführten Post hoc t-Tests für abhängige Stichproben zeigen in der Gruppe mit der Erwartungsänderung bei diesen Variablen jeweils einen Placeboeffekt. Es verringern sich bei diesen Probanden nach Einnahme der Tinktur die Rückenschmerzen im Gesamtverlauf (vor 1. und nach 2. Tinktur: $t(8) = 2.49$, $p = .04$) und ebenso direkt nach der erneuten Einnahme der Tinktur (vor 2. und nach 2. Tinktur: $t(8) = 2.80$, $p = .02$). Außerdem reduzierten sich Rückenschmerzen und erlebte Beeinträchtigung während der Aktivitäten (Rückenschmerz: $t(8) = 4.96$, $p = .001$, Beeinträchtigung: $t(8) = 2.99$, $p = .02$). Die Probanden, die nach der Konditionierung weiterhin an die Placeboinformation glaubten, zeigen gleich starke Rückenschmerzen (vor 1. und nach 2. Tinktur: $t(14) = -0.21$, $p = .84$ (n.s.), vor 2. und nach 2. Tinktur: $t(14) = -0.62$, $p = .55$ (n.s.)), verändern nicht ihre Rückenschmerzen während der erneuten Durchführung der Aktivitäten ($t(14) = -1.21$, $p = .25$ (n.s.))

und fühlen sich bei der zweiten Durchführung stärker beeinträchtigt ($t(14) = 2.46, p = .03$). Die Mittelwerte und Effektstärken der signifikanten Post hoc t-Tests sind in Tabelle 28 angegeben. Es traten keine weiteren signifikanten Interaktionseffekte auf.

Tabelle 28: Vergleich der konditionierten Gruppen (sofort und verzögert) mit der Information „Placebo“ (n = 24) anhand des Manipulation Checks: „Zweifel, dass tatsächlich Placebotinktur eingenommen“

Variable	Information "Placebo" und Konditionierung (n = 24)						
	Zweifel im Verlauf, dass Placebotinktur (n = 9)			Keine Zweifel, dass Placebotinktur (n = 15)			Interaktion: "Zeitpunkt x Zweifel"
	ohne Tinktur	mit Tinktur	Effektstärke	ohne Tinktur	mit Tinktur	Effektstärke	
	M (SD)	M (SD)	d	M (SD)	M (SD)	d	F (1, 22), p
<i>Gesamt-Placeboeffekt:</i> Schmerzreize vor 1. und nach 2. Tinktur	6.42 (1.15)	5.47 (1.37)	-	6.56 (1.20)	6.00 (1.67)	-	F = 0.56, p = .46 (n.s.)
<i>Zuwachs des Effekts:</i> Schmerzreize vor 2. und nach 2. Tinktur	5.87 (1.04)	5.47 (1.37)	-	6.25 (1.78)	6.00 (1.67)	-	F = 0.34, p = .57 (n.s.)
<i>Gesamt-Placeboeffekt:</i> Rückenschmerz vor 1. und nach 2. Tinktur	5.33 (1.87)	3.89 (2.37)	0.67	5.00 (1.89)	5.07 (1.87)	n.s.	F = 6.26, p = .02
<i>Zuwachs des Effekts:</i> Rückenschmerz vor 2. und nach 2. Tinktur	4.67 (1.73)	3.89 (2.37)	0.38	4.93 (1.75)	5.07 (1.87)	n.s.	F = 6.72, p = .02
Rückenschmerz während Aktivitäten	6.04 (2.11)	3.87 (2.12)	1.03	5.39 (1.76)	5.64 (1.96)	n.s.	F = 31.65, p < .001
Beeinträchtigung während Aktivitäten	4.49 (2.34)	3.16 (2.50)	0.55	4.63 (2.55)	5.09 (2.21)	-0.19	F = 18.31, p < .001
Funktionskapazität Selbstbeurteilung	55.56 (23.80)	63.70 (26.06)	-	53.78 (22.18)	53.33 (20.47)	-	F = 3.92, p = .06 (n.s.)
Funktionskapazität Fremdbeurteilung	72.59 (26.97)	80.00 (28.09)	-	64.89 (26.72)	69.78 (27.12)	-	F = 0.42, p = .52 (n.s.)
Zeitdauer der Aktivitäten (sec.)	45.08 (20.30)	38.12 (16.53)	-	46.85 (20.64)	45.16 (16.53)	-	F = 3.05, p = .10 (n.s.)

Anmerkung: Bei signifikanten Interaktionseffekten „Zeitpunkt x Zweifel“ wurden Post hoc-t-Tests durchgeführt und bei signifikanten Unterschieden die Effektstärken angegeben (ohne - mit Tinktur / gepoolte SD).

5.5.2. Zweite Zusatzhypothese: Zusammenhänge des Placeboeffekts mit Vorerfahrungen mit Medikamenten

Es ergeben sich keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge zwischen den bisherigen Erfahrungen der Probanden mit Schmerzmedikamenten und dem Placeboeffekt, der direkt nach der ersten Verabreichung der Tinktur durch die Opioidinformation aufgebaut wurde (Rückenschmerz vor 1. minus nach 1. Tinktur). Das Ausmaß des Placeboeffekts zeigt mit allen Merkmalen sehr geringe und nicht signifikante Korrelationen (Häufigkeit der Einnahme in letzter Woche, Dauer der Einnahme im bisherigen Leben, Wirksamkeit von Nichtopioidanalgetika und von Opioiden). Die entsprechenden Korrelationen finden sich im Anhang in Tabelle 31 (siehe Anhang A12).

Es lässt sich direkt nach der ersten Verabreichung der Tinktur durch die Opioidinformation bei 27 Probanden ein Placeboeffekt aufbauen, 9 Probanden geben demgegenüber direkt nach der ersten Einnahme der als Opioid deklarierten Tinktur keine Verringerung der Rückenschmerzen an. Werden diese beiden Gruppen bzgl. ihrer bisherigen Erfahrungen mit Schmerzmedikamenten miteinander verglichen, so ergibt sich ein knapp signifikanter Unterschied bei der Variable „Wirksamkeit von Nichtopioidanalgetika bei Rückenschmerzen“ (Mann-Whitney-U-Test: $z = -1.92$, $p = .06$). Die Probanden, die direkt nach der ersten Anwendung der Tinktur einen Placeboeffekt zeigen, geben hierbei tendenziell bessere Erfahrungen mit Nichtopioidanalgetika bei Rückenschmerzen ($M = 2.59$, $SD = 0.80$) als die Gruppe an, bei denen sich direkt nach der ersten Einnahme der Tinktur kein Placeboeffekt aufbauen lässt ($M = 1.89$, $SD = 0.93$). Das Ausmaß der erlebten Schmerzreduktion in der Vorgeschichte liegt hierbei jedoch nur im sehr geringen bis mäßigen Bereich (1= „keine Schmerzreduktion“, 2 = „sehr geringe Schmerzreduktion“; 3 = „mäßige Schmerzreduktion“ usw.). Bezüglich der bisherigen Erfahrungen mit Opioiden bei Rückenschmerzen ergeben sich zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, allerdings ist die Stichprobengröße reduziert. Es berichten nur 26 der 36 Probanden mit der Opioidinformation (72.2 %), dass sie überhaupt Erfahrungen mit Opioiden haben.

5.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Erste Haupthypothese: 1. Aufbau eines Placeboeffekts allein durch die Information:

Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen lässt sich allein durch die Information über ein Placebopräparat ein Placeboeffekt aufbauen. Erhalten die Probanden die Information, dass es sich bei der verabreichten Tinktur um ein „Opioid mit hochanalgetischer, beweglichkeitssteigernder und zentraler Wirksamkeit“ handelt, lassen sich nach Einnahme der Tinktur das Schmerzempfinden experimenteller Schmerzreize und die Rückenschmerzen in Ruhe signifikant verringern. Der bei diesen Variablen aufgebaute Placeboeffekt blieb auch nach der zweiten Anwendung der Tinktur aufrechterhalten, tendenziell ließen sich nach dieser erneuten Einnahme der Tinktur das Schmerzempfinden experimenteller Schmerzreize und die Rückenschmerzen in Ruhe nochmals zusätzlich verringern. Außerdem reduzierten sich die Rückenschmerzen während der Durchführung komplexer alltagsnaher Aktivitäten, die Patienten fühlen sich dabei weniger beeinträchtigt und beurteilen ihre Funktionskapazität besser. Im Fremdurteil zeigt sich nach Einnahme der Tinktur eine tendenzielle Verbesserung der Funktionskapazität durch die Information „Opioid“ im Vergleich mit der Information „Placebo“. Der anhand subjektiver Merkmale gezeigte Placeboeffekt lässt sich auch bei der objektiv gemessenen Variable nachweisen: Die Aktivitäten werden nach Einnahme der als Opioid deklarierten Tinktur ein wenig schneller als zuvor durchgeführt. Nach der Einnahme dieser Tinktur verringern die Patienten des Weiteren vor der erneuten Durchführung der Aktivitäten signifikant ihre bewegungsbezogenen Ängste. Sie erwarten „eher keine Schmerzzunahme“ und geben während der Aktivitäten keine erneute Schmerzverstärkung der Rückenschmerzen an. Demgegenüber zeigt die Kontrollgruppe mit der Placeboinformation keinen Placeboeffekt. Nach Verabreichung der Tinktur verändert sich die Ausprägung der Variablen in dieser Gruppe nicht bzw. zeigt bei einigen der untersuchten Merkmale eine Verschlechterung (Verstärkung der Rückenschmerzen in Ruhe im Gesamtverlauf und während der erneuten Durchführung der Aktivitäten, Zunahme der erlebten Beeinträchtigung, tendenzielle Verschlechterung der selbst beurteilten Funktionskapazität).

Zweite Haupthypothese: 2. Vergrößerung des Placeboeffekts in den Gruppen mit der Opioidinformation durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung):

Ein Vergleich der drei Gruppen mit der Information „Opioid“ (ohne, sofortige, verzögerte Konditionierung, Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“) erbringt bei keiner der Variablen signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf vor und nach Verabreichung der Tinktur. Es zeigen sich über alle drei Gruppen hinweg betrachtet im zeitlichen Verlauf nach Anwendung der Tinktur Placeboeffekte (Haupteffekt „Zeitpunkt“). Die durch die Opioidinformation aufgebauten Placeboeffekte ließen sich durch die Konditionierungsprozedur im Vergleich

mit der nicht konditionierten Gruppe nicht nochmals signifikant vergrößern. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Zusatzhypothese 1.1. (siehe unten): Die erwartete Wirksamkeit konnte durch aktuelle Lernerfahrungen im Rahmen der Konditionierung nicht gesteigert werden.

Dritte Haupthypothese: 3. Aufbau eines Placeboeffekts in den Gruppen mit der Placeboinformation durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung):

Ein Vergleich der drei Gruppen mit der Information „Placebo“ (ohne, sofortige, verzögerte Konditionierung, Interaktionseffekt „Zeitpunkt x Konditionierung“) ergibt bei einigen Variablen signifikante Unterschiede. Die Rückenschmerzen während der Aktivitäten unterscheiden sich signifikant zwischen den drei Gruppen mit der Placeboinformation in Abhängigkeit von der Konditionierungsbedingung. Durch sofortige Konditionierung konnte bei dieser Variable nach Verabreichung der Tinktur ein Placeboeffekt mit einer Effektstärke von $d = 0.57$ aufgebaut werden, die nicht konditionierte Gruppe gibt demgegenüber eine signifikante Zunahme der Rückenschmerzen an ($d = -0.36$). Außerdem zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede für den Ruhe-Rückenschmerz und tendenzielle Unterschiede für die benötigte Zeit während der Aktivitäten. Der Rückenschmerz in Ruhe ließ sich in der Placebo-Informationsgruppe direkt nach der Konditionierungsmanipulation durch sofortige Lernerfahrungen signifikant verringern. Im Gesamtverlauf nehmen die Ruhe-Rückenschmerzen in der nicht konditionierten Gruppe signifikant zu, während sich die Rückenschmerzen der beiden konditionierten Gruppen nicht verändern. Die sofort konditionierte Gruppe führte außerdem die Aktivitäten unter Anwendung der als Placebo deklarierten Tinktur tendenziell schneller durch. Die in der sofort konditionierten Gruppe aufgebauten Placeboeffekte stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Zusatzhypothese 1.2. (siehe unten). Diese zeigen, dass nach sofortiger Konditionierung Wirksamkeitserwartungen aufgebaut wurden.

Für die Funktionskapazität und die erlebte Beeinträchtigung während der Aktivitäten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen mit der Placeboinformation. Es ergibt sich aber beim Schmerzempfinden der elektrischen Schmerzreize ein signifikanter Gruppenunterschied, wenn in einer Post hoc durchgeführten Analyse beide Konditionierungsgruppen zusammengefasst und mit der nicht konditionierten Gruppe verglichen werden. Durch Konditionierungsprozesse konnte ein Placeboeffekt mit einer Effektstärke von $d = 0.52$ aufgebaut werden. Die Berücksichtigung des am Ende durchgeführten „Manipulation Checks“ erbringt für die konditionierten Gruppen mit der Placeboinformation interessante Ergebnisse. 9 Probanden gaben an, dass sie nach der Konditionierung davon ausgingen, statt der Placebotinktur in Wirklichkeit eine Opioidtinktur erhalten zu haben, die anderen 15 Probanden gingen nach der Konditionierung weiterhin davon aus, dass es sich um ein Pla-

cebo handelt. Die 9 Probanden, die ihre Annahme änderten, änderten ebenso ihre Erwartung gegenüber der Tinktur in Richtung erwartete „mäßige Schmerzreduktion“. Bei diesen Probanden konnten im Vergleich mit den 15 konditionierten Probanden ohne Erwartungsänderung signifikante Placeboeffekte bei den Rückenschmerzen in Ruhe (Gesamteffekt: $d = 0.67$), dem Bewegungsschmerz ($d = 1.03$) und der während der Aktivitäten erlebten Beeinträchtigung ($d = 0.55$) aufgebaut werden.

Erste Zusatzhypothese: Erwartete und tatsächliche Schmerzlinderung (Placeboeffekt):

1.1. Vergrößerung der Erwartungen durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung) in den Gruppen mit der Opioidinformation: Die zu Beginn bestandenen hohen Wirksamkeitserwartungen konnten im Verlauf von der ersten zur zweiten Einnahme der Tinktur in beiden konditionierten Gruppen aufrechterhalten, allerdings nicht gesteigert werden. Auch im Gesamtverlauf ließen sich in den Gruppen mit der Opioidinformation die Wirksamkeitserwartungen bzgl. der Tinktur durch aktuelle Lernerfahrungen im Rahmen der Konditionierungsprozedur nicht steigern. Allerdings wurden im Gesamtverlauf die zu Beginn bestandenen hohen Erwartungen durch sofortige Konditionierung aufrechterhalten, die anderen beiden Gruppen verringerten ihre Erwartungen im Gesamtverlauf der Untersuchung.

1.2. Aufbau von Wirksamkeitserwartungen durch aktuelle Lernerfahrungen (Konditionierung) in den Gruppen mit der Information „Placebo“:

Die sofort konditionierte Gruppe mit der Information „Placebo“ verändert ihre Erwartungen bzgl. der Wirksamkeit der Tinktur nach der Konditionierung. Es ließen sich in dieser Gruppe sehr geringe Wirksamkeitserwartungen aufbauen. Im Gesamtverlauf konnten in den beiden konditionierten Gruppen mit der Placeboinformation Wirksamkeitserwartungen bzgl. der Tinktur aufgebaut werden. Das Ausmaß ist jedoch nur sehr gering. Die nicht konditionierte Gruppe erwartet durch diese Tinktur keine Schmerzreduktion.

1.3. Zusammenhänge zwischen erwarteter Schmerzlinderung und Placeboeffekt:

Es zeigen sich hohe Korrelationen zwischen beiden Variablen. Die vor der zweiten Verabreichung der Tinktur erfragte erwartete Schmerzreduktion korreliert mit $r = 0.75$ mit dem Gesamt-Placeboeffekt bei den Rückenschmerzen.

Zweite Zusatzhypothese:

2. Zusammenhänge des Placeboeffekts mit Vorerfahrungen mit Medikamenten:

Es ergeben sich keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge zwischen den bisherigen Erfahrungen der Probanden mit Schmerzmedikamenten und dem Placeboeffekt, der direkt nach der ersten Verabreichung der Tinktur durch die Opioidinformation aufgebaut wurde.

6. Diskussion

6.1. Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

In der aktuellen Literatur werden als zentrale psychologische Wirkmechanismen des Placeboeffekts die Erwartung und die Klassische Konditionierung beschrieben. Zu diesen beiden Wirkmechanismen existieren für die Placeboanalgesie bei experimentell erzeugten schmerzhaften Reizen zahlreiche Untersuchungen mit gesunden Versuchspersonen (Voudouris et al., 1985, 1989, 1990; De Jong et al., 1996; Montgomery & Kirsch, 1997; Price et al., 1999; Amanzio & Benedetti, 1999). In einigen wenigen Studien wurden auch klinische Stichproben untersucht, z.B. mit postoperativen Schmerzen, Schmerzen nach Zahnoperationen, Schmerzen bei atopischer Dermatitis und beim Reizdarmsyndrom (vgl. Vase et al., 2002, 2003; Klingger et al., 2006). An Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wurden bislang keine Studien durchgeführt, die das Zusammenwirken dieser beiden psychologischen Wirkmechanismen untersuchen. Es existiert eine aktuelle Studie, die den Placeboeffekt bei dieser Patientengruppe für Morphine untersucht (Wasan et al., 2006). Diese war allerdings keine experimentelle Untersuchung der Wirkmechanismen der Placeboanalgesie, sondern vielmehr eine klinische doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie, in der den Patienten an unterschiedlichen Behandlungsterminen intravenös ein Morphin oder ein Placebo verabreicht wurde.

In der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, ob sich bei einer klinischen Stichprobe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen durch die experimentelle Manipulation der Erwartung und der Konditionierung ein Placeboeffekt aufbauen lässt und ob sich durch Kombination dieser beiden Mechanismen das Ausmaß eines Placeboeffekts vergrößern lässt. In dem hier verwendeten Studiendesign nahmen alle Probanden ein Placebopräparat ein und erhielten je nach Untersuchungsgruppe unterschiedliche Informationen über dieses Präparat, es gab keine Gruppe, die überhaupt kein Präparat erhielt. Ein derartiges Design wurde in verschiedenen im Theorieteil beschriebenen Studien zu den Wirkmechanismen des Placeboeffekts verwendet und wird auch in der aktuellen Literatur zum Nachweis eines Placeboeffekts beschrieben (Evans, 2005).

Zur Erfassung des Placeboeffekts sollen mehrere Reaktionskriterien herangezogen werden (Janke, 1986). In der vorliegenden Studie wurde zur Operationalisierung des Placeboeffekts neben subjektiven Variablen (Stärke der Rückenschmerzen in Ruhe und während der Durchführung alltagsnaher Aktivitäten, Beeinträchtigungserleben durch die Rückenschmerzen während der Aktivitäten) auch eine objektive Variable herangezogen, und zwar die für die

Aktivitäten benötigte Zeit. Außerdem wurde die Selbstbeurteilung der Funktionskapazität durch die Fremdbeurteilung ergänzt. Als ein weiteres Kriterium wurde die Einschätzung der Intensitäten von experimentellen Schmerzreizen herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei Haupthypothesen näher erläutert und in den bisherigen Forschungsstand eingeordnet. Die Diskussion der Ergebnisse der Zusatzhypothesen erfolgt anhand inhaltlicher Überlegungen bei den entsprechenden Haupthypothesen.

6.1.1. Erste Haupthypothese

Die Ergebnisse der ersten Haupthypothese zeigen, dass sich bei den Patienten allein durch die Information „Opioid“ ein Placeboeffekt aufbauen ließ. Zur Beantwortung dieser Hypothese wurden die beiden nicht konditionierten Gruppen mit der unterschiedlichen Erwartungsmanipulation („Opioid“ vs. „Placebo“) miteinander verglichen. Die größten Effektstärken ergaben sich hierbei in Bezug auf die Linderung der Schmerzreize ($d = 1.05$), die Verringerung der Rückenschmerzen in Ruhe ($d = 0.98$) und der Rückenschmerzen während der Durchführung der Aktivitäten ($d = 1.00$). Das Ausmaß dieser Effektstärken ist mit Effektstärken anderer Studien zu den Wirkmechanismen der Placeboanalgesie vergleichbar. Eine Metaanalyse von Vase et al. (2002) gibt für die reine Erwartungsmanipulation eine durchschnittliche Effektstärke von 0.85 an. Die in der vorliegenden Studie für die Placeboanalgesie gezeigten großen Effektstärken können durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren erklärt werden, die im Rahmen der Erwartungsmanipulation gezielt gestaltet wurden. Bedeutsam für die Erhöhung der Glaubwürdigkeit und damit der Erwartung der Probanden waren die Merkmale des Behandlungskontexts. Die Studie wurde in der Poliklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die Beeinflussung eines Behandlungsergebnisses durch den Kontext bzw. das Setting ließ sich wiederholt bestätigen (De Craen et al., 2000; Benedetti, 2002). Als Placebo wurde den Probanden eine zentral wirksame Opioidtinktur vorgestellt, die aufgrund ihrer speziellen Anwendung auf der Mundschleimhaut innerhalb weniger Minuten ihre Wirkung im Gehirn entfalten würde. Das Vorgehen konnte für die Probanden sehr glaubhaft gestaltet werden, da es sich an einer tatsächlich existierenden Anwendungsform orientierte, die z.B. bei episodischen Schmerzen von Tumorpatienten durchgeführt wird (vgl. z.B. Recker & Radbruch, 2003). Verschiedene Studien zeigten übereinstimmend die größten Placeboeffekte, wenn das Placebo einem Verum gleicht und auf gleiche Weise verabreicht wurde (vgl. Gauler & Weihrauch, 1997). Die Tinktur wurde in handelsüblichen Flaschen dargeboten, die Etikettierung erfolgte durch eine Apotheke. Watteträger und Spritze zum Auftragen der Tinktur auf den Watteträger waren steril verpackt.

Die Glaubwürdigkeit spiegelt sich in den Ergebnissen des am Ende der Untersuchung durchgeführten „Manipulation Checks“ wider. Alle Probanden gaben an, zu Beginn der Untersuchung der Information über die Tinktur geglaubt zu haben. Negative Vorerfahrungen mit dieser speziellen Anwendungsform konnten ausgeschlossen werden, da sie im klinischen Alltag bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nicht durchgeführt wird. Eine weitere Erklärung für die hohen Effektstärken ist, dass Opioiden eine hohe Wirksamkeit zugesprochen wird. Die Probanden gaben vor der ersten Einnahme der Tinktur im Durchschnitt eine Erwartung im Bereich zwischen „starker und sehr starker Schmerzreduktion“ an. Darüber hinaus können die großen Effekte durch weitere gezielt gestaltete Merkmale des Präparats erklärt werden (Farbe und Geschmack). Es werden größere Placeboeffekte für farbige und bitter schmeckende Placebos berichtet (De Craen et al., 1996; Gauler & Weihrauch, 1997). Eine weitere positive Beeinflussung bzw. Steigerung des Placeboeffekts ließ sich durch Merkmale der Behandler und der Behandler-Patient-Interaktion erreichen. Wie in Untersuchungen gezeigt wurde, spielen das Auftreten des Arztes bzw. des Behandlers und die Information bei Verordnung des Placebos hierbei eine wichtige Rolle (Shapiro, 1964b; Netter, 1986). Während der Durchführung der vorliegenden Studie trugen Arzt und Versuchsleiter einen weißen Kittel. Das Präparat wurde vom mitwirkenden Arzt und vom Versuchsleiter als hochwirksam beschrieben. Insbesondere wurde den Probanden durch die ihnen mündlich und schriftlich gegebenen Informationen Sicherheit und ein Glaube an die Behandlung vermittelt (Thomas, 1987; Di Blasi et al., 2001; Pollo et al., 2001). Die vorliegende Studie ermöglicht keine Schlussfolgerungen, welcher dieser Faktoren genau den größten Einfluss auf die Erwartungshaltung der Probanden und den Placeboeffekt hatte. Dies war nicht das Ziel der Untersuchung. Zur Beantwortung derartiger Fragestellungen sind weitere kontrollierte Studien notwendig.

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich der Placeboeffekt nach der zweiten, erneuten Anwendung der Tinktur aufrechterhalten (Schmerzempfinden experimenteller Schmerzreize und die Rückenschmerzen in Ruhe). Tendenziell verringerten sich beide Merkmale sogar nochmals zusätzlich. In experimentellen Studien mit vergleichbarem Design zeigten demgegenüber gesunde Probanden nach alleiniger Erwartungsmanipulation am Ende der Untersuchungsreihe keine Placeboanalgesie, wenn ihnen erneut das Placebo verabreicht wurde (Voudouris et al., 1990; De Jong et al., 1996). Auch in einer Patientengruppe verringerte sich die Placeboanalgesie zu diesem Zeitpunkt signifikant (Klinger et al., 2006). Die in der vorliegenden Untersuchung in der Gruppe mit alleiniger Erwartungsmanipulation gezeigte Aufrechterhaltung der Placeboanalgesie kann durch die oben beschriebene sehr effektive Erwartungsmanipulation erklärt werden. Infolge dieser großen Erwartung ließen sich bedeutende Placeboeffekte sowohl bei den klinisch relevanten Rückenschmerzen, aber ebenso bei

experimentellen Schmerzreizen aufbauen. In Untersuchungen wurde demgegenüber eine stärkere Placeboanalgesie bei klinischen Schmerzen als bei experimentellen Schmerzen berichtet (Price, 1988; Price & Fields, 1997, Vase et al., 2003). Die hier gezeigte positive Beeinflussung beider Variablen weist ebenfalls auf den starken Einfluss der Erwartungsmanipulation hin. Das Ergebnis besitzt klinisch relevante Implikationen, da sich durch die aufgebaute Erwartung ebenfalls Medikamentenwirkungen steigern lassen (Netter, 1986; Thomas, 1987; Di Blasi et al., 2001).

Durch die Opioidinformation ließen sich Placeboeffekte auch bei den Variablen aufbauen, die zusätzlich zu den Schmerzen während der Ausführung alltagsnaher Aktivitäten erhoben wurden. Es ergaben sich mittlere Effektstärken (Verbesserung des Beeinträchtigungserlebens: $d = 0.60$, Steigerung der subjektiv eingeschätzten Funktionskapazität: $d = 0.59$). Die für die Aktivitäten benötigte Zeit ließ sich allein durch die Opioidinformation nur ein wenig verkürzen ($d = 0.20$). Die für diese weiteren Variablen im Vergleich zu den Schmerzen gezeigten geringeren Effektstärken stehen im Einklang mit bisherigen Befunden. Netter (1986) sowie Ross und Buckalew (1983) beschreiben die leichtere Beeinflussbarkeit subjektiver Befindlichkeitsänderungen, gefolgt von Phänomenen wie Schmerzen. Der Einfluss von Placebos auf objektive Variablen und motorische Leistungen wird als gering eingeschätzt. Insbesondere zum Placeboeinfluss auf motorische Leistungen existieren aktuell nur wenige Untersuchungen. Diese zeigen, dass sich bei Patienten mit Parkinson die Bewegungsgeschwindigkeit der Hand verbessern lässt (Pollo et al., 2002; Benedetti, Maggi et al., 2003; Benedetti, Pollo et al., 2003). Ältere Untersuchungen mit gesunden Probanden berichten nach Placeboeinnahme von Leistungsverbesserungen der Handkraft und von der Senkung der Pulsfrequenz nach körperlicher Aktivität (Prokop, 1956). In der vorliegenden Untersuchung ließ sich der während der Durchführung von Aktivitäten auftretende Rückenschmerz und die dabei erlebte Beeinträchtigung reduzieren sowie die subjektiv erlebte Funktionskapazität verbessern. Es konnte somit ein Placeboeffekt bei Variablen aufgebaut werden, die für chronische Rückenschmerzpatienten von hoher Relevanz sind.

Die klinische Relevanz des Placeboeffekts zeigt sich zudem auch unabhängig von den genannten Effektstärken bei direkter Betrachtung der Variablen, die vor und nach Anwendung der Tinktur mit der Opioidinformation erhoben wurden. Die Rückenschmerzen ließen sich auf der Numerischen Ratingskala um mehr als 2 Punkte reduzieren (0 = keine Schmerzen, 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen). Dies entspricht einer durchschnittlichen Verringerung der Rückenschmerzen während der Aktivitäten um 41 %. Die prozentualen Verbesserungen anderer, unabhängig von den Schmerzen erhobener Variablen waren geringer (vgl. vorherigen Abschnitt): Die von den Patienten während der Durchführung der Aktivitäten selbst beurteilte

Funktionskapazität zeigte Verbesserungen um mehr als 15 %. Diese Verbesserung ließ sich durch die objektive Variable Zeitdauer validieren (Verkürzung um 13 %). Auch die im Fremdurteil eingeschätzte Funktionskapazität zeigt nach Einnahme der Tinktur mit der Opioidinformation eine Verbesserung um über 11 %. Der Unterschied zur Gruppe mit der Placeboinformation wird jedoch statistisch nur knapp signifikant ($p = .06$).

Die Gruppe mit der Information „Placebo“ verbesserte sich demgegenüber hypothesengemäß bei keiner der untersuchten Variablen. Nach Einnahme der Tinktur zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der im Fremdurteil eingeschätzten Funktionskapazität und der für die Aktivitäten benötigten Zeit. Auch das Schmerzempfinden der experimentellen Schmerzreize veränderte sich nicht im Gesamtverlauf in dieser Gruppe, es trat keine Habituation im Schmerzempfinden auf. Die Patienten dieser Gruppe berichteten im Gesamtverlauf der Untersuchung von einer Verstärkung ihrer Rückenschmerzen in Ruhe und gaben nach Einnahme dieser Tinktur während der erneuten Durchführung der Aktivitäten stärkere Rückenschmerzen, eine stärkere Beeinträchtigung und tendenziell eine Verschlechterung ihrer Funktionskapazität an. Die den Probanden nach dem Ziehen des Loses gegebene Information, dass sie anstelle des Opioids ein Placebo erhalten werden, kann zu einer Enttäuschung und negativen Erwartungshaltung geführt haben, so dass diese Gruppe Schmerzen und Beeinträchtigung eher verstärkt wahrnahm und als schlimmer beurteilte. Eine Erhebung derartiger intrapsychischer Verarbeitungsprozesse wäre in weiteren Studien aufschlussreich.

In der vorliegenden Studie sollte außerdem überprüft werden, ob sich bei Rückenschmerzpatienten durch das Placebo mit der Information „Opioid“ bewegungsbezogene Ängste reduzieren lassen, die direkt vor der Durchführung alltagsnaher Aktivitäten erfragt wurden. Den theoretischen Hintergrund bildete hierfür das „Fear-Avoidance Modell“ chronischer Rückenschmerzen (Waddell et al., 1993; Pflingsten et al., 1997). Nach Einnahme der Tinktur mit der Opioidinformation reduzierten sich signifikant die bewegungsbezogenen Ängste vor der erneuten Durchführung der Aktivitäten. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie (Staats, Staats & Hekmat, 2001), nach denen sich durch positive Placeboinformationen schmerzbezogene Sorgen, ängstliche Stimmungen und Schmerzen signifikant verringerten sowie die Selbsteinschätzung erhöhte, den Schmerz zu bewältigen. Derartige Zusammenhänge wurden ebenfalls in dieser Studie deutlich. Nach Einnahme der als „Opioid“ deklarierten Tinktur kam es während der erneuten Durchführung der Aktivitäten nicht wieder zu einer Verstärkung der direkt vor den Aktivitäten bestandenen Rückenschmerzen. Pflingsten (2003) weist darauf hin, dass bei der Behandlung chronischer Rückenschmerzpatienten das bewegungsbezogene Vermeidungsverhalten abzubauen und das Bewegungsverhalten durch Anwendung konfrontativer und kognitiver Maßnahmen zu fördern ist. Eine Förderung des Bewe-

gungsverhaltens gelang in der vorliegenden Untersuchung allein durch die Anwendung der Placebotinktur mit der Opioidinformation, also bereits vor einer erneuten expliziten Bewegungskonfrontation und ohne aufwendige zusätzliche Maßnahmen der kognitiven Umstrukturierung. Derartige kognitiv-psychologische Interventionen zur Aufzeigung einer Diskrepanz zwischen der befürchteten und tatsächlichen Schmerzzunahme waren nicht das Ziel der vorliegenden Studie und wurden nicht angewendet. Es wird angenommen, dass die Placebotinktur durch die Opioidinformation die Funktion eines sog. „Sicherheitssignals“ erhielt und angstreduzierend wirkte. Bei den Probanden mit der Placeboinformation kam es demgegenüber vor der erneuten Ausführung der Aktivitäten nicht zur Veränderung der bewegungsbezogenen Ängste. Während der zweiten Durchführung der Aktivitäten verstärkten sich erneut die Rückenschmerzen.

6.1.2. Zweite Haupthypothese

Zur Beantwortung der Fragestellung, inwieweit sich in den Gruppen mit der Opioidinformation der Placeboeffekt noch durch zusätzliche aktuelle Lernerfahrungen vergrößern lässt, wurden die Merkmale in Abhängigkeit von der jeweiligen Konditionierungsprozedur miteinander verglichen (keine, sofortige und verzögerte Konditionierung). Die Ergebnisse zeigen bei keiner der Variablen signifikante Unterschiede zwischen diesen drei Gruppen. Die beiden konditionierten Gruppen unterscheiden sich im Verlauf statistisch nicht signifikant von der Gruppe, die nicht konditioniert wurde. Alle drei Gruppen hatten bereits infolge der Opioidinformation bedeutsame Placeboeffekte. Es liegt also möglicherweise ein sogenannter Deckeneffekt vor.

Eine mögliche Erklärung für die fehlenden statistisch signifikanten Unterschiede ist die Realisierung der experimentellen Durchführung der Konditionierungsprozedur. Das Konditionierungsdesign beruht allerdings auf einem seit den 80er Jahren in der Placeboforschung bewährten Design zur experimentellen Manipulation der Klassischen Konditionierung (vgl. Voudouris et al., 1985, 1989, 1990; De Jong et al., 1996; Montgomery & Kirsch, 1997; Price et al., 1999; De Pascalis et al., 2002; Klinger et al., 2006). Hierbei erfolgte zur Herstellung der Vergleichbarkeit insbesondere eine Anlehnung an den Versuchsaufbau von Voudouris et al. (1990) und Klinger et al. (2006) an. In diesen beiden Studien wurden den Probanden nach Anwendung einer Placebocreme (neutraler Reiz) Schmerzreize mit halbiertes Intensität (unkonditionierter Reiz) verabreicht, um dadurch experimentell eine Kopplung dieser beiden Reize herbeizuführen. Nach dieser Kopplung löste auch das wirkstofffreie Placebo (konditionierter Reiz) ein reduziertes Schmerzerleben aus (konditionierte Reaktion). Durch diese

Konditionierungsprozedur vergrößerte sich in den bisherigen Studien die Placeboanalgesie bzw. hielt sich im Verlauf aufrecht.

Für das in der vorliegenden Studie verwendete Placebopräparat, dem eine zentrale und sehr hohe Wirksamkeit zugesprochen wurde, war jedoch möglicherweise die Verabreichung der Schmerzreize mit halbiertem Intensität zu ineffektiv. Die halbierten Schmerzreize wurden auf einer Numerischen Ratingskala mit einer durchschnittlichen Intensität von 3.0 beurteilt (0 = „kein Schmerz“, 10 = „stärkster vorstellbarer Schmerzreiz“, vgl. hierzu Tabellen 29 und 30 im Anhang A12). Die Probanden nahmen den halbierten Schmerzreiz nach Einnahme der Tinktur also zwar deutlich weniger intensiv, aber weiterhin als schmerzhaft wahr. Es lässt sich vermuten, dass in den Konditionierungsphasen demzufolge Reize im nicht schmerzhaften Bereich hätten verabreicht werden müssen (z.B. Intensität deutlich unterhalb der Schmerzschwelle), um die bereits durch die Information „Opioid“ aufgebaute Placeboanalgesie nochmals signifikant zu erhöhen. Zur Überprüfung dieser Schlussfolgerung sind weitere Studien notwendig.

In den o.g. Studien wurden die Schmerzreize am Finger und als Placebo eine Creme verabreicht. Placebovergabe, Konditionierung und beabsichtigte Placebowirksamkeit waren demzufolge auf eine bestimmte Körperregion begrenzt. Zur Herstellung der Vergleichbarkeit der Studien erfolgte auch in der vorliegenden Untersuchung die Konditionierung am Finger. Demgegenüber wurde eine zentrale Wirksamkeit des Placebos suggeriert, das auf der Mundschleimhaut der Wange verabreicht wurde. Es wird angenommen, dass sich die Probanden nach der Einnahme des Placebos an der „Wirkung“ auf ihre Rückenschmerzen orientierten, die sie direkt nach Einnahme der Tinktur erlebten. Die dann erfolgte Konditionierung am Finger hat für sie demzufolge wahrscheinlich keinen zusätzlichen, relevanten Informationsgewinn erbracht. Möglicherweise hätten sich die Effekte bei einer Schmerzreizvergabe am Rücken steigern lassen. Ein alternatives Studiendesign wäre außerdem die Konditionierung durch die tatsächliche Verabreichung von Medikamenten (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, Pollo et al., 2003). Benedetti, Pollo et al. (2003) zeigten, dass sich eine Placeboanalgesie verstärkte, wenn zusätzlich zur Manipulation der Erwartung („Sie erhalten ein Schmerzmittel“) an den Vortagen Konditionierungen mit einem Schmerzmittel durchgeführt wurden. Eine derartige Untersuchung war nicht das Ziel der vorliegenden Studie. Eine zusätzliche Einführung von Probanden, die zuvor ein Medikament erhalten, würde außerdem eine noch größere Probandenanzahl erfordern.

Eine weitere mögliche Ursache für die fehlenden zusätzlichen Effekte der Konditionierungsprozedur auf den Placeboeffekt könnte darin gesehen werden, dass das Intervall zwischen

dem konditionierten Reiz (Placebotinktur) und dem unkonditionierten Reiz (reduzierte Schmerzreize) relativ groß war. Aufgrund der suggerierten Dauer bis zum Wirkungseintritt der Tinktur betrug dieses in der sofort konditionierten Gruppe 5 Minuten. In der verzögert konditionierten Gruppe betrug das Intervall nochmals 5 Minuten länger. Siegel (2002) wies in diesem Zusammenhang jedoch anhand aktueller Studien darauf hin, dass für eine erfolgreiche Konditionierung eine enge zeitliche Kontiguität zwischen dem konditionierten und unkonditionierten Reiz nicht zwingend notwendig ist. Es wurde in der Forschung gezeigt, dass sich das traditionelle Stimulus-Substitutions-Modell der Klassischen Konditionierung um eine kognitive Perspektive erweitern lässt (Rescorla, 1988). Derartige moderne Konzepte betonen, dass die Klassische Konditionierung nicht nur ausschließlich von der Kontiguität zwischen dem konditionierten und unkonditionierten Reiz abhängt, sondern vielmehr vom Informationsgehalt, den der konditionierte Reiz über den unkonditionierten Reiz liefert. Auch in der Placeboforschung wird dieses Konzept seit den 80er Jahren diskutiert: Kirsch (1985, 1997) betont hierbei die Rolle von Reaktionserwartungen ("response expectancies"), die sich infolge der Konditionierung ausbilden und die einen Placeboeffekt vermitteln. Es wurde deshalb in der vorliegenden Studie im Rahmen der Zusatzhypothese 1.1. zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst, ob die Probanden durch die ihnen verabreichte Tinktur eine Schmerzreduktion erwarten. Anhand dieser Variablen werden Einflüsse durch die Konditionierungsprozedur deutlich. Die an das Präparat gestellten Erwartungen ließen sich nach der Konditionierung in beiden konditionierten Gruppen und im Gesamtverlauf der Untersuchung in der sofort konditionierten Gruppe aufrechterhalten. Anhand dieses Verlaufs zeigen sich also durchaus Unterschiede zwischen den drei Konditionierungsgruppen. Es ist anzunehmen, dass sich im Gesamtverlauf durch die sofortige Konditionierung zumindest die hohe Erwartung der Probanden bestätigte und dadurch aufrechterhalten wurde. Vor diesem Hintergrund können auch operante Wirkmechanismen im Sinne einer positiven Verstärkung der erwarteten Wirkung wirksam gewesen sein. Das Ziel der Konditionierungsprozedur war allerdings eine Steigerung der an die Tinktur gestellten Erwartungen. Dies wurde nicht erreicht. Die beiden anderen Gruppen (nicht und verzögert konditioniert) machten vermutlich demgegenüber im Gesamtverlauf die Erfahrung, dass die Wirkung geringer als erwartet ist und reduzierten dementsprechend ihre Erwartungen gegenüber der Tinktur. Anhand der Ergebnisse dieser ersten Zusatzhypothese lässt sich folglich erneut ableiten, dass die Schmerzreize während der Konditionierung deutlich geringer sein müssten, um die ohnehin an das „Opioid“ geknüpften hohen Erwartungen nochmals zusätzlich zu steigern und damit auch die Placeboanalgesie nochmals signifikant zu erhöhen.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die enge Verknüpfung des Placeboeffekts mit der Konditionierungsmanipulation und den Erwartungen der Probanden. Durch die aktuellen Lernerfah-

rungen während der Konditionierungsprozedur wurden die Erwartungen der Patienten nicht gesteigert und demzufolge das Ausmaß des Placeboeffekts nicht signifikant vergrößert. Die Beeinflussung des Placeboeffekts durch die Erwartung in Interaktion mit Lernerfahrungen (Konditionierung) wird anhand der Ergebnisse weiterer aktueller experimenteller Untersuchungen zur Placeboanalgesie hervorgehoben (Benedetti, Pollo et al., 2003; Stewart-Williams & Podd, 2004): Placeboeffekte im Schmerzbereich und bei motorischen Leistungen werden demzufolge durch bewusst zugängliche Prozesse und aufgebaute Erwartungen vermittelt. Dies gilt auch dann, wenn zusätzlich eine Konditionierungsprozedur durchgeführt wurde. Durch die Konditionierung werden je nach Informationsgehalt unterschiedliche Wirksamkeitserwartungen (über das Ausmaß der Schmerzreduktion durch die Tinktur) aufgebaut, die wiederum in der Folge den Placeboeffekt auslösen. In der vorliegenden Studie ließen sich durch die Konditionierungsprozedur die Erwartungen zwar nicht vergrößern, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß aufrechterhalten. Die Zusammenhänge zwischen Placeboanalgesie und der erwarteten Schmerzreduktion werden außerdem anhand der gezeigten hohen Korrelationen zwischen diesen Variablen deutlich (Zusatzhypothese 1.3.). Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Manipulation der Erwartung durch die Opioidinformation deutlich effektiver war als die gewählte Konditionierungsstrategie. Diese erfüllte nicht das Ziel, die Ausprägung des Placeboeffekts durch aktuelle Lernerfahrungen zu vergrößern.

An dieser Stelle sollen noch die Ergebnisse der zweiten Zusatzhypothese diskutiert werden: Es ließen sich direkt nach der ersten Einnahme der Tinktur „Opioid“ (also vor Durchführung der experimentellen Konditionierungsprozedur) keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß des Placeboeffekts und den bisherigen Erfahrungen der Patienten mit Schmerzmedikamenten nachweisen. In bisherigen Studien waren demgegenüber die Vorerfahrungen mit Medikamenten in der bisherigen Lern- bzw. Krankengeschichte für das Ausmaß des Placeboeffekts bedeutsam (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, Amanzio et al., 1999). Größere Placeboeffekte ergaben sich dann, wenn Patienten vor Verabreichung eines Placebos ein wirksames Medikament einnahmen (Laska & Sunshine, 1973; Moulin et al., 1996). Derartige Zusammenhänge werden in der Literatur auch mit dem Begriff der „Präkonditionierung“ beschrieben (Benedetti, Pollo et al., 2003). Placebos haben stärkere Effekte, wenn sie effektiven Therapien folgten (Ader, 1997; Amanzio & Benedetti, 1999).

Möglicherweise lassen sich die nicht gezeigten Zusammenhänge zwischen dem Placeboeffekt und den bisherigen medikamentösen Vorerfahrungen darauf zurückführen, dass der Effekt infolge der Opioidinformation so stark war (siehe erste Haupthypothese), so dass dieser die Einflüsse der Vorerfahrungen verringerte. Außerdem berichteten die Patienten aktuell

und in ihrer bisherigen Krankengeschichte von der Einnahme unterschiedlichster Schmerzmittel für verschieden lange Zeiträume (verschiedene Nichtopioidanalgetika und Opioide), ca. 28 % dieser Probanden gaben an, noch niemals in ihrem Leben Opioide eingenommen zu haben. Dementsprechend kann auf verschiedenartigste Präkonditionierungen in der bisherigen Krankengeschichte geschlossen werden. Es wird angenommen, dass derartige unterschiedliche Medikamentenerfahrungen die Ausbildung des Placeboeffekts beeinflusst haben. Zahlreiche Probanden berichteten nach der ersten Einnahme der Tinktur von verschiedenen Nebenwirkungen mit leichter Ausprägung, häufig wurden leichter Schwindel, Benommenheit oder verschwommenes Sehen genannt. Derartige Beschwerden können als Hinweis auf in der bisherigen Krankengeschichte stattgefundene Konditionierungsprozesse verstanden werden (Benedetti, Amanzio et al., 1999). Diese Nebenwirkungen und bisherige positive und negative Erfahrungen mit Schmerzmedikamenten können wiederum die Wirksamkeitserwartungen und den Placeboeffekt beeinflussen. In der zukünftigen Forschung wäre es deshalb von Interesse, das Ausmaß des Placeboeffekts gezielt in Abhängigkeit von den Vorerfahrungen mit bestimmten Medikamenten zu untersuchen und homogenere Gruppen zu bilden.

6.1.3. Dritte Haupthypothese

Die Ergebnisse zur dritten Haupthypothese zeigen Folgendes: Wurde direkt nach Anwendung der Tinktur mit der Information „wirkstofffreies Placebo“ die Stärke der experimentellen Schmerzreize halbiert, so ließen sich trotz der anfangs gegebenen Information durch diese sofortige Konditionierung Placeboeffekte aufbauen. Durch die nach der Information „wirkstofffreies Placebo“ erfolgte verzögerte Konditionierung wurde demgegenüber kein Placeboeffekt aufgebaut. Der durch die sofortige Konditionierung aufgebaute Placeboeffekt besitzt klinische Relevanz, da dieser sich bei den Rückenschmerzen während der Aktivitäten und beim Ruhe-Rückenschmerz nach der Konditionierungsprozedur zeigt. Außerdem ließ sich im Vergleich zur nicht konditionierten Gruppe tendenziell die für die Aktivitäten benötigte Zeit verringern. Die Effektstärke für die Reduktion der Rückenschmerzen während der Aktivitäten liegt in dieser sofort konditionierten Gruppe mit der Placeboinformation im mittleren Bereich ($d = 0.57$). Sie ist allerdings geringer als in der nicht konditionierten Gruppe mit der Information „Opioid“ ($d = 1.00$). Dies entspricht Ergebnissen bisheriger Studien, die von einer geringeren Placeboanalgesie in den konditionierten Gruppen ohne Erwartungsmanipulation berichten (Amanzio & Benedetti, 1999).

Auch hier zeigen sich Zusammenhänge der Placeboanalgesie mit den berichteten Erwartungen. Die Erwartungen bzgl. der Wirksamkeit der Tinktur veränderten sich in dieser sofort

konditionierten Gruppe mit der Information „Placebo“ signifikant (erfragt vor der zweiten Anwendung der Tinktur, Zusatzhypothese 1.2.). Es ließen sich in dieser Gruppe zwar sehr geringe, aber dennoch vorhandene Wirksamkeitserwartungen aufbauen. Hiermit wird erneut die enge Verknüpfung von Klassischer Konditionierung mit kognitiven Prozessen bei Ausbildung des Placeboeffekts deutlich (vgl. Kirsch, 1997; Vase et al., 2002; Stewart-Williams & Podd, 2004). Insbesondere bei Schmerzen und motorischen Leistungen wurde auf die vermittelnde Funktion kognitiver Prozesse nach einer Konditionierungsprozedur hingewiesen (Benedetti, Pollo et al., 2003). Das Zusammenwirken dieser beiden Prozesse bei Ausbildung des Placeboeffekts zeigt sich hier in der sofort konditionierten Gruppe.

Durch die Konditionierungsmanipulation konnten bei den Patienten mit der Placeboinformation nicht bei allen Variablen Placeboeffekte aufgebaut werden. Wie bereits oben diskutiert wurde (vgl. 6.1.2.), kann dies möglicherweise mit der experimentellen Ausführung der Konditionierungsprozedur erklärt werden (Halbierung der Intensität der Schmerzreize). Werden die beiden konditionierten Gruppen mit der Placeboinformation (sofortige und verzögerte Konditionierung) in einer Post hoc-Analyse zusammengefasst und mit der nicht konditionierten Gruppe verglichen, dann zeigt sich, dass sich im Gesamtverlauf in den beiden konditionierten Gruppen mit der Placeboinformation durch aktuelle Lernerfahrungen ein Placeboeffekt im Schmerzerleben der elektrischen Reize mit einer mittleren Effektstärke von $d = 0.52$ aufbauen ließ. Dies entspricht dem Ergebnis der Zusatzhypothese 1.2.: Im Gesamtverlauf (erfragt am Ende der Untersuchung) ließ sich durch die Konditionierung in den beiden konditionierten Gruppen mit der Placeboinformation eine geringe Wirksamkeitserwartung aufbauen.

Der Manipulation-Check am Ende der Untersuchung zeigte zudem, dass von den 24 konditionierten Probanden mit der Placeboinformation nach der Konditionierung nur 9 Probanden glaubten, anstelle der Placebotinktur ein Opioid erhalten zu haben. Daran wird erneut die in der vorliegenden Untersuchung gezeigte geringe Effektivität der gewählten Konditionierungsstrategie deutlich (vgl. 6.1.2.): Die Konditionierungsprozedur reichte bei der Mehrheit dieser Probanden nicht aus, eine Wirksamkeitserwartung aufzubauen. Diese 9 Probanden erwarteten allerdings nach der Konditionierung eine „mäßige Schmerzreduktion“ durch die Tinktur. Kam es nach aktuellen Lernerfahrungen zu einer derartigen Änderung der Erwartung bzgl. der Wirksamkeit der Tinktur, so ergaben sich auch dementsprechend größere Effektstärken, insbesondere für die Reduktion der Rückenschmerzen während der Aktivitäten ($d = 1.03$) und in Ruhe ($d = 0.67$). In der zukünftigen Forschung wäre es von Interesse zu untersuchen, ob sich Patienten- oder Behandlungsmerkmale identifizieren lassen, die eine derartige Erwartungsänderung begünstigen. In dieser Studie änderten nur 9 Probanden der Gruppe mit der Information „Placebo“ ihre Annahme über die schmerzbeeinflussende Qualität der

Tinktur und nahmen an, anstelle des Placebos ein Opioid erhalten zu haben. Aufgrund der geringen Probandenanzahl wurde hier bzgl. auf eine weitere Analyse verzichtet.

6.2. Gesamtbeurteilung, Grenzen und Kritik der Studie

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich bei chronischen Rückenschmerzpatienten über suggerierte zentrale Wirkmechanismen ein klinisch relevanter Placeboeffekt aufbauen lässt. Hierbei wurden neben der Beeinflussung der Schmerzen weitere Variablen untersucht, die während der Ausführung alltagsnaher Aktivitäten erfasst wurden. Es wurde die Selbstbeurteilung durch eine Fremdbeurteilung ergänzt. Es verbesserten sich allein durch die Opioidinformation nicht nur subjektive schmerzbezogene Merkmale, sondern es zeigten sich nach Einnahme der Tinktur tendenziell auch Verbesserungen der im Fremdurteil beurteilten Funktionskapazität während der Durchführung alltagsnaher Aktivitäten. Außerdem verkürzte sich die dafür benötigte Zeit. Bisher existieren kaum Untersuchungen zum Placeboeinfluss auf motorische Leistungen und die Funktionskapazität. Die Beeinflussung derartiger Variablen ist für chronische Rückenschmerzpatienten von großer Bedeutung. Es wurde anhand dieser Ergebnisse erneut deutlich, dass Placebos durchaus klinisch bedeutsame Effekte hervorrufen können.

Des Weiteren erfolgte erstmals eine Verknüpfung des „Fear-Avoidance-Modells“ chronischer Rückenschmerzen (Waddell et al., 1993; Pfingsten et al., 1997) mit dem Placeboeffekt. Das Bewegungsverhalten konnte in der vorliegenden Untersuchung durch die Anwendung der Placebotinktur mit der Opioidinformation gefördert werden. Die bewegungsbezogenen Ängste verringerten sich bereits vor einer erneuten Bewegungskonfrontation ohne Anwendung zusätzlicher kognitiver Interventionen. Das Ergebnis besitzt eine große klinische Relevanz, da sich die direkt vor den Aktivitäten bestandenen Rückenschmerzen während deren erneuter Durchführung nicht mehr verstärkten.

Die vorliegenden Ergebnisse erbringen Erkenntnisse über die Wirkmechanismen des Placeboeffekts bei einer Patientengruppe mit chronischen Rückenschmerzen. Bisher existieren für diese Stichprobe keine Studien, die das Zusammenwirken expliziter Erwartungen an die Wirkung eines Placebos mit impliziten Lernerfahrungen untersuchen, die im Rahmen einer experimentellen Konditionierungsprozedur gemacht wurden. Die Variable der Erwartungen beinhaltet in dieser Untersuchung nicht nur die Erwartungsmanipulation durch die Information „Opioid“, sondern außerdem die von den Probanden geäußerte erwartete Schmerzreduktion vor und nach der Konditionierungsprozedur. Das bisher bestandene Untersuchungsdesign von Voudouris et al. (1990) und Klinger et al. (2006) wurde um diese Variable erwei-

tert. Die Ergebnisse verdeutlichen die in der aktuellen Forschung postulierte enge Verknüpfung zwischen der Konditionierung und kognitiven Prozessen bei Aufbau und Vermittlung des Placeboeffekts. Dies wird v.a. anhand der konditionierten Gruppen deutlich, die zu Beginn die Placeboinformation erhielten: Der Placeboeffekt wurde durch die Erwartungen vermittelt, die sich aufgrund der Konditionierungsprozedur nur bei einem Teil der Probanden ausbildeten. In den Gruppen mit der Opioidinformation ließen sich durch die Konditionierungsprozedur die expliziten Wirksamkeitserwartungen nicht vergrößern und folglich die Placeboanalgesie nicht signifikant steigern.

Die Studie ergab ein Ungleichgewicht der Erwartungs- und der Konditionierungsmanipulation (vgl. 6.1.2.). Die Manipulation der Erwartung durch die Information „Opioid“ und durch die zusätzlich gezielt manipulierten Behandlungsmerkmale war deutlich effektiver als die Konditionierungsprozedur. Die Ergebnisse verdeutlichen die Beeinflussung des Placeboeffekts durch die Erwartungsmanipulation im Zusammenwirken mit verschiedenen weiteren Behandlungsmerkmalen. Es wurden Einflüsse durch die Merkmale des Placebopräparats, der Patienten, der behandelnden Personen, der therapeutischen Beziehung und des Behandlungskontextes erläutert. Diese Studie ermöglicht nur bedingt Schlussfolgerungen, welche der Faktoren den größten Einfluss auf den Placeboeffekt hatten. Ein sicherer Befund ist die besondere Stärke der expliziten Erwartungsmanipulation. Ob Konditionierungsprozesse in einem Konditionierungsparadigma mit weniger intensiven unkonditionierten Stimuli einen ähnlich starken Effekt erzielen können, bleibt weiteren Studien vorbehalten. Ansatzpunkte zur Verbesserung der Konditionierungsprozedur wurden bereits aufgezeigt (vgl. 6.1.2.). In diesem Zusammenhang wird noch darauf hingewiesen, dass die Probanden in ihrer bisherigen Krankengeschichte von der Einnahme verschiedenster Medikamente berichteten. Dies kann die Konditionierbarkeit in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst haben (Amanzio & Benedetti, 1999). Es wurde bereits oben verdeutlicht, dass es in weiteren Studien von Vorteil wäre, homogenere Stichproben zu bilden, die vergleichbare Medikamente eingenommen hatten (vgl. Diskussion der zweiten Zusatzhypothese am Ende des Abschnitts 6.1.2.).

Eine zusätzliche Erweiterung des Untersuchungsdesigns nach Voudouris et al. (1990) und Klinger et al. (2006) bestand außerdem in der Einführung einer Versuchsgruppe, die sofort nach Anwendung des Placebos konditioniert wurde. Durch sofortige Lernerfahrungen wurden in den Gruppen mit der Information „Placebo“ bei den Rückenschmerzen Placeboeffekte aufgebaut. In den Gruppen mit der Opioidinformation ließ sich demgegenüber zwar die Placeboanalgesie nicht signifikant steigern, die sofortige Konditionierung erwies sich jedoch am effektivsten, die Erwartungen der Probanden in positiver Weise zu beeinflussen. Die zu Be-

ginn bestandenen hohen Erwartungen aufgrund der Information „Opioid“ ließen sich im Gesamtverlauf aufrechterhalten. Hier liegen Ansatzpunkte für die weitere Forschung.

Bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse sollte abschließend noch ein Punkt kritisch diskutiert werden, der die gesamte Versuchsdurchführung betrifft. Die Untersuchung wurde vom Autor selbst durchgeführt. Dieser wusste, dass alle Probanden ein Placebo erhielten und dass in den Konditionierungsbedingungen die Intensitäten der Schmerzreize halbiert wurden. Es können dadurch Versuchsleitereffekte nicht ausgeschlossen werden. Das Wissen und die Erwartungen des Versuchsleiters können die Reaktionen der Probanden beeinflusst haben. Einerseits ist es möglich, dass die Probanden der jeweiligen Informations- und Konditionierungsgruppen stärkere Effekte im Sinne der sozialen Erwünschtheit zeigten. Andererseits ist ebenfalls eine Abschwächung des Effekts möglich, wenn die Opioidinformation vom Versuchsleiter nicht überzeugend vermittelt wurde oder er mögliche Placeboeffekte unterschätzte. Eine Alternative wäre ein doppelt verblindetes Studiendesign, in dem der Versuchsleiter selbst nicht weiß, dass tatsächlich allen Probanden ein Placebo verabreicht und in den Konditionierungsgruppen die Intensität der Schmerzreize reduziert wird. Zur Verringerung möglicher Versuchsleitereffekte wurde die Studie nach einem standardisierten Ablauf durchgeführt. Die zentralen verbalen Interventionen lagen dem Versuchsleiter in ebenfalls standardisierter, schriftlicher Form vor. Außerdem wurde die Selbstbeurteilung der Funktionskapazität durch das Fremdurteil einer unabhängigen Beobachterin ergänzt. Die Beurteilerin nahm nicht an der Untersuchung teil. Sie schätzte die auf Video in zufälliger Reihenfolge aufgenommenen Sequenzen ein (ohne vs. mit Tinktur). Die Beurteilerin hatte keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Versuchsperson und die zeitliche Reihenfolge der Aufnahmen.

6.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse besitzen klinisch relevante Konsequenzen. Es wurde erläutert, dass die bei Ausbildung des Placeboeffekts beteiligten Faktoren und Mechanismen nicht nur bei Placebobehandlungen, sondern auch bei Behandlungen mit Medikamenten wirksam sind (vgl. 2.4.1., Di Blasi et al., 2001). Durch Placebos oder durch den Kontext und die verschiedenen Faktoren einer Behandlung lassen sich vergleichbare biophysiologische Prozesse wie durch Medikamente auslösen (vgl. 2.4.2.6., z.B. Benedetti, 2002; Colloca & Benedetti, 2005). Anhand der Kenntnisse über die Wirkmechanismen des Placeboeffekts könnten medizinische Behandlungen optimiert werden. In der weiteren Forschung sollte untersucht werden, wie sich derartige Faktoren in experimentellen Studien und im klinischen Alltag vergrößern und nutzen lassen, um dadurch die eigentliche Medikamentenwirkung zu unterstützen. Vorstellbar wäre im klinischen Alltag bei der Einnahme neuer Medikamente die zusätzliche Anwendung gesundheitsbezogener und entspannungsfördernder Verhaltensweisen. Durch entsprechende Konditionierungsprozesse könnte die eigentliche Medikamentenwirkung an derartige förderliche Verhaltensweisen gekoppelt werden.

Die große Beeinflussung der Erwartungshaltung durch Merkmale des Behandlungskontexts und der Interaktion mit dem Patienten zeigt sich in der vorliegenden Studie anhand der großen, klinisch relevanten Effektstärken der nicht konditionierten Gruppe mit der Information „Opioid“. Durch eine gezielte Manipulation derartiger Merkmale könnten somit Behandlungserfolge gesteigert und möglicherweise bisher in der Krankengeschichte gemachten negativen Erfahrungen entgegengewirkt werden. Bedeutsam erscheint es hierbei neben den bisher dargestellten Beispielen, die Patienten ausführlich über die Wirkungsweise einer Behandlung aufzuklären sowie über Ergebnisse bisheriger Studien und über mögliche leichte Nebenwirkungen zu informieren. Beim Auftreten derartiger leichter Nebenwirkungen würden die Erwartungen der Patienten beeinflusst, dass eine Medikamentenwirkung einsetzt. Dies würde wiederum die Placebokomponente der Behandlung steigern. Zwei doppelt verblindete, placebokontrollierte Studien zeigten, dass Annahmen der Patienten über die bei ihnen durchgeführte Behandlung stärkere Auswirkungen hatten, als die Art der Behandlung (aktive oder Placebobehandlung). Größere Behandlungserfolge erzielten die Patienten, die davon ausgingen, die aktive Behandlung erhalten zu haben (McRae et al., 2004; Bausell, Lao, Bergman, Lee & Berman, 2005).

Von besonderer klinischer Relevanz ist auch das Ergebnis dieser Studie, dass sich durch ein Placebo neben subjektiv eingeschätzten Variablen außerdem die zur Durchführung komplexer alltagsnaher Aktivitäten benötigte Zeit verkürzen lässt. Bisher liegen für die Beeinflus-

sung motorischer Leistungen durch ein Placebopräparat nur wenige Erkenntnisse vor. Durch hohe, an ein Placebopräparat geknüpfte Erwartungen konnten hier bewegungsbezogene Ängste vor Durchführung derartiger Aktivitäten in kurzer Zeit reduziert werden. Die Aktivitäten wurden nach Einnahme der Tinktur mit weniger Rückenschmerzen als zu Beginn der Untersuchung durchgeführt. Es kam außerdem durch die Aktivitäten nicht mehr zu einer erneuten Schmerzverstärkung der direkt davor bestandenen Rückenschmerzen. Wesentlich war hierbei die zeitnahe Überprüfung der Beweglichkeit nach Einnahme des Präparats. Hier gibt es möglicherweise Ansatzpunkte der weiteren klinischen Forschung, da bisher gezeigt wurde, dass sich bewegungsbezogene Ängste bei chronischen Rückenschmerzpatienten nur sehr langsam und durch die gemeinsame Anwendung konfrontativer und kognitiver Verfahren reduzieren lassen.

Die Erkenntnisse aus dieser Untersuchung könnten in der Zukunft dazu beitragen, das Verständnis über die Wirksamkeit des Placeboeffekts zu erweitern. Dadurch ließe sich möglicherweise auch die Effektivität medikamentöser Behandlungen bei Rückenschmerzpatienten steigern. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich insbesondere ein relevanter schmerzlindernder und bewegungsverbessernder Effekt des Placebopräparats durch die explizite Erwartungsmanipulation. Bedeutsam scheint es in diesem Zusammenhang, die tatsächlichen an eine Behandlung geknüpften Erwartungen der Patienten vor, während und nach einer Behandlung zu erfragen. Durch zusätzliche realitätsnahe Informationen und Aufklärung könnten die Erwartungen gesteigert werden. Möglicherweise lässt sich der Placeboeffekt im Sinne dieser Ergebnisse dafür nutzen, die Behandlung dieser chronischen Erkrankung zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

- Ader, R. (1988). Placebo effect as a conditioned response. In R. Ader, H. Weiner & A. Baum (Eds.), *Conditioned experimental foundations of behavioral medicine approaches* (pp. 47-66). Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum.
- Ader, R. (1997). The role of conditioning in pharmacotherapy. In A. Harrington (Ed.), *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (pp. 138-165). Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Amanzio, M. & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*, *19*, 484-494.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, *90*, 205-215.
- AMG (1994). Deutsches Arzneimittelgesetz vom 19.10.1994. *Bundesgesetzblatt* *73*, 3019-3067.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, *84*, 191-215.
- Barsky, A. J., Saintfort, R., Rogers, M. P. & Borus, J. F. (2002). Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *Journal of American Medical Association*, *287*, 622-627.
- Bausell, R. B., Lao, L., Bergman, S., Lee, W.-L. & Berman, B. M. (2005). Is acupuncture analgesia an expectancy effect? Preliminary evidence based on participants' perceived assignments in two placebo-controlled trials. *Evaluation & the Health Professions*, *28* (1), 9-26.
- Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, *159*, 1602-1606.
- Benedetti, F., Amanzio, M. & Maggi, G. (1995). Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet*, *346*, 1231.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, *64*, 535-543.
- Benedetti, F. & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia. From endogenous opioids to cholecystinin. *Progress in Neurobiology*, *51*, 109-125.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C. & Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 625-631.
- Benedetti, F., Arduino, C. & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci*, *19*, 3639-3648.

- Benedetti, F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Evaluation & the health professions*, 25, (4), 369-386.
- Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S. & Pollo, A. (2003). Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, 6. <http://journals.apa.org/prevention/volume6/pre0060001a.html>
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S. & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neuroscience*, 23 (10), 4315-4323.
- Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B., Lopiano, L. (2004). Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience*, 7, 587-588.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1991). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Boersma, K., Linton, S., Overmeer, T., Jansson, M., Vlaeyen, J. & De Jong, J. (2004). Lowering fear-avoidance and enhancing function through exposure in vivo. A multiple baseline study across six patients with back pain. *Pain*, 108, 8-16.
- Bortz, J. (1989). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer
- Brody, H. (1980). *Placebos and the philosophy of medicine. Clinical, conceptual and ethical issues*. Chicago: The Chicago University Press.
- Brody, H. & Brody, D. (2002). *Der Placebo-Effekt. Die Selbstheilungskräfte unseres Körpers*. München: dtv. Amerik. Originalausgabe: (2000). *The Placebo Response*. New York: Cliff Street Books.
- Bromm, B. & Meier, W. (1984). The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methods and findings in experimental clinical pharmacology*, 6 (7), 405 - 410.
- Bromm, B. (1991). Vergleichende Evaluation von Analgetikawirkungen. *Der Schmerz*, 6, 32-45.
- Bromm, B. (1995). *Pain and the Brain: from nociception to cognition*. New York: Raven Press.
- Charron, J., Rainville, P. & Marchand, S. (2005). Directed comparisons of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clin J Pain*, 22 (2), 204-211.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M. & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 3, 679-684.
- Colloca, L. & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Reviews. Neuroscience*, 6 (7), 545-552.

- Crombez, G., Vervaeet, L., Lysens, R., Eelen, P. & Baeyens, F. (1996). Do pain expectancies cause pain in chronic low back patients? A clinical investigation. *Behavior Research Therapy*, 34, 919-925.
- Crombez, G., Vlaeyen, J. W. S., Heuts, P. H. & Lysens, R. (1999). Pain related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain*, 80, 329-339.
- De Craen, A. J. M., Roos, P. J., De Vries, A. L. & Kleijnen, J. (1996). Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. *BMJ*, 313, 1624-1626.
- De Craen, A. J. M., Moerman, D. E., Heisterkamp, S. H., Tytgat, G. N., Tijssen, J. G. P. & Kleijnen, J. (1999). Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol*, 48, 853-860.
- De Craen, A. J. M., Tijssen, J. G., De Gans, J. & Kleijnen, J. (2000). Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *Journal of Neurology*, 247, 183-188.
- De la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293, 1164-1166.
- De la Fuente-Fernandez, R. & Stoessl, A. J. (2002). The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience*, 25 (6), 302-306.
- De Jong, P. J., van Baast, R., Arntz, A. & Merkelbach, H. (1996). The placebo effect in pain reduction: The influence of conditioning experiences and response expectancies. *International Journal of Behavioral Medicine*, 3, 14-29.
- De Pascalis, V., Chiaradia, C. & Carotenuto, E. (2002). The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, 96, 393-402.
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A. & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 357,757-762.
- Dieterle, W. E. (2004). *Psychophysiologische Untersuchungen zum Placeboeffekt*. Frankfurt am Main: Europäischer Verlag der Wissenschaften.
- Evans, F. J. (1985). Expectancy, therapeutic instructions, and the placebo response. In L. White, B. Tursky & G. E. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, Research and Mechanisms* (pp. 215-228). New York: The Guilford Press.
- Evans, D. (2005). Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Medical Hypotheses*, 64, 1-7.
- Exner, V. & Keel, P. (2000). Erfassung der Behinderung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Der Schmerz*, 14, 392-400.

- Flaten, M. A., Simonsen, T. & Olsen, H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosomatic Medicine*, 61, 250-255.
- Fordyce, W. E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. St Louis, MO: Mosby.
- Frank, J. (1965). The role of hope in psychotherapy. *Int J Psychiatry*, 5, 383-395.
- Fritz, J. & George, S. (2002). Identifying psychosocial variables in patients with acute work-related low back pain: The importance of fear-avoidance beliefs. *Phys. Ther.*, 82, 973-983.
- Gauler, T. C. & Weihrauch, T. R. (1997). *Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?*. München: Urban und Schwarzenberg.
- Gracley, R. H., Dubner, R., Wolskee, P. J. & Deeter, W. R. (1983). Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*, 306, 264-265.
- Gravenstein, J. S. (1957). Das Leermittel (Placebo) in der klinischen Pharmakologie. *Arzneimittelforschung*, 6, 621-623.
- Grevert, P., Albert, L.H. & Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*, 16, 129-143.
- Grevert, P. & Goldstein, A. (1985). Placebo analgesia, naloxone and the role of endogenous opioids. In L. White, B. Tursky & G. E. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, Research and Mechanisms* (pp. 332-350). New York: The Guilford Press.
- Guess, H. A., Kleinman, A., Kusek, J. W. & Engel, L. W. (2002). *The Science of the Placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*. London: BMJ Books.
- Hahn, R. A. (1997). Review: The nocebo phenomenon: Concept, evidence and implications for public health. *Preventive Medicine*, 26, 607-611.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Weinheim: Beltz Test Verlag.
- Hróbjartsson, A. & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England Journal of Medicine*, 344 (21), 1594-1602.
- Hróbjartsson, A. (2002). What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, 430-435.
- Hróbjartsson, A. & Gøtzsche, P. C. (2004). Is the Placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 91-100.
- Hippius, H., Überla, K., Laakmann, G. & Hasford, J. (1986). *Das Placebo-Problem*. Stuttgart: Fischer.
- Jacobs, B. (1998). *Einführung in die Versuchsplanung (Version 1.0). Einige Berechnungsmöglichkeiten von Effektstärken*. <http://www.phil.uni-sb.de/~jakobs/seminar/vpl/index.htm>

- Janke, W. (1986). Untersuchungen zur Placeboreaktivität: Vorhersagbarkeit der Reaktion gesunder Personen auf Placebo mit Stimulans-Instruktion. In H. Hippus, K. Überla, G. Laakmann & J. Hasford (Hrsg.), *Das Placebo-Problem*, (S. 151-170). Stuttgart: Fischer.
- Jospe, M. (1978). *The placebo effect in healing* (pp. 1-218). Lexington, MA: Lexington Books.
- Kienle, G. S. (1995). *Der sogenannte Placeboeffekt: Illusionen, Fakten, Realität*. Stuttgart: Schattauer.
- Kirsch, I. (1978). The placebo effect and cognitive-behavioral revolution. *Cognitive Therapy and Research*, 2, 255-264.
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behaviour. *American Psychologist*, 40 (11), 1189-1202.
- Kirsch, I. (1990). *Changing expectations: a key to effective psychotherapy*. Pacific Grove, Calif: Brooks/Cole.
- Kirsch, I. (1997). Specifying nonspecifics: Psychological mechanisms of placebo effects. In A. Harrington (Ed.), *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (pp. 166-186). Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Kirsch, I. (2004). Conditioning, expectancy, and the placebo effect: Comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychological Bulletin*, 130 (2), 341-343.
- Kirsch, I., Lynn, S. J., Vigorito, M. & Miller, R. R. (2004). The role of cognition in classical and operant conditioning. *Journal of Clinical Psychology*, 60 (4), 369-392.
- Kissel, P. & Barrucand, D. (1974). *Placebos et Effect. Placebo en Medecine*. Paris: Masson.
- Klinger, R., Soost, S., Flor, H. & Worm, M. (2006, in press). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain*.
- Klosterhalfen, S. & Enck, P. (2005). Placebos in Klinik und Forschung: Experimentelle Befunde und theoretische Konzepte. *Psychother. Psych. Med.*, 55, 433-441.
- Kohlmann, T. & Raspe, H. (1994). Die patientennahe Diagnostik von Funktionseinschränkungen im Alltag. *Psychomedizin*, 6 (1), 21-27.
- Kohlmann, T. & Raspe, H. (1996). Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R). *Rehabilitation* 35, 1-8.
- Korff, M. von, Ormel, J., Keefe, F. J. & Dworkin, S. F. (1992). Clinical Section. Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50, 133-149.
- Kori, S. H., Miller, R. P. & Todd, D. D. (1990). Kinisophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Management*, Jan./Feb., 35-43.
- Kuschinsky, G. (1975). Wirkungen und Indikationen von Placebo. *Deutsches Ärzteblatt*, 72 663-667.

- Laska, E. & Sunshine, E. (1973). Anticipation of analgesia: a placebo effect. *Headache*, 13, 1-11.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981). *STAI. Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handlungsanweisung*. Weinheim: Beltz.
- Leslie, A. (1954). Ethics and practice of placebo therapy. *Amer. J. Med.*, 16, 854-862.
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G. & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model exaggerated pain perceptions. *Behav. Res. Ther.*, 21, 401-408.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M. & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, 159, 122-129.
- Levine, J. D., Gordon, N. C. & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 654-657.
- Levine, J. D., Gordon, N. C. & Fields, H. L. (1979). Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in postoperative pain. *Nature*, 278, 740-741.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., Smith, R. & Fields, H. L. (1981). Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain*, 10, 379-389.
- Levine, J. D. & Gordon, N. C. (1984). Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*, 312, 755-756.
- Lidstone, S., De la Fuente-Fernandez, R. & Stoessl, A. J. (2005). The placebo response as reward mechanism. *Sem. Pain Med.*, 3, 37-42
- Lieberman, M. D., Jarcho, J. M., Berman, S., Naliboff, B. D., Suyenobu, B. Y., Mandelkern, M. & Mayer, E. A. (2004). The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *NeuroImage*, 22, 447-455.
- Linton, S. J., Overmeer, T., Janson, M., Vlaeyen, J. W. S. & De Jong, J. R. (2002). Graded in vivo exposure treatment for fear-avoidant pain patients with functional disability: a case study. *Cognitive Behaviour Therapy*, 31, (2), 49-58.
- Lipman, J. J., Miller, B. E., Mays, K. S., Miller, M. N., North, W. C., Byrne, W. L. (1990). Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology*, 102, 112-116.
- Lorenz, J. & Bromm, B. (1997). Event-related potential correlates of interference between cognitive performance and tonic experimental pain. *Psychophysiology*, 34, 436-445
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S. & Jerabek, P.A.. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*. 159, 728-737.

- McRae, C., Cherin, E., Yamazaki, T. G., Diem, G., Vo, A. H., Russell, D., Ellgring, J. H., Fahn, S., Greene, P., Dillon, S., Winfield, H., Bjugstad, K. B. & Freed, C. R. (2004). Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 412-420.
- Meyer, U. A. & Kindli, R. (1989). Plazebos und Nozebos. *Therapeutische Umschau*, 46 (8), 544-554.
- Moerman, D. E. (2000). Cultural variations in the placebo effect: ulcers, anxiety and blood pressure. *Med Anthro Quart*, 14, 1-22.
- Moerman, D. E. (2002). Explanatory mechanisms for placebo effects: cultural influences and the meaning response. In H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek & L. W. Engel (Eds.), *The Science of the Placebo* (pp. 77-107). London: BMJ Books.
- Moerman, D. E. & Jonas, M.B. (2002). Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Annals of Internal medicine*, 136, 471-476.
- Montgomery, G. H. & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72, 107-113.
- Moulin, D. E., Iezzi, A., Amireh, R., Sharpe, W. K., Boyd, D. & Merskey, H. (1996). Randomized trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet*, 347, 143-147.
- Netter, P. (1986). Systematik der am Placeboeffekt beteiligten Faktoren und Beispiele für ihre statistischen Wirkungen und Wechselwirkungen. In H. Hippus, K. Überla, G. Laakmann & J. Hasford (Hrsg.), *Das Placebo-Problem*, (S. 61-75). Stuttgart: Fischer.
- Netter, P., Classen, W. & Feingold, E. (1986). Das Placeboproblem. In B. Müller-Oerlinghausen, U. Schwabe, W. Dölle (Hrsg.), *Grundlagen der Arzneimitteltherapie* (S. 355-366). Mannheim: Bibliographisches Institut Mannheim.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes*. New York: Live-right.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M. & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737-1740.
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K. & Ingvar, M. (2005). Placebo in emotional processing – induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46, 957-969.
- Pfingsten, M., Leibing, E., Franz, C., Bansemmer, D., Busch, O. & Hildebrandt, J. (1997). Erfassung der „Fear-avoidance-beliefs“ bei Patienten mit Rückenschmerzen. Deutsche Version des „fear-avoidance-beliefs questionnaire“ (FABQ-D). *Der Schmerz*, 11, 387-395.
- Pfingsten, M., Kröner-Herwig, B., Leibing, E., Kronshage, U. & Hildebrand, J. (2000). Validation of the german version of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ). *European Journal of Pain*, 4, 259-266.
- Pfingsten, M. (2001). Multimodale Verfahren – auf die Mischung kommt es an! *Der Schmerz*, 15, 492-498.

- Pfingsten, M. (2003). Angst-Vermeidungs-Überzeugungen - Therapeutische Implikationen [Abstract]. In Deutscher Schmerzkongress 2003, *Der Schmerz*, 1, 29. Springer-Verlag.
- Pfingsten, M. (2004). Angstvermeidungs-Überzeugungen bei Rückenschmerzen. Gütekriterien und prognostische Relevanz des FABQ. *Der Schmerz*, 18, 17-27.
- Phillips, H. C. (1987). Avoidance behavior and its role in sustaining chronic pain. *Behav. Res. Ther.*, 25 (4), 273-279.
- Plappert, D. (2003). *Studie zum Vergleich der Funktionskapazitätseinschätzung zweckgerichteter Alltagstätigkeiten bei chronischen Rückenschmerzpatienten unter Aspekten der Fremd- und Eigenbeurteilung*. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Hamburg.
- Plotkin, W. B. (1985). A psychological approach to placebo: The role of faith in therapy and treatment. In L. White, B. Tursky & G. E. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, Research and Mechanisms* (pp. 237-254). New York: The Guilford Press.
- Pogge, R. C. & Coats, E. A. (1962). The placebo. As a source of side effects in normal people: Influence of gradually increasing doses. *Med. J.*, 47, 337-339.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G. & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, 93, 77-84.
- Pollo, A., Torre, E., Lopiano, L., Rizzone, M., Lanotte, M., Cavanna, A., Bergamasco, B. & Benedetti, F. (2002). Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinson patients. *Neuroreport*, 13 (11), 1383-1386.
- Pollo, A., Vighetti, S., Rainero, I. & Benedetti, F. (2003). Placebo analgesia and the heart. *Pain*, 102, 125-133.
- Price, D. D. (1988). *Psychological and Neural Mechanisms of Pain* (pp. 1-231). New York: Raven Press.
- Price, D. D. & Fields, H. L. (1997). The contribution of desire and expectation to placebo analgesia: Implications for new research strategies. In A. Harrington (Ed.), *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (pp. 117-137). Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H. & Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 83, 147-156.
- Price, D. D. (2001). Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility? *Pain*, 90, 201-203.
- Prokop, L. (1956). Leistungssteigerung durch Placebos. *Theorie und Praxis der Körperkultur*, 6, 619-621.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 3, 385-401.

- Ramsay, D. & Woods, S. C. (2001). The use and the usefulness of placebo controls. *Science*, 294, 785.
- Raspe, H. H. (2001). Back pain. In A. Silman & M. C. Hochberg (Eds.), *Epidemiology of the rheumatic diseases* (pp. 309-338). Oxford: Oxford University press.
- Recker, K. (Berichterstattung), Radbruch, L. (Chairman) (2003). Fentanyl-Stick. Effiziente und praktikable Therapie episodischer Schmerzen. *Beilage für Schmerztherapeuten in „Der Schmerz“*, 17 (3). Berlin: Springer.
- Reinert, A., Treede, R.-D. & Bromm, B. (2000). The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans. *Brain Research*, 862, 103-110.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian Conditioning. It's not what you think it is. *American Psychologist*, 43, 151-160.
- Roese, I., Kohlmann, T. & Raspe, H. (1996). Zur Messung der Funktionskapazität bei Rückenschmerzpatienten in der Rehabilitation: ein Vergleich standardisierter Fragebogen. *Rehabilitation*, 35, 103-108.
- Ross, S. & Buckalew, L. W. (1983). The placebo as an agent in behavioral manipulations: A review of problems, issues and affected measures. *Clinical Psychology Review*, 3, 457-471.
- Schindel, L. (1967). Placebo und Placebo-Effekte in Klinik und Forschung. *Arzneimittelforschung*, 17, 892-918.
- Schneider, R. (2005). Placeboeffekt und Bedeutung. Eine funktionalpsychologische Betrachtung. *Psychologische Rundschau*, 56, 3, 201-209.
- Shapiro, A. K. (1964a). A historic and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry*, 27, 52-58.
- Shapiro, A. K. (1964b). Placebogenics and iatropcebogenics. *Medical Times*, 92, 1037-1043.
- Shapiro, A. K. (1968). The placebo response. In Howells (Ed.), *Modern perspectives in world psychiatry* (pp. 596-619). Edinburgh: Oliver and Boyd.
- Shapiro, A. K. & Shapiro, E. (1997). The Placebo: Is it much ado about nothing? In A. Harrington (Ed.), *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* (pp. 12-36). Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Siegel, S. (2002). Explanatory mechanisms for placebo effects: Pavlovian conditioning. In H. A. Guess, A. Kleinman, J. W. Kusek & L. W. Engel (Eds.), *The Science of the Placebo* (pp. 133-157). London: BMJ Books.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, Calif.: Consulting Psychologists Press.
- Staats, P. S., Staats, A. & Hekmat, H. (2001). The additive impact of anxiety and a placebo on pain. *Pain Medicine*, 2 (4), 267-279.

- Stewart-Williams, S. & Podd, J. (2004). The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin*, 130 (2), 324-340.
- Stoessl, A. J. & De la Fuente-Fernandez, R. (2004). Willing oneself better on placebo – effective in its own right. *Lancet*, 364, 227-228.
- Thomas, R. (1982). Side effects and placebo amplification. *British Journal of Psychiatry*, 140, 64-68.
- Thomas, K. B. (1987). General practice consultations: Is there any point in being positive? *British Medical Journal*, 294, 1200-1202.
- Vase, L., Riley III, J. L. & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 99, 443-452.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N. & Price, D. D. (2003). The contribution of suggestion, desire and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, 105, 17-25.
- Vlaeyen, J. W. S., Kole-Snijders, A. M. J., Boeren, R. G. B. & van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62, 363-372.
- Vlaeyen, J. W. S., De Jong, J., Geilen, M., Heuts, P. H. T. G. & van Breukelen, G. (2001). Graded exposure in vivo in the treatment of pain-related fear: a replicated single-case experimental design in four patients with chronic low back pain. *Behavior Research and Therapy*, 39, 151-166
- Vlaeyen, J. W. S., De Jong, J., Geilen, M., Heuts, P. H. T. G. & van Breukelen, G. (2002). The treatment of fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: further evidence on the effectiveness of exposure in vivo. *The Clinical Journal of Pain*, 18 (4), 251-261.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L. & Coleman, G. (1985). Conditioned placebo responses. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48 (1), 47-53.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L. & Coleman, G. (1989). Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain*, 38, 109-116.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L. & Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, 43, 121-128.
- Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D. & Main, C. J. (1993). A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low-back-pain and disability. *Pain*, 52 (2), 157-168.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303, 1162-1167.
- Wagner, W. (1990). Placebo. Ethische Prinzipien der kontrollierten Doppelblindprüfung. *Ethik in der Medizin*, 2, 68-78.

- Wasan, A. D., Kaptchuk, T. J., Davar, G. & Jamison, R. N. (2006). The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain Medicine*, 7 (3), 217 - 228.
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5 (1), 5-18.
- Wickramasekera, I. (1985). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. In L. White, B. Tursky & G. E. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, Research and Mechanisms* (pp. 255-287). New York: The Guilford Press.
- Wolf, S. & Pinsky, R. H. (1954). Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *J. Amer. Med. Ass.*, 155, 339-341.
- World Medical Association (1964). Declaration of Helsinki: Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Helsinki 1964, Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989 II.3.
- World Medical Association (2000). Declaration of Helsinki. Amended by the 52nd WMA general assembly, Edinburgh, Scotland. *JAMA*, 284, 3043-3045.
- Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E. & Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *The Journal of Neuroscience*, 25 (34), 7754-7762.

8. Anhang



Universität Hamburg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Psychologisches Institut III
Klinische Psychologie und Psychotherapie

Psychotherapeutische Hochschulambulanz
-Verhaltenstherapie-

Dr. Regine Klinger
Dipl.-Psych. Jens Tretrop

Von-Melle-Park 5
20146 Hamburg
Telefon: (040) 42838-5374
Telefax: (040) 42838-6072

Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Rüter

Zentrum für Operative Medizin

Oberarzt Dr. Ralph Kothe

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-3677
Telefax: (040) 42803-5018

Informationen für Versuchsteilnehmerinnen und –teilnehmer (Probanden):

„Experimentelle Untersuchung zur Schmerzwahrnehmung und dem Einfluss eines zentral wirksamen schmerzlindernden Medikaments auf die Schmerzwahrnehmung im Vergleich zu einem Placebo-Präparat (wirkstofffreies Präparat) bei Patientinnen und Patienten mit Rückenschmerzen“

Sehr geehrte Versuchsteilnehmerin, sehr geehrter Versuchsteilnehmer,
Sie sind auf unsere experimentelle Untersuchung aufmerksam gemacht worden und haben sich nach einer ersten mündlichen Informationsvermittlung zu einer Teilnahme bereit erklärt. In dieser wissenschaftlichen Untersuchung soll Ihre Schmerzwahrnehmung unter dem Einfluss eines zentral wirksamen schmerzlindernden Medikaments überprüft werden. Sie wird in der Poliklinik für Orthopädie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf durchgeführt (siehe beiliegenden Plan: Gebäude 037). Bei dieser Untersuchung handelt es sich um ein Experiment und nicht um eine Behandlung. Sie nehmen also als Versuchsperson (Probandin bzw. Proband) teil und nicht als Patientin bzw. Patient. Die Untersuchung findet an einem Termin statt, der ca. 2 Stunden dauert. Um sie durchzuführen, benötigen wir Ihr Einverständnis und Ihre Mitarbeit und bedanken uns bereits an dieser Stelle für Ihre Bereitschaft.

Die Untersuchung enthält eine Reihe von Abläufen und die Anwendung spezieller Substanzen (einer schmerzlindernden Tinktur oder aber einer Placebo-Tinktur ohne Wirkstoff). Wir möchten Sie jetzt ausdrücklich auf folgende Punkte aufmerksam machen, die Sie für Ihr grundsätzliches Einverständnis zur Teilnahme wissen müssen:

1. Schmerzreiz

Es geht in unserem Experiment um die Erforschung der Schmerzwahrnehmung. Für unsere Fragestellung ist die Vergabe von experimentellen Schmerzreizen erforderlich. Diese werden wie folgt vergeben:

Sie werden durch ein für diese Zwecke zugelassenes Gerät (sog. „TENS-Gerät“ zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation) eine Reihe kurzer Schmerzreize zugefügt bekommen. Hierfür ist eine geringfügige Abtragung (Durchmesser ca. 1 mm) der obersten Hornhaut-

schicht eines Hautareals Ihres linken Zeigefingers erforderlich, die mittels eines kleinen Stiftes mit rauer Oberfläche vorgenommen wird. An dieser Hautstelle bleibt für 1-2 Tage durch die Abschürfung bis zum Nachwachsen der Haut eine minimale kleine Blessur (Rötung oder Kruste) bestehen. Die Stärke des an dieser Stelle applizierten elektrischen Reizes werden Sie durch eine vorherige Bestimmung selbst festlegen. Dieser Reiz wird oft wiederholt. Er kann **keine** gesundheitlichen oder gar bleibenden Schäden hervorrufen, **aber** er ist schmerzhaft, da dies für die Untersuchung erforderlich ist.

2. Information über das stark wirksame Schmerzmittel

Wir möchten Sie nun über das stark wirksame Schmerzmittel informieren:

In dieser Untersuchung wird die Wirksamkeit einer schmerzlindernden Tinktur mit einer Placebo-Tinktur ohne Wirkstoff verglichen. Der in der Tinktur enthaltene Wirkstoff gehört zu der Gruppe der stark wirksamen Schmerzmittel (Opioide). Die für Sie individuell ermittelte Dosis dieser Tinktur wird Ihrem Körper mittels eines Wattestäbchens über die Mundschleimhaut zugeführt. Dieser Wirkstoff wirkt über zentrale Mechanismen (Gehirn) und deshalb ab Wirkungseintritt gleichmäßig im ganzen Körper. Der Wirkstoff zeichnet sich durch seine besonders schnelle Freisetzung und Wirksamkeit im Organismus aus. Im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten bestehen folgende Vorteile:

- Der Wirkstoff besitzt eine sehr hohe Wirksamkeit.
- Die Wirkung tritt sehr schnell ein. Der Wirkstoff benötigt nur wenige Minuten, um über die Mundschleimhaut ins Blut zu gelangen. Er passiert die Blut-Hirn-Schranke besonders gut und steht damit schnell an den zentralen Opioidrezeptoren zur Verfügung. Der schmerzlindernde Effekt setzt deshalb zu einem deutlich früheren Zeitpunkt als bei bisherigen Präparaten ein.
- Das neue Präparat ist besser verträglich und hat deutlich weniger und geringer ausgeprägte unerwünschte Nebenwirkungen.
- Die Verabreichung des Medikaments über das Wattestäbchen durch leichtes Hin- und Herbewegen an der Wangenschleimhaut kann zeit- und ortsunabhängig erfolgen.
- Der Wirkstoff kann mit anderen Medikamenten zur Behandlung von Schmerzen kombiniert werden.

Die Wirkungsweise dieser schmerzlindernden Tinktur wird Ihnen zu Beginn noch einmal von dem für das Experiment zuständigen Oberarzt der Poliklinik für Orthopädie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf, Herrn Dr. R. Kothe, mündlich erläutert. Hier haben Sie auch die Möglichkeit, nochmals genauere Fragen zum Vorgehen zu stellen.

Sie werden im Verlauf der experimentellen Untersuchung ein Los ziehen. Daraus ergibt sich, ob Sie die schmerzlindernde Tinktur oder aber eine Placebo-Tinktur ohne Wirkstoff erhalten.

3. Informationen zur Durchführung von alltagsnahen Bewegungen

Wir werden Sie innerhalb der Untersuchung bitten, einige wenige Bewegungen durchzuführen, die Sie aus Ihrem Alltag kennen (wie z.B. Bücken oder etwas Heben). Gerade Menschen mit Rückenschmerzen fällt es schwer, derartige Bewegungen durchzuführen oder sie berichten von einer Zunahme ihrer Rückenschmerzen bei der Bewegung. Es zeigte sich bereits in neuesten Untersuchungen, dass durch die Anwendung des beschriebenen, schmerz-

lindernden Präparates, das wir in unserem Experiment verwenden, die Mobilität von Patienten erhöht werden kann. Wir erwarten, dass Ihnen die Durchführung dieser Bewegungen durch die Anwendung der schmerzlindernden Tinktur leichter fallen wird.

4. Experimentelles Vorgehen und Informationsvermittlung

Aufgrund der speziellen Erfordernisse dieser experimentellen Untersuchung ist es möglich, dass Sie Informationen erhalten, die nicht immer der Wahrheit entsprechen. Jedoch wird das experimentelle Vorgehen an keiner Stelle der Untersuchung zu gesundheitlichen oder gar bleibenden Schäden führen. Nach Abschluss der Untersuchung werden Sie über den Hintergrund der Untersuchung und das Vorgehen vollständig aufgeklärt.

5. Einverständnis und Widerruf

Die Teilnahme an der experimentellen Untersuchung ist völlig freiwillig. Sollten Sie trotz Ihrer schriftlichen Einverständniserklärung zu irgendeiner Zeit der Untersuchung den Wunsch haben, das Vorgehen zu unter- oder abbrechen, können Sie dies in jedem Fall und unter allen Umständen tun, auch ohne Benennung von Gründen. Ein Abbruch Ihrer Teilnahme wird für Sie keinerlei Nachteile nach sich ziehen und hat keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

6. Datenschutz

Ihre Angaben und Daten werden unter Wahrung des Bundesdatenschutzgesetzes zum Zweck der Auswertung anonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) auf elektronische Datenspeicher übertragen und statistisch ausgewertet, so dass keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich sind. Ihre persönlichen Daten werden wir nicht in die Endauswertung der Experimente aufnehmen, der Datenschutz bleibt also gesichert.

Abschließend noch einige Punkte: **Bitte bringen Sie Ihre Brille mit**, falls Sie diese zum Lesen oder Schreiben benötigen. Bitte füllen Sie außerdem den beiliegenden **Fragebogen** aus und **bringen diesen ausgefüllt zum vereinbarten Untersuchungstermin mit**. Bitte nehmen Sie im Wartezimmer im Erdgeschoss im Gebäude 037 Platz. **Falls die Eingangstür verschlossen ist, dann warten Sie bitte**. Sie werden abgeholt.

Falls Sie Ihren Termin nicht wahrnehmen können, dann teilen Sie uns dies bitte rechtzeitig vorher unter der Telefonnummer 040 / 42838 5374 mit (Anrufbeantworter von Frau Dr. Klinger).

Die Ergebnisse unserer experimentellen Untersuchungen werden künftig vielleicht neue Einblicke in Ursachen, den Ablauf und die Behandlung von Rückenschmerzen erlauben. Zu diesen Erkenntnissen tragen Sie mit Ihrer Teilnahme bedeutend bei. Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, an der Untersuchung teilzunehmen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Regine Klinger

Dr. Ralph Kothe

Dipl.-Psych. Jens Tretrop

Fragen zum Medikamentengebrauch und zur Wirksamkeit

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, ob Sie Medikamente einnehmen oder jemals eingenommen haben und ob diese Ihnen geholfen haben, Ihre Rückenschmerzen zu reduzieren.

1. Haben Sie heute Schmerzmittel (z.B. Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, usw.) eingenommen, die **nicht** zur Gruppe der Opiode gehören? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

(0) Nein

(1) Ja

Wenn Ja: Bitte geben Sie an, **welche Schmerzmittel** das waren:

2. Haben Sie innerhalb der letzten Woche Schmerzmittel (z.B. Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, usw.) eingenommen, die **nicht** zur Gruppe der Opiode gehören? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

(0) Nein

(1) Ja, bei Bedarf und zwar in der letzten Woche an ca. ____ Tagen

(2) Ja, täglich

(3) Ja, mehrmals täglich und zwar pro Tag durchschnittlich ____ Mal

3. Wie lange jeweils haben Sie bisher in Ihrem Leben **Schmerzmittel** eingenommen, die **nicht** zur Gruppe der Opiode gehören (z.B. wie Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, usw.)? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

(0) Ich habe derartige Schmerzmittel noch nie eingenommen

(1) ab und zu bei Bedarf

(2) jeweils über mehrere Tage

(3) jeweils über Wochen

(4) jeweils über Monate

(5) jeweils über Jahre

4. Wie hilfreich insgesamt fanden Sie bisher **derartige Schmerzmittel**, die **nicht** zur Gruppe der Opiode gehören, um **Ihre Rückenschmerzen zu reduzieren**? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

(0) entfällt, da keine Erfahrungen mit derartigen Schmerzmitteln

(1) keine Schmerzreduktion

(2) sehr geringe Schmerzreduktion

(3) mäßige Schmerzreduktion

(4) starke Schmerzreduktion

(5) sehr starke Schmerzreduktion

(6) Schmerzfreiheit

5. Haben Sie heute zentral wirksame Schmerzmittel (z.B. Opiode/Opiate, Morphine, Fentanyl, Tramadol/Tramal, Valoron, usw.) eingenommen oder ein zentral wirksames Pflaster angewendet? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

(0) Nein

(1) Ja

Wenn Ja: Bitte geben Sie an, **welche zentral wirksamen Schmerzmittel** das waren:

6. Haben Sie innerhalb der letzten Woche zentral wirksame Schmerzmittel (z.B. Opiode/ Opiate, Morphine, Fentanyl, Tramadol/Tramal, Valoron, usw.) eingenommen oder ein zentral wirksames Pflaster angewendet? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

- (0) Nein
- (1) Ja, bei Bedarf und zwar in der letzten Woche an ca. ____ Tagen
- (2) Ja, täglich
- (3) Ja, mehrmals täglich und zwar pro Tag durchschnittlich ____ Mal

7. Wie lange jeweils haben Sie bisher in Ihrem Leben **zentral wirksame Schmerzmittel** (z.B. Opiode/Opiate, Morphine, Fentanyl, Tramadol/Tramal, Valoron, usw.) eingenommen? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

- (0) Ich habe derartige Schmerzmittel noch nie eingenommen
- (1) ab und zu bei Bedarf
- (2) jeweils über mehrere Tage
- (3) jeweils über Wochen
- (4) jeweils über Monate
- (5) jeweils über Jahre

8. Wie hilfreich insgesamt fanden Sie bisher derartige **zentral wirksamen Schmerzmittel**, um Ihre **Rückenschmerzen zu reduzieren**? (Bitte kreuzen Sie jeweils eine der Antwortmöglichkeiten an.)

- (0) entfällt, da keine Erfahrungen mit zentral wirksamen Schmerzmitteln
- (1) keine Schmerzreduktion
- (2) sehr geringe Schmerzreduktion
- (3) mäßige Schmerzreduktion
- (4) starke Schmerzreduktion
- (5) sehr starke Schmerzreduktion
- (6) Schmerzfreiheit

9. Nehmen Sie bei unterschiedlichen Beschwerden (z.B. Unruhe, Übelkeit, Verstopfung, Schlaflosigkeit etc.) jeweils von sich aus entsprechende Medikamente ein?

- (0) nie
- (1) fast nie
- (2) manchmal
- (3) oft
- (4) fast immer
- (5) immer

Protokollbogen 1

Name:	Datum:
Gruppe/Farbe: /	VP-Nr.:

Untersuchungsbeginn:

- Patienteninformation wurde nochmals gelesen und Einverständniserklärung unterschrieben:
- Fragebögen Teil 1 sind ausgefüllt:
- Anbringen der Elektrode am linken Zeigefinger:
- Information durch Dr. Kothe ist erfolgt:

Durchführung der Aktivitäten ohne Tinktur:

Momentane Schmerzstärke der Rückenschmerzen
(0 = keine Schmerzen bis 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen): _____

Befürchten Sie, dass sich durch die u.g. körperlichen Aktivitäten Ihre RS verstärken werden?
(0 = nein; 1 = eher nein; 2 = weiß nicht; 3 = eher ja; 4 = ja): _____

Aktivität	Konnten Sie die Aktivität durchführen?	Wurden Sie durch Ihre RS bei der Aktivität gehindert?	Wie stark waren Ihre RS bei dieser Aktivität? Ich hatte dabei:
	0 = nein, oder nur mit fremder Hilfe 1 = ja, aber mit Mühe 2 = ja, mit leichter Anstrengung 3 = ja	0 = keine Behinderung 10 = unfähig der Aktivität nachzugehen	0 = keine Schmerzen 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen
4 Bitte Bücken und heben Sie die Münze (aus dem Stand) vom Fußboden auf.			
8 Bitte setzen Sie sich aus der Rückenlage auf.			
9 Bitte ziehen sie diese Strümpfe an und aus.			
10 Bitte heben Sie im Sitzen die Münze neben Ihrem Stuhl auf.			
11 Bitte stellen Sie die Wasserkiste vom Boden auf die Behandlungsbank.			

**Weiter: Schwellen- und Schmerzreizbestimmung (Protokollbogen im PC erfasst),
Gruppeneinteilung durch Losen und Schmerzreizexperiment (Protokollbogen 2)**

Protokollbogen 2

Name:	Datum:
Gruppe/Farbe: /	VP-Nr.:

- Wahrnehmungsschwelle = _____
 - **Schmerzreiz** = Mittlere Schmerzschwelle () x 2 = _____

- **Durch Lösen erfolgte Gruppeneinteilung wurde mitgeteilt:** („Opioid“ = 1; „Placebo“ = 2)

„Es wurde für Sie eine bestimmte Stärke des Stromreizes bestimmt, die Sie als sehr schmerzhaft erlebten. Sie erhalten nun im Laufe der Untersuchung mehrfach diesen Schmerzreiz in dieser Stärke: zuerst ohne die Tinktur und später, nachdem die Tinktur auf die Wangeninnenseite aufgetragen wurde. Damit Sie sich gut auf den nächsten Reiz konzentrieren können, wird jeder Reiz jedes Mal durch einen kurzen Ton angekündigt. Bitte beurteilen Sie jeden dieser Reize anhand der folgenden Skala von 0 „kein Schmerz“ bis 10 „stärkster vorstellbarer Schmerzreiz“. Bitte beziehen Sie Ihre Angaben nur auf die Art von Schmerzreizen, die Sie gerade erfahren haben.

Es ist hierbei wichtig für uns, von Ihnen zu erfahren, wie stark Sie den jeweiligen Reiz wahrnehmen und erleben. Bitte beurteilen Sie deshalb jeden Reiz anhand der Skala von 0 bis 10.“

	Ohne Tinktur	Ohne Tinktur	Tinktur geben	Mit Tinktur	Mit Tinktur	Erneut Übungen		Tinktur geben	Erneut Tinktur
Rückenschmerzen		RS:		RS:		<u>siehe Protokollbogen 3</u> <u>danach Fragebogen Teil 2</u> Vor Phase 4: Sie erhalten jeweils 5 Reize ohne und dann erneut mit der Tinktur. <u>„Opioid“:</u> Zur Optimierung der Analgesie erhalten Sie nochmals die Tinktur.	RS:		RS :
Reiz-Nr.	Phase 0	Phase 1	Erwartg	Phase 2	Phase 3		Phase 4	Erwartg	Phase 5
	5 Reize	5 Reize	1. Befragung	5 bzw. 10 Reize	5 bzw. 10 Reize		5 Reize	2. Befragung	5 Reize
	Übungs-Phase	Ref-wert	siehe Blatt 1 für VP					siehe Blatt 2 für VP	Kondi-Ergeb
1									
2			1:keine 2:sehr geringe 3:mäßige 4:starke 5:sehr starke 6:Schm.-frei					1:keine 2:sehr geringe 3:mäßige 4:starke 5:sehr starke 6:Schm.-frei	
3									
4									
5									
6	<i>Gelb: (1)</i>	<i>Keine Kondit. 10 Reize 3. Phase gleiche Intensität</i>							
7									
8	<i>Orange: (2)</i>	<i>Kondit. sofort 10 Reize 2. Phase halbierte Intensität</i>							
9									
10	<i>Rot: (3)</i>	<i>Kondit. verzögert 10 Reize 3. Phase halbierte Intensität</i>							

- Entfernen der Elektroden:
- Befragung am Ende, nachdem Elektroden entfernt wurden:
 siehe Blatt 3 für VP und Protokollbogen (Teil 4 - Opioid oder Placebo)
- Aufklärung der Probanden ist erfolgt:

Protokollbogen 3

Name:	Datum:
Gruppe/Farbe: /	VP-Nr.:

Nach Phase 3 - Erneute Durchführung der Aktivitäten mit der Tinktur:

Momentane Schmerzstärke der Rückenschmerzen
(0 = keine Schmerzen bis 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen): _____

Befürchten Sie, dass sich durch die u.g. körperlichen Aktivitäten Ihre RS verstärken werden?
(0 = nein; 1 = eher nein; 2 = weiß nicht; 3 = eher ja; 4 = ja): _____

Aktivität	Konnten Sie die Aktivität durchführen?	Wurden Sie durch Ihre RS bei der Aktivität gehindert?	Wie stark waren Ihre RS bei dieser Aktivität? Ich hatte dabei:
	0 = nein, oder nur mit fremder Hilfe 1 = ja, aber mit Mühe 2 = ja, mit leichter Anstrengung 3 = ja	0 = keine Behinderung 10 = unfähig der Aktivität nachzugehen	0 = keine Schmerzen 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen
4 Bitte Bücken und heben Sie die Münze (aus dem Stand) vom Fußboden auf.			
8 Bitte setzen Sie sich aus der Rückenlage auf.			
9 Bitte ziehen sie diese Strümpfe an und aus.			
10 Bitte heben Sie im Sitzen die Münze neben Ihrem Stuhl auf.			
11 Bitte stellen Sie die Wasserkiste vom Boden auf die Behandlungsbank.			

- Fragebögen Teil 2 sind ausgefüllt: □

Weiter: Phasen 4 und 5 (erneut Protokollbogen 2)

Befragung nach Abschluss der Untersuchung (Protokollbogen 4 - Opioid)

Name:		Datum:	
Gruppe/Farbe:	/	VP-Nr.:	

Welche Annahmen/Gedanken hatten Sie am Anfang der heutigen Untersuchung über die **Tinktur** ?

- (0) Ich habe der Information nicht geglaubt, dass ich eine Opioid-Tinktur erhalten werde.
- (1) Ich war unsicher.
- (2) Ich habe der Information geglaubt, dass ich eine Opioid-Tinktur erhalten werde.

Wenn „0“ oder „1“: Was haben Sie am Anfang der Untersuchung geglaubt, was Sie für eine Tinktur erhalten werden?

Welche Annahmen/Gedanken hatten Sie im Verlauf der heutigen Untersuchung über die **Tinktur** ?

- (0) Ich habe der Information nicht geglaubt, dass ich eine Opioid-Tinktur erhalten habe.
- (1) Ich war unsicher.
- (2) Ich habe der Information geglaubt, dass ich eine Opioid-Tinktur erhalten habe.

Wenn „0“ oder „1“: Was haben Sie im Verlauf der Untersuchung geglaubt, was Sie für eine Tinktur erhalten haben?

Hatten Sie **während der Untersuchung** zu irgendeinem Zeitpunkt Zweifel an der Ihnen gegebenen Information, dass Sie **eine Opioid-Tinktur** erhalten haben?

- (0) Nein, ich hatte keine Zweifel und bin davon ausgegangen, dass ich eine Opioid-Tinktur erhalten habe.

- (1) Ja, ich hatte Zweifel und bin davon ausgegangen, dass ich stattdessen _____ erhalten habe.

Befragung nach Abschluss der Untersuchung (Protokollbogen 4 - Placebo)

Name:		Datum:	
Gruppe/Farbe:	/	VP-Nr.:	

Welche Annahmen/Gedanken hatten Sie am Anfang der heutigen Untersuchung über die **Tinktur** ?

- (0) Ich habe der Information nicht geglaubt, dass ich eine wirkstofffreie Placebo-Tinktur erhalte
- (1) Ich war unsicher.
- (2) Ich habe der Information geglaubt, dass ich eine Placebo-Tinktur erhalten werde.

Wenn „0“ oder „1“: Was haben Sie am Anfang der Untersuchung geglaubt, was Sie für eine Tinktur erhalten werden?

Welche Annahmen/Gedanken hatten Sie im Verlauf der heutigen Untersuchung über die **Tinktur** ?

- (0) Ich habe der Information nicht geglaubt, dass ich eine Placebo-Tinktur erhalten habe.
- (1) Ich war unsicher.
- (2) Ich habe der Information geglaubt, dass ich eine Placebo-Tinktur erhalten habe.

Wenn „0“ oder „1“: Was haben Sie im Verlauf der Untersuchung geglaubt, was Sie für eine Tinktur erhalten haben?

Hatten Sie **während der Untersuchung** zu irgendeinem Zeitpunkt Zweifel an der Ihnen gegebenen Information, dass Sie **eine Placebo-Tinktur ohne Wirkstoff** erhalten haben?

- (0) Nein, ich hatte keine Zweifel und bin davon ausgegangen, dass ich eine Placebo-Tinktur erhalten habe.
- (1) Ja, ich hatte Zweifel und bin davon ausgegangen, dass ich stattdessen _____ erhalten habe.

Die folgenden 3 Fragen wurden den Probanden jeweils auf einem extra Blatt vorgegeben

1. Befragung vor erster Anwendung der Tinktur (Blatt 1): VP-Nr.:

Vor einigen Minuten haben Sie ein Los gezogen. Es wurde Ihnen daraufhin mitgeteilt, welche der beiden Tinkturen sie heute im Experiment erhalten werden.

Was erwarten Sie jetzt nach Anwendung genau dieser Tinktur?

Ich erwarte:

- (1) keine Schmerzreduktion
- (2) sehr geringe Schmerzreduktion
- (3) mäßige Schmerzreduktion
- (4) starke Schmerzreduktion
- (5) sehr starke Schmerzreduktion
- (6) Schmerzfreiheit

2. Befragung vor zweiter Anwendung der Tinktur (Blatt 2): VP-Nr.:

Sie erhalten jetzt nochmals dieselbe Tinktur, die Ihnen heute bereits einmal verabreicht wurde. Was erwarten Sie jetzt nach der erneuten Anwendung genau dieser Tinktur?

Ich erwarte:

- (1) keine Schmerzreduktion
- (2) sehr geringe Schmerzreduktion
- (3) mäßige Schmerzreduktion
- (4) starke Schmerzreduktion
- (5) sehr starke Schmerzreduktion
- (6) Schmerzfreiheit

3. Befragung am Ende nach Entfernen der Elektroden (Blatt 3): VP-Nr.:

Es wurde Ihnen heute zweimal eine bestimmte Tinktur verabreicht. Welche Schmerzreduktion Ihrer Rückenschmerzen erwarten Sie, wenn Sie in Zukunft genau diese Tinktur anwenden würden, die Sie heute zweimal erhielten?

Ich erwarte:

- (1) keine Schmerzreduktion
- (2) sehr geringe Schmerzreduktion
- (3) mäßige Schmerzreduktion
- (4) starke Schmerzreduktion
- (5) sehr starke Schmerzreduktion
- (6) Schmerzfreiheit

Tabelle 29: Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen (NRS 0 - 10) in den Konditionierungsphasen der Gruppen mit der Information „Opioid“ (n = 36)

Information	Konditionierung	Phase 2	Phase 3
		M (SD)	M (SD)
„Opioid“	keine	6.32 (1.38)	5.38 (1.76)
„Opioid“	sofort	2.95 (2.01)	5.30 (1.75)
„Opioid“	verzögert	6.05 (1.19)	2.79 (1.59)

Anmerkung: In der sofort konditionierten Gruppe wurden in Phase 2 die Schmerzreize mit halbiertes Intensität verabreicht, in der verzögert konditionierten Gruppe in Phase 3

Tabelle 30: Mittelwerte der Schmerzreizeinschätzungen (NRS 0 - 10) in den Konditionierungsphasen der Gruppen mit der Information „Placebo“ (n = 36)

Information	Konditionierung	Phase 2	Phase 3
		M (SD)	M (SD)
„Placebo“	keine	6.82 (1.09)	6.53 (0.97)
„Placebo“	sofort	3.14 (1.50)	5.97 (1.67)
„Placebo“	verzögert	6.25 (1.13)	2.96 (1.67)

Anmerkung: In der sofort konditionierten Gruppe wurden in Phase 2 die Schmerzreize mit halbiertes Intensität verabreicht, in der verzögert konditionierten Gruppe in Phase 3

Tabelle 31: Gruppe mit Information „Opioid“ (n = 36): Korrelationen des Ausmaßes des Placeboeffekts (Rückenschmerzen vor minus nach erster Verabreichung der Tinktur) mit Vorerfahrungen mit Medikamenten

Variable	Korrelationskoeffizient	Signifikanzniveau
Häufigkeit der Einnahme von Nichtopioidanalgetika in letzter Woche	Spearman $r = 0.05$	$p = .76$ (n.s.)
Dauer der Einnahme von Nichtopioidanalgetika im bisherigen Leben	Spearman $r = 0.21$	$p = .21$ (n.s.)
Wirksamkeit von Nichtopioidanalgetika bei Rückenschmerzen	Spearman $r = 0.19$	$p = .28$ (n.s.)
Häufigkeit der Einnahme zentral wirksamer Schmerzmittel in letzter Woche	Spearman $r = 0.13$	$p = .46$ (n.s.)
Dauer der Einnahme zentral wirksamer Schmerzmittel im bisherigen Leben	Spearman $r = 0.13$	$p = .47$ (n.s.)
Wirksamkeit zentral wirksamer Schmerzmittel bei Rückenschmerzen	Spearman $r = -0.03$	$p = .87$ (n.s.)



ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Frau
Dr. phil. Regine Klinger
Fachbereich Psychologie
Psychotherapeutische Hochschulambulanz

Von-Melle-Park 5

20146 Hamburg

14.07.2004

Bearb.-Nr.: 2275

Wirksamkeit und Wirkmechanismen des Placeboeffekts am Beispiel der Placeboanalgesie
bei Patientinnen und Patienten mit Rückenschmerzen

Eingangsbestätigung

Sehr geehrte Frau Dr. Klinger,
sehr geehrter Herr Tretrop,

den Eingang Ihres Schreibens vom 12.07.2004 mit der als Anlage beigefügten revidierten
Patienteninformation möchten wir hiermit bestätigen.

Die Auflagen der Ethik-Kommission sind nunmehr erfüllt, ein zustimmendes Votum kann
somit erteilt werden (Anlage).

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

Ulrike Maahs

Bankverbindungen:
HSH Nordbank, BLZ 200 500 00, Konto-Nr. 103 150 000
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 200 906 02, Konto-Nr. 000 1346 113
Postgiroamt Hamburg, BLZ 200 100 20, Konto-Nr. 274 06-206

Heinrich-Hertz-Strasse 125 · 22083 Hamburg
Telefon 040 / 22 802-517 · Fax 040 / 22 802-597
ethik@aerztekammer-hamburg.de
Geschäftsführung: Dr. Silke Schrum