



Universität Hamburg
DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

Psychobiologische Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten in der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen

- Welchen Einfluss hat die Erwartung auf die Schmerzwahrnehmung? -

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

an der Fakultät für Psychologie und Bewegungswissenschaften, Institut für Psychologie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Julia Schmitz

aus Papenburg

Hamburg, 2018

Tag der mündlichen Prüfung am 07.12.2018

Vorsitzender: Prof. Dr. Alexander Redlich

Erstgutachterin: PD Dr. Regine Klinger

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc

Erster Disputationsgutachter: Prof. Dr. Tania Lincoln

Zweiter Disputationsgutachter: Prof. Dr. Jan Wacker

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und der sprachlichen Vereinfachung wird in der vorliegenden Dissertation das generische Maskulin verwendet, welches Personen aller Geschlechter meint.

1. Zusammenfassung.....	5
1.1. Abstract.....	6
2. Einleitung.....	7
3. Schmerzwahrnehmung: Biologie und Psychologie.....	10
3.1. Nozizeption - biologische Schmerzverarbeitung.....	10
3.2. Schmerz - biopsychosoziales Konzept.....	12
3.3. Standard in der Behandlung - Bedeutung von Kommunikation	14
4. Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten.....	16
4.1. Placebo- und Noceboeffekte.....	16
4.2. Biologische Mechanismen der Placeboanalgesie und Noceboanalgesie.....	18
4.2.1. <i>Placeboanalgesie</i>	18
4.2.2. <i>Noceboanalgesie</i>	20
4.3. Psychologische Mechanismen der Placeboanalgesie und Noceboanalgesie.....	23
4.3.1. <i>Erwartung vermittelt über Instruktionen</i>	23
4.3.2. <i>Erwartung vermittelt über klassische Konditionierung</i>	24
4.3.3. <i>Erwartung vermittelt über soziales Lernen</i>	25
4.3.4. <i>Erwartung beeinflusst durch Vorerfahrungen und Vorerwartungen</i>	25
4.3.5. <i>Erwartung beeinflusst durch Wunsch nach Schmerzlinderung</i>	26
4.3.6. <i>Erwartung beeinflusst durch den Kontext</i>	26
5. Dissertationsvorhaben.....	28
5.1. Zielsetzung und Fragestellung	28
5.2. Arbeitsmodell der Dissertation	29
6. Zusammenfassung der Studien I - III.....	31

6.1. Studie I: Der Einfluss der Packungsbeilage auf das Einnahmeverhalten von Schmerzmedikamenten: Eine Pilotstudie	31
6.2. Studie II: Modulation von Schmerz und Erwartungen über eine Scheinopioidinfusion: Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit Patienten mit chronischen Rückenschmerzen	33
6.3. Studie III: Behandlungsgeschichte und Placeboreaktionen auf experimentellen und klinischen Schmerz bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen	37
7. Diskussion	40
7.1. Psychobiologische Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten bei akuten und chronischen Schmerzen.....	40
7.2. Limitationen und Stärken der Studien	42
7.3. Klinische Implikation und Forschungsperspektiven.....	45
7.4. Fazit	48
8. Literatur.....	50
9. Appendix	71
9.1. Studie I.....	72
9.2. Studie II	79
9.3. Studie III	130

1. Zusammenfassung

Schmerz ist eine unangenehme Erfahrung, die eine Vielzahl von psychologischen und biologischen Wirkfaktoren mit einschließt. Auf der psychologischen Ebene beeinflussen Emotionen, der Kontext und kognitive Faktoren die Intensität von akuten und chronischen Schmerzen. Zum Beispiel führen positive Erwartungen (über schriftliche oder verbale Instruktionen) hinsichtlich der Wirksamkeit einer Schmerzbehandlung zu analgetischen Placeboeffekten (Placeboanalgesie). Wohingegen negative Erwartungen zu analgetischen Noceboeffekten (Noceboanalgesie) führen können. Auf der biologischen Ebene ist die afferente Schmerzverarbeitung vom Rezeptor über das Rückenmark zum Thalamus und den jeweiligen kortikalen Arealen gut beschrieben. So führen Konditionierungsprozesse über elektrische und mechanische Schmerzreize über afferente Nozizeptoren zu einer veränderten Wahrnehmung von akuten und chronischen Schmerzen. Aktuelle Studien beobachten eine veränderte Schmerzwahrnehmung durch die Erzeugung von Erwartungen über Instruktionen, Konditionierungsprozesse und Kontextfaktoren. Studie I dieser Dissertation untersuchte den Einfluss der schriftlichen Instruktion (in Form des Beipackzettels) auf das emotionale Erleben der Teilnehmer und das Einnahmeverhalten von Schmerzmitteln. Studie II untersuchte in einer randomisierten Placebostudie den Einfluss einer inaktiven Scheininfusion mit der Instruktion, dass es sich um ein hochwirksames Opioid handelte und einer additiven Placebo- bzw. Nocebokonditionierung auf die Behandlungserwartung. Der Effekt der Erwartung wurde im Hinblick auf akute und chronische Schmerzen im Langzeiteffekt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen untersucht. Studie III untersuchte den Einfluss von vorangegangenen Schmerzbehandlungen auf die aktuelle Behandlung mit einer inaktiven Scheininfusion bei Patienten mit muskuloskeletalen Schmerzen. Sie erhielten der Instruktion, dass es sich um einen hochwirksamen Wirkstoff handelte und eine Gruppe durchlief eine additive Placebokonditionierung. Zusammenfassend demonstrieren diese drei Studien die Bedeutung von Instruktion, Vorerfahrung, Kontext und Konditionierung für die Ausbildung von Behandlungserwartungen in analgetischen Placebobehandlungen.

1.1. Abstract

Pain is an unpleasant experience that involves a variety of psychological and biological factors. From a psychological perspective, emotions, context, and cognitive factors affect the intensity of acute and chronic pain. For example, positive expectations (via written or verbal instructions) regarding the effectiveness of pain management lead to analgesic placebo effects (placebo analgesia). Whereas negative expectations can lead to analgesic nocebo effects (noceboanalgesia). From a biological perspective, afferent pain processing from the receptor, via the spinal cord to the thalamus and the respective cortical areas is well described. Thus, conditioning processes using electrical and mechanical pain irritations via afferent nociceptors lead to an altered perception of acute and chronic pain. Recent studies have observed an altered perception of pain through the development of expectations due to instructions, conditioning processes, and contextual factors. Study I of this dissertation examined the influence of written instructions (in the form of a leaflet) on emotional experience of the participants and the intake behavior of painkillers. A randomized placebo study, Study II, investigated the influence of a sham opioid infusion presented as a highly effective opioid with an additive placebo- or rather nocebo conditioning on treatment expectancy. The effect of expectation was investigated with respect to long-term acute and chronic pain in patients with chronic lower back pain. Study III examined the effect of previous pain treatments on current treatments by using a sham opioid infusion in patients with musculoskeletal pain. They received the instruction that it was a highly effective drug and one group underwent additive placebo conditioning. In summary, these three studies demonstrate the importance of instruction, prior experience, context, and conditioning for the development of treatment expectations in analgesic placebo treatments.

2. Einleitung

Schmerz ist eine unangenehme und komplexe Erfahrung, die biologische, psychologische und soziale Aspekte miteinschließt (Loeser & Treede, 2008; Mcanally, 2018). Diese Multidimensionalität des Schmerzes macht die Schmerzwahrnehmung zu einer individuellen Erfahrung, die einer Vielzahl von Einflüssen unterliegt (Körner-Herwig, 2017). Ein wichtiger Faktor, der den Schmerzprozess auslöst, ist die Art und das Ausmaß der Gewebeschädigung (Brune, Beyer, & Schäfer, 2013; Klinke, Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2009; Lehmann, 2013). Das zugrundeliegende biologische System ist gut untersucht. Es leitet nozizeptive Informationen über afferente Nervenfasern an das Gehirn weiter, wo die affektiv-emotionalen und die sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponenten verarbeitet werden (Baliki et al., 2006; Basbaum & Jessel, 2000; Bingel et al., 2003; Mense, 2004; Tracey & Mantyh, 2007; Vogt, 2005). Ebenso lösen efferente Reaktionen ein bestimmtes Verhalten und autonome Reaktionen aus (Eippert et al., 2009a; Eippert, Finsterbusch, Bingel, & Büchel, 2009b; Tiemann et al., 2015). Es ist jedoch bekannt, dass die Schmerzwahrnehmung zwischen Menschen sehr stark variiert. Ein Grund hierfür können psychologische Faktoren sein (Chapman, 1992; Taenzer, Melzack, & Jeans, 1986), wie z. B. Erwartungen (Logan & Rose, 2005), Instruktionen (Egbert, Battit, Welch, & Bartlett, 1964) oder Angst (Granot & Ferber, 2005), welche die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Diese Beobachtungen können genutzt werden, um ein Modell der bio-psycho-sozialen Schmerzwahrnehmung zu entwickeln und zu überprüfen.

Ein Paradebeispiel für Schmerzmodulation durch psychische Faktoren ist der Placeboeffekt und der Noceboeffekt. Hier wird über den Aufbau einer Erwartung durch eine inaktive Behandlung (z.B. eine Zuckerpille oder Schein-Akkupunkturbehandlung) der Schmerz reduziert (Placeboanalgesie) oder verstärkt (Noceboalgesie) bzw. durch eine aktive Behandlung (z.B. ein wirksames Anlagetikum) der Schmerz über die pharmakologische Wirksamkeit hinaus reduziert (additiver Placeboeffekt) oder verstärkt (additiver Noceboeffekt). Diese Modelle ermöglichen die Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen der biologischen und psychologischen Schmerzmodulation. In der vorliegenden Dissertation sind diese Modelle in drei Studien genutzt worden, um den Einfluss von psychologischen Faktoren auf akute und chronische Schmerzen zu untersuchen.

Analog zur Schmerzwahrnehmung kann Schmerzreduktion oder Verstärkung durch den Mechanismus der Placeboanalgesie bzw. Noceboanalgesie auf zwei Ebenen unterteilt werden: der biologischen und der psychosozialen Ebene. Auf der physiologischen Ebene können Placebo- und Noceboanalgesie auf das Zusammenspiel des Nervensystems mit seinen Neurotransmittern zurückgeführt werden. Forschungen weisen darauf hin, dass Placeboanalgesie auf der Ausschüttung von endogenen Opioiden im Gehirn (Bingel, Lorenz, Schoell, Weiller, & Buchel, 2006; Colloca, 2013; Eippert, et al., 2009a; Levine, Gordon, & Fields, 1978) und Noceboanalgesie auf einer Aktivierung von Cholecystokinin und Deaktivierung von Dopamin (Blasini, Corsi, Klinger, & Colloca, 2017; Kong et al., 2008; Papadopoulos & Mitsikostas, 2012) beruhen. Psychologische Konzepte wie Erwartungsprozesse oder Lernen machen es möglich zu untersuchen, wie Verhalten und subjektive Erwartung Placeboreaktionen (Ader, 1993; Benedetti, Arduino, & Amanzio, 1999; Kirsch & Sapirstein, 1998; Montgomery & Kirsch, 1997; Pollo et al., 2002; Price et al., 1999; Siegel, 1983, 1989; Voudouris, Peck, & Coleman, 1985; Wickramasekera, 1980) oder Noceboreaktionen (Benedetti, Lanotte, Lopiano, & Colloca, 2007; Colloca, Petrovic, Wager, Ingvar, & Benedetti, 2010; Colloca, Sigaud, & Benedetti, 2008b; Van Laarhoven et al., 2011; Voudouris, Peck, & Coleman, 1990) hervorrufen.

Im Zentrum der Erforschung von psychobiologischen Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten in dieser Dissertation stehen Erwartungen über den Verlauf experimenteller und klinischer Schmerzen. Da die Einnahme von Schmerzmedikamenten bei akuten oder chronischen Schmerzen eine bedeutende Rolle einnimmt, stellen Instruktionen, wie z.B. auf dem Beipackzettel, einen wichtigen Aspekt in der Kommunikation des Schmerzmanagements und in der Erwartung des Behandlungsergebnisses dar. Studie I untersuchte daher, wie sich diese Instruktionen auf das emotionale Erleben und das direkte messbare Verhalten der Teilnehmer auswirkte (Schmitz et al., 2017).

Studie II und III dieser Dissertation nutzten jeweils analgetische Scheinbehandlungen, um die Wirkfaktoren von akuten und chronischen Schmerzen auf der psychologischen und biologischen Ebene zu untersuchen. Studie II beleuchtet den Einfluss der Behandlungserwartung auf akute und chronische Schmerzen im Langzeiteffekt bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Schmitz, Müller, Flor, & Klinger, submitted). Studie III untersuchte den Einfluss

von vorangegangenen Schmerzbehandlungen auf die aktuelle Behandlung bei Patienten mit muskuloskeletalen Schmerzen (Müller, et al., 2016).

3. Schmerzwahrnehmung: Biologie und Psychologie

Dieser Abschnitt bearbeitet die physiologischen Grundlagen von Nozizeption und Schmerz. Die experimentellen Paradigmen der elektrischen Schmerzstimulation und Druckschmerzreizung, die für die Placebo- und Noceboforschung von Bedeutung sind, werden ebenfalls beleuchtet, da sie in dieser Dissertation genutzt wurden. Auch die Behandlung von Patienten mit akuten oder chronischen Schmerzen wird kurz dargestellt, da die Arzt-Patienten-Interaktion (speziell die Kommunikation) eine bedeutende Rolle in der Schmerzwahrnehmung einnimmt.

3.1. Nozizeption - biologische Schmerzverarbeitung

Nahezu alle Organismen verfügen über die universelle Eigenschaft, schädigende Ereignisse (Nozizeption), die von einem spezialisierten Teil des somatomotorischen Systems (nozizeptives System) verarbeitet werden, zu erfassen (Loeser & Treede, 2008). Nozizeptoren sind spezialisierte primär afferente Nervenzellen, die z. B. noxische Hitze und noxische mechanische Reize aufnehmen. Jedem Nozizeptor lässt sich ein spezifisches Gebiet (auch rezeptives Feld genannt) zuordnen, innerhalb dessen schmerzauslösende Reize zur Entstehung eines Aktionspotentials führen.

Nozizeptoren sprechen auf unterschiedliche Reizmodalitäten an. Polymodale Nozizeptoren reagieren z. B. auf Druck, thermische und chemische Reize. Die Bahnen des Schmerzsinnes (nozizeptive Bahnen) sind ein Teil des somatosensorischen Systems und bestehen aus vier hintereinander geschalteten Neuronen: 1. Neuron (in der Peripherie), 2. Neuron im Rückenmark, 3. Neuron im Thalamus, 4. Neuron in der Großhirnrinde (Basbaum & Jessel, 2000). Nozizeptive Informationen von peripheren Rezeptoren gelangen über das Hinterhorn des Rückenmarks in das zentrale Nervensystem (ZNS). Die sogenannten Nozizeptoren im Rückenmark erhalten ihre Information über drei Arten von primären afferenten nozizeptiven Neuronen: die C-, A δ - und A β -Fasern. Die Fasern unterscheiden sich in ihrem Grad der Myelinisierung: Die A β -Fasern sind myelinisiert und damit schnell leitend, die A δ /II-Fasern sind leicht myelinisiert und die C-Fasern sind nicht myelinisiert. C- und A δ -Fasern sind spezialisierte sensorische Rezeptoren (Nozizeptoren), die verschiedene Schmerzarten wahrnehmen. A β -Fasern reagieren nur unter bestimmten Bedingungen auf noxische Stimuli. So wird das erste Schmerzempfinden nach einer

Reizung schnell und scharf über A δ -Fasern wahrgenommen. Der sekundäre Schmerz hält länger an, ist brennend und wird über polymodale C-Fasern vermittelt (Basbaum & Jessel, 2000). Die Zellkörper der Primärafferenzen befinden sich im Hinterwurzelganglion (DRG, dorsal root ganglion) und senden zwei Ausläufer aus. Über die peripheren Enden werden mechanische, thermische oder chemische Signale aus der Umgebung aufgenommen. Die zentralen Enden werden mit spezifischen Projektneuronen auf das schichtartig (Lamina I-VI) organisierte Dorsalhorn (DH) des Rückenmarks verschaltet. Dort bilden sie synaptische Verbindungen mit sekundären nozizeptiven Neuronen, deren Axone in aufsteigende Bahnen (spinothalamischer Trakt, spinoreticularer Trakt, spinomesencephalischer Trakt) zu höheren Zentren im Gehirn projizieren. Im Thalamus (das sogenannte „Tor des Bewusstseins“) wird der Schmerz dann bewusst wahrgenommen und auf bestimmten Bereichen des somatosensorischen Cortex (SI und SII), der Insula und dem anterioren cingulären Cortex (ACC) verschaltet. Die Integration von sensorisch diskriminativen und emotional-kognitiven Signalen führt dann zu einer bewussten Schmerzwahrnehmung (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000).

Zur wissenschaftlichen Untersuchung des Schmerzes werden akute Schmerzen experimentell erzeugt. Diese experimentellen Schmerzreize werden als nozizeptive Reize bezeichnet, die Reaktionen als nozifensives Verhalten. Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Untersuchungen zum nozifensiven Verhalten lassen sich auf den täglichen Umgang mit Schmerzen übertragen (Zimmermann, 1996). Aus diesem Grund werden experimentelle Schmerzreize in Studien genutzt, um Aussagen über das Schmerzverhalten vorzunehmen. Dies kann durch physikalische Reize, wie z. B. elektrische oder mechanische Stimulation oder auf psychologischem Wege, durch negative Informationen, die Angst erzeugen (Nocebo), induziert werden (Andrew, 2008; Huskisson, 1974; Levine, Gordon, Bornstein, & Fields, 1979). Die Ermittlung der individuellen Schmerzschwelle nach Bromm durch elektrische Stimulationselektroden (Bromm, 1984a; Bromm, 1995, 1984b), die in Studie II genutzt wurde, ist ein reliables und weit verbreitetes Maß zur Ermittlung der individuellen Schmerzschwelle in experimentellen Studien (Hird, Jones, Talmi, & El-Deredy, 2018; Klinger, Kothe, Schmitz, Kamping, & Flor, 2017b; Klinger et al., 2010). Die Auslösung von mechanischem Druckschmerz ist ebenfalls in Schmerzstudien eine zuverlässige Maßnahme um experimentelle Schmerzen zu erzeugen (Vögtle, Barke, & Kröner-Herwig, 2013). Sie wird in

Studie III verwendet.

3.2. Schmerz - biopsychosoziales Konzept

Schmerz ist die bewusste Wahrnehmung eines Sinneseindrucks, unter Berücksichtigung kognitiver und emotionaler Bewertungen aus den Informationen des nozizeptiven Systems (Magerl & Treede, 2017). Nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) ist Schmerz ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Loeser & Treede, 2008). Schmerz hat demnach eine biologische und psychologische Qualität (Körner-Herwig, 2017). Hierbei sind akute von chronischen Schmerzen abzugrenzen. Ihnen liegen unterschiedliche Verarbeitungen und Mechanismen zugrunde und erfordern unterschiedliche Behandlungsschemata (World Health Organization, 1996; Iasp, 1994). Einige akute unspezifische Schmerzen (z.B. eine Reihe von Diagnosen aus dem Bereich Kopf- und Rückenschmerzen) werden zumeist mit „Selbstmedikation“ behandelt, d.h. mit apothekenpflichtigen, jedoch frei verkäuflichen nichtsteriodalen Antirheumatika (NSAR), wobei die Patienten meist sich selbst überlassen sind. Bedenklich ist dies insofern, als dass Forschungsergebnisse andeuten, dass das Lesen der Nebenwirkungen eine entsprechende Erwartungshaltung aufbaut, die sich gemäß dem Noceboeffekt in dem Auftreten der Nebenwirkungen einlöst (Mühlbauer & Mühlhauser, 2015) (Faasse & Petrie, 2013; Hüppe & Klinger, 2011; Nestoriuc, Orav, Liang, Horne, & Barsky, 2010).

Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen (ICD-10-GM; DIMDI 2009) verwendet für chronische Schmerzen den Diagnoseschlüssel F45.41 und geht davon aus, dass chronische Schmerzstörungen mit somatischen und psychischen Faktoren einhergehen (Rief et al., 2009). Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen Schmerzen, die seit mindestens 6 Monaten bestehen, in einer oder mehreren anatomischen Regionen vorkommen und die ihren Ausgangspunkt in einem physiologischen Prozess oder einer körperlichen Störung finden. Psychischen Faktoren wird eine wichtige Rolle bezüglich Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung der Schmerzen beigemessen, jedoch nicht die ursächliche Rolle für deren Beginn. Der Schmerz verursacht auf klinisch bedeutsame Weise Leiden und Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen

wichtigen Funktionsbereichen. Der Schmerz wird nicht absichtlich erzeugt oder vorgetäuscht (wie bei der vorgetäuschten Störung oder Simulation). Schmerzstörungen, insbesondere im Zusammenhang mit einer affektiven Angst-, Somatisierungs- oder psychotischen Störung, sollen hier nicht berücksichtigt werden. Die IAPS fordert, dass der Zugang zu einer adäquaten Schmerzbehandlung ein humanitäres Grundrecht darstellen soll (Pain, 2011).

Psychologische Faktoren haben einen bedeutenden Einfluss auf chronischen Schmerz und seine Aufrechterhaltung (Körner-Herwig, 2017; Pincus, Burton, Vogel, & Field, 2002; Turk & Okifuji, 2002). Es kann dabei um positive Gedanken und Emotionen, wie z. B. Schmerzen wenig Aufmerksamkeit geben, zuversichtliche Einstellung, ausgeglichene Stimmungslage, aber auch um negative Gedanken, Emotionen, z.B. Katastrophisierung, Rückzugsverhalten, Hilf- und Hoffnungslosigkeit, traurig-niedergeschlagene Stimmung) handeln. In Abhängigkeit dieser emotionalen Verfassung kann es dazu kommen, dass der gleiche Schmerzreiz in einem Kontext als lediglich gering schmerzhaft und in einem anderen Kontext als stark schmerzhaft erlebt wird (Flor & Turk, 2015). Vor allem dysfunktionale psychologische Faktoren, wie „Angst“, „Depressionen“, „Katastrophisierung“, Kontrollverlust“, „Aufmerksamkeitsfocussierung auf den Schmerz“ (Crombez, Vervaeke, Lysens, Baeyens, & Eelen, 1998; Edwards, Cahalan, Mensing, Smith, & Haythornthwaite, 2011) haben einen negativen Einfluss auf das Schmerzerleben und können zu einer Schmerzzunahme führen („algetischer Noceboeffekt“) (Klinger, Schmitz, Sölle, Kamping, & Flor, 2018). So führen Hilflosigkeit und negative Bewertungen zu einer weiteren Chronifizierung. Allen diesen Konzepten scheint der grundlegende Mechanismus der Erwartung einer Schmerzverstärkung zu liegen und stellt mittlerweile einen eigenständigen Bereich in der Schmerzforschung dar (Colloca & Finniss, 2012). Aber auch komorbide psychische Störungen, wie z. B. eine Depression kann die Chronifizierung einer chronischen Schmerzerkrankung begünstigen (Ashina et al., 2012). Schmerz lässt sich objektiv schwer messen, andere Menschen können meist nur durch verbale Äußerungen oder Schmerzverhaltensweisen einen Eindruck davon bekommen, was ein Patient mit Schmerzen empfindet (Fordyce et al., 1973). Die Erfassung von Schmerzverhalten ist aus diesem Grunde eine wichtige Variable in der Erforschung des Schmerzes. Schmerzverhaltensweisen tragen auch durch den Prozess der operanten Konditionierung zu einer Chronifizierung von Schmerzen bei (Fordyce, Shelton, & Dundore, 1982). Schmerz wird meist durch Selbstauskünfte der Patienten erfasst. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit der objektiven Erfassung

von Schmerz und Schmerzverhaltensweisen (Flor & Heimerding, 1992) , z. B. durch klinisches Personal (Keefe & Block, 1982; Keefe & Hill, 1985) oder durch die Messung der Hautleitfähigkeit (SC) (Furer & Hardy, 1949). Ebenso kann der Einfluss von chronischen Rückenschmerzen auf die körperliche Funktionsfähigkeit standardisiert mit dem „Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen“ (FFbH-R) gemessen werden (Kohlmann & Raspe, 1996). Über Videoaufzeichnungen dieser Bewegungsübungen, gemäß FFbH-R, kann eine Fremdeinschätzung der Funktionsbeeinträchtigung vorgenommen werden und mit den Selbsteinschätzungen der Patienten verglichen werden. In Studie II wurden diese Verfahren ebenfalls genutzt, um den akuten und chronischen Schmerz der Patienten objektiv zu erfassen.

3.3. Standard in der Behandlung - Bedeutung von Kommunikation

Chronischer Schmerz wird durch eine Vielzahl von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren beeinflusst und ist daher in den meisten Fällen einer „kausalen“ medizinischen Therapie nicht zugänglich. Aus diesem Grund wird eine multimodale, interdisziplinäre Behandlung empfohlen, die all diese Faktoren berücksichtigt (Körner-Herwig, 2017) . Die Wirksamkeit dieser Behandlungsform konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Brömme, Mohokum, Disch, & Marnitz, 2015; Gebler & Maercker, 2012; Lange, Krohn-Grimberghe, & Petermann, 2011; Mangels, Schwarz, Worringer, Holme, & Rief, 2009; Martin et al., 2013; Pöhlmann, Tonhauser, Joraschky, & Arnold, 2009). Auf der Basis dieser Grundeinstellung hat die Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS) 2014 ein Konsenspapier zur multimodalen Schmerztherapie (Arnold et al., 2014) erarbeitet, in dem die Diagnostik und Therapie unter Zusammenarbeit verschiedener Berufsgruppen in einem kommunizierenden Team propagiert wird.

Wie wichtig Kommunikation in der Behandlung mit Patienten ist, zeigt unter anderem eine aktuelle Metaanalyse in der festgestellt wurde, dass positive verbale Informationen den Schmerz der Patienten reduzieren konnten (Howick et al., 2017). Ebenso können über Informationen, die mit den Medikamenten gegeben werden, die Erwartungen der Patienten modifiziert und damit ihre Reaktion auf das Medikament verändert werden (Flaten, Simonsen, & Olsen, 1999). Werden Patienten im Gegenzug zu ausführlich über Nebenwirkungen aufgeklärt, neigen sie auch eher dazu, diese auszubilden (Barsky, Saintfort, Rogers, & Borus, 2002; Nestoriuc, et al., 2010). Negative

Erwartungen an ein Medikament steigern so die Aufmerksamkeit der Person für neue und unbekannte subjektive Empfindungen, die dann fälschlicherweise auf das Medikament attribuiert werden. So werden möglicherweise die positiven Wirkungen des Medikamentes übersehen (Barsky & Borus, 1999). Eine Folge negativer verbaler Umschreibungen, z. B. vom Arzt oder Pflegepersonal, können Schmerzen verstärken, indem sie negative Emotionen wie Ängstlichkeit provozieren (Wiech & Tracey, 2009). Dies konnte eine Studie zeigen an Frauen vor und nach einer Spinalanästhesie, denen der Nadelstich mit dem Vergleich eines Bienenstichs angekündigt wurde. Sie vergaben höhere Schmerzratings als Frauen, denen die Behandlung vorab mit positiven Wörtern umschrieben wurde (Varelmann, Pancaro, Cappiello, & Camann, 2009). Schmerzbezogene Ängstlichkeit steigert die wahrgenommene Schmerzintensität (Ploghaus et al., 2001). Diese Befunde werden gestützt von weiteren Untersuchungen, die einen korrelativen Zusammenhang von Reduktion negativer Emotionen mit der Reduktion von Schmerzen aufzeigen (Mccracken & Gross, 1998). Umgekehrt erhöht die Induktion positiver Emotionen die Aktivität des endogenen Opioidsystems und führt so zu einer Schmerzreduktion, auch Placeboeffekt genannt (Flaten, Aslaksen, Lyby, & Bjørkedal, 2011). So kann Kommunikation zur Ausbildung von analgetischen oder hyperalgetischen Effekten führen. Behandler haben also einen aktiven Einfluss auf die Höhe des Placeboeffektes bei Patienten (Howe, Goyer, & Crum, 2017). Gleichzeitig kann eine falsche Kommunikation, z.B. bei der Aufklärung der Patienten, zu gefährlichen Noceboeffekten führen (Colloca & Nestoriuc, 2016; Wells & Kaptchuk, 2012).

In der S3 Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zur Behandlung akuter perioperativer Schmerzen (Laubenthal, Neugebauer, Becker, & Sauerland, 2009) wird der Aspekt der Kommunikation in der Patienteninformation aufgegriffen und empfohlen, hierüber die Placeboeffekte zu fördern und Noceboeffekte in der Akutschmerzbehandlung zu vermeiden (Klinger, 2010). Die Leitlinie spricht hierbei von einem „additiven Placeboeffekt“. Gemeint ist damit die Einbeziehung von psychologischen Komponenten additiv zur schmerzmedikamentösen Behandlung und nicht der Ersatz von Schmerzmedikamenten durch Placebos. Um diese Effekte aktiv in eine Schmerzbehandlung einbeziehen zu können, ist es wichtig, die physiologischen Mechanismen von Placebo- und Noceboeffekten in der Interaktion mit ihren psychologischen Mechanismen zu verstehen.

4. Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten

Placebo- und Noceboeffekte in der Schmerzbehandlung sind ein Musterbeispiel der psychologischen Schmerzmodulation. Studie II und III der vorliegenden Arbeit nutzen jeweils Placebo- und Noceboparadigmen, um die psychologischen Faktoren in der Schmerzmodulation zu untersuchen. An dieser Stelle soll zuerst eine Definition von Placebo- und Noceboeffekten vorgestellt und dann auf die biologischen und psychologischen Prozesse eingegangen werden, die der Placeboanalgesie und Noceboanalgesie zugrunde liegen.

4.1. Placebo- und Noceboeffekte

Placebos haben eine lange Tradition in der Medizin; ihre Verwendung und Konzeptualisierung hat sich jedoch mit dem Aufkommen randomisierter kontrollierter Studien (RCT) grundlegend verändert (Gensini, Conti, & Conti, 2005). Vor dem Zweiten Weltkrieg und der Einführung der RCTs wurden Placebos vor allem eingesetzt um jene Menschen zu behandeln, für die keine geeignete Medikation verfügbar war. Placebos wurden jedoch von der breiten Masse als unwirksame Behandlung angesehen (Kaptchuk, 1998a, 1998b). Mit der Einführung der RCTs in die klinische Forschung wurden Placebos als etwas betrachtet, das das Wohlbefinden der Patienten beeinflussen könnte. Sie wurden aber ebenfalls genutzt, um unspezifische Effekte in RCTs zu kontrollieren (Beecher, 1955; Kaptchuk, 1998b). Tatsächlich haben Placebos beträchtliche psychologische (Colagiuri & Boakes, 2009) und biologische Effekte, auf eine Vielzahl von Krankheitssymptomen z. B. bei Parkinsonerkrankten (De La Fuente-Fernandez et al., 2001) im gastrointestinalen System (Meissner, 2009), bei rheumatischen Erkrankungen (Pollo & Benedetti, 2008) und bei Schmerz (Levine, et al., 1978). Diese vielfältigen Placeboeffekte können auf ein gemeinsames Gehirnnetzwerk zurückgeführt werden (z. B. stellvertretend für Erwartungen) oder aber auch verschiedene Netzwerke im Gehirn und die jeweiligen Effektorgane betreffen.

Placebos werden definiert als eine „unwirksame Substanz oder Behandlung“, die keine pharmakologisch wirksame Substanz beinhaltet (Stewart-Williams & Podd, 2004). Dabei stellt sich die Frage, wie eine unwirksame Behandlung einen psychologischen oder physiologischen Effekt verursachen kann. Placebos werden gewöhnlich in einem medizinischen Kontext verabreicht, den die meisten Patienten mit einer früheren Erfahrung der Symptomreduktion assoziieren. Assoziationen früherer Erfahrungen mit dem aktuellen Kontext führen zu Erwartungen in Bezug

auf das aktuelle Behandlungsergebnis. Dieser psychosoziale Kontext und die Erwartungen der Patienten sind somit wichtige Faktoren für die Bildung von Placeboeffekten (Finniss, Kaptchuk, Miller, & Benedetti, 2010). Auch biologische Verbindungen, werden für die Ausbildung von Placeboeffekten angenommen. Vor allem neuronale Verbindungen, die mit der Behandlungserwartung in Zusammenhang stehen, führen eventuell in verschiedenen Körpersystemen zu Placeboreaktionen. Diese Konzeptualisierung von Placebos und ihren Effekten vereint damit eine wirkstofffreie Behandlung mit der Erwartung der Patienten und führt so zu realen physiologischen Behandlungseffekten (Colloca & Benedetti, 2005; Meissner et al., 2011). Um den Placeboeffekt im Sinne von Behandlungserwartungen in eine Placebobehandlung zu integrieren, muss der Effekt auf seinen Mechanismus, der Erwartung, reduziert werden und von konfundierenden Effekten getrennt werden. Verbesserung in einer Placebobedingung im Vergleich zur Ausgangslage (Baseline Bedingung) kann verschiedene Ursachen haben, wie z. B. die Regression zur Mitte, Spontanremission, andere kombinierte Interventionen, der natürliche Verlauf einer Erkrankung oder Habituation an den Teststimulus (Colloca, Benedetti, & Porro, 2008a; Enck, Benedetti, & Schedlowski, 2008; Meissner, et al., 2011). Aus diesem Grund muss jede Studie die Placeboeffekte untersucht und diese Konfundierung unter Einbeziehung der richtigen Kontrollbedingung kontrollieren. In einem experimentellen „within-subject“ Placeboanalgesie Paradigma kann dies gelöst werden, indem eine Natural History (natürlicher Krankheitsverlauf) als Kontrollgruppe genutzt wird, die genau das gleiche experimentelle Design, jedoch ohne Placebo, durchläuft. Die Zuordnung in die jeweilige Untersuchungsgruppe sollte randomisiert erfolgen. Der einzige Unterschied zwischen den jeweiligen Bedingungen ist die Instruktion in der einhergehenden Placebobehandlung, sodass jeder beobachtbare Effekt auf die Placebobehandlung mit der spezifischen Instruktion zurückzuführen ist.

Es gilt als wahrscheinlich, dass ähnliche Mechanismen auch für die Ausbildung des „negativen Äquivalents“, also des Noceboeffekts, verantwortlich sind (Blasini, et al., 2017; Elsenbruch & Labrenz, 2018; Rief, Hofmann, & Nestoriuc, 2008). Nocebos sind deutlich weniger erforscht und werden in der Forschung und im klinischen Alltag weit weniger bewusst eingesetzt als Placebos (Petrovic, 2008). Noceboeffekte können ebenfalls bei Schmerzen sowie anderen chronischen Erkrankungen auftreten (Benedetti et al., 2003b; Colloca, Lopiano, Lanotte, & Benedetti, 2004; Vase, Robinson, Verne, & Price, 2003, 2005). Metaanalysen bestätigen das

Auftreten von Noceboeffekten in Schmerzbehandlungen (Mitsikostas, Chalarakis, Mantonakis, Delicha, & Sfikakis, 2012; Mitsikostas, Mantonakis, & Chalarakis, 2011; Petersen et al., 2014; Zis, Shafiq, & Mitsikostas, 2017). Häufig wird unter dem Noceboeffekt das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen einer Behandlung verstanden (Hahn, 1997). Hierbei kann es sich um spezifische oder unspezifische Nebenwirkungen handeln (Barsky, et al., 2002; Nestoriuc, et al., 2010).

Die oben genannte Definition spezifiziert keine Direktionalität der beobachtbaren Effekte. Jedoch bezeichnen die meisten Autoren die gewünschten positiven Effekte (z. B. Analgesie) als Placeboanalgesie, wohingegen aversive Effekte (z. B. Hyperalgesie) als Noceboanalgesie bezeichnet werden (Colloca, et al., 2008b; Enck, et al., 2008; Klinger, Schedlowski, & Enck, 2017c; Tracey, 2010; Vase et al., 2015). In dieser Arbeit wird ebenfalls dieser Terminologie gefolgt. Die Stärke der placeboanalgetischen oder noceboanalgetischen Effekte kann jedoch sehr unterschiedlich sein. Ein Grund hierfür können biologische Faktoren sein (Blasini, et al., 2017; Finniss, et al., 2010).

4.2. Biologische Mechanismen der Placeboanalgesie und Noceboanalgesie

Die Placeboanalgesie ist ein gut untersuchtes Beispiel für den Placeboeffekt (Forsberg, Martinussen, & Flaten, 2017; Vase, Petersen, Riley, & Price, 2009; Vase, Riley, & Price, 2002). Die Noceboanalgesie ist weitaus weniger erforscht, dient jedoch ebenfalls als ideales Beispiel für den Noceboeffekt. Auf neuronaler Ebene werden für die Placeboanalgesie die Ausschüttung von Neurotransmittern und Aktivierung von schmerzassoziierten Netzwerken im Gehirn diskutiert (Atlas & Wager, 2014; Colloca et al., 2008c). Für die Noceboanalgesie wurden auch neurophysiologische Mechanismen gefunden, die im folgenden Abschnitt ebenfalls dargestellt werden (Benedetti, Amanzio, Vighetti, & Asteggiano, 2006; Benedetti, et al., 2007; Dogancil et al., 2011; Rodriguez-Raecke et al., 2010).

4.2.1. Placeboanalgesie

Die Beobachtung, dass Placeboanalgesie durch den μ -Opioidrezeptor- Antagonisten Naloxon gedämpft werden konnte (Levine, et al., 1978), begründete die biologisch motivierte Erforschung der Placeboanalgesie. Die Reduktion der Placeboanalgesie durch Naloxon zeigte, dass der Placebomechanismus auf der Ausschüttung endogener Opioiden beruhen könnte. Diese Ergebnisse konnten ebenfalls in Verhaltensstudien (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, 1996;

Grevert, Albert, & Goldstein, 1983) und durch Verwendung von Positronen-Emissions-Tomographie festgestellt werden (PET; (Eippert, et al., 2009a; Wager, Scott, & Zubieta, 2007; Zubieta et al., 2003; Zubieta et al., 2005). Jedoch wird Placeboanalgesie nicht notwendigerweise durch endogene Opioide bestimmt (Linnman et al., 2018). Amanzio und Benedetti (1999) konditionierten analgetische Reaktionen in verschiedenen Gruppen mit dem Wirkstoff Morphin, beziehungsweise mit dem nicht-opioiden Schmerzmittel Keterolac (Endocannabinoid). Die pharmakologische Bedingung wurde mit einer Erwartungsmanipulation gekoppelt. So blockierte Naloxon (Opioid Antagonist) die Placeboanalgesie nur in den Gruppen, die mit Morphin vorkonditioniert waren, jedoch nicht in der Gruppe mit Keterolac ohne Erwartung von Schmerzlinderung. Wenn die Probanden jedoch mit Keterolac konditioniert wurden und dann erwarteten, ein Schmerzmittel zu erhalten, ließ sich der Placeboeffekt durch Naloxon nicht mehr hemmen – wohl aber durch einen Endocannabinoid-Blocker (Amanzio & Benedetti, 1999). Placeboanalgesie kann daher im opioiden und nicht-opioiden System konditioniert werden. Jedoch kann die erwartungsbezogene Komponente von Placeboanalgesie auch auf einer Ausschüttung von endogenen Opioiden beruhen (Vase, et al., 2005).

Ein anderes Neurotransmittersystem, was möglicherweise zur Ausbildung von Placeboanalgesie führen kann, ist das dopaminerge System (Scott et al., 2007, 2008). Zwei Studien beobachteten hier eine ansteigende dopaminerge striatale Aktivität, die mit erwarteter Schmerzlinderung (Scott, et al., 2007, 2008) und mit erfahrener Schmerzlinderung (Scott, et al., 2008) einherging.

Die ersten bildgebenden Studien zur Placeboanalgesie verglichen den Effekt von endogenen und exogenen Opioiden sowie den Effekt des schnellwirksamen Opioid Remifentanyl mit einer Placeboinfusion (Petrovic, Kalso, Petersson, & Ingvar, 2002). Sowohl Remifentanyl als auch die Placeboinfusion steigerten den zerebralen Blutfluss in rACC und orbitofrontalen Gebieten während einer experimentellen Hitzereizung. Diese ersten Ergebnisse zeigten auf, dass es gemeinsame neuronale Verarbeitungspfade für Opioide und Placeboanalgesie geben musste, was in darauffolgenden Untersuchungen weiterverfolgt wurde (Benedetti, 2013; Benedetti, 2014; Benedetti, Carlino, & Piedimonte, 2016). Eine Placebobehandlung führt dazu, dass in Hirnarealen, die an positiven Erwartungen und der Bewertung von Schmerzen beteiligt sind, mehr Aktivität

zeigen. Dazu gehören Teile des präfrontalen Kortex sowie der Nucleus accumbens – eine zentrale Schaltstation des Belohnungssystems (Benedetti, 2013). Die Inselrinde und der Thalamus, welche die Art und Intensität von Schmerzreizen verarbeiten, werden hingegen gedämpft (Wager & Atlas, 2015). Auch absteigende Bahnen sind von Bedeutung für die Placeboanalgesie (Pollo, Carlino, & Benedetti, 2008). Ihr Ursprung liegt im Vorderhirn und im präfrontalen Kortex und sie ziehen dann über Bahnen zum Rückenmark (Benedetti, 2010). Emotionale oder kognitive Faktoren der Schmerzwahrnehmung wie Angst, Stress oder Aufmerksamkeit führen dazu, dass vor allem diese Faserbahnen aktiv sind (Benedetti, Carlino, & Pollo, 2010; Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler, & Zubieta, 2005).

In fMRT-Studien konnte eine erhöhte Aktivität im Hinterhorn des Rückenmarks bei Schmerzreizen festgestellt werden. Durch Placebogabe reduzierte sich der wahrgenommene Schmerz und die neuronale Aktivität. Offenbar blockierte die Placeboanalgesie die Schmerzweiterleitung bereits auf der Ebene des Rückenmarks (Eippert, et al., 2009b). Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass bereits im Rückenmark die erste placeboanalgetische Wirkung einsetzt. Im Hinterhorn werden die Leitungsbahnen der Nozizeptoren von der Peripherie in Richtung ZNS laufend umgeschaltet. Körpereigene Opioide unterdrücken hier die Weiterleitung. Die zweite Station, an der die Placeboanalgesie zum Tragen kommt, sind Strukturen wie die Amygdala und der Nucleus accumbens in der Tiefe des Großhirns. Diese schütten Botenstoffe aus, die für Entspannung sorgen (Bingel, et al., 2006). Der dritte Ort, der präfrontale Kortex (PFC), der auch als oberste Kontrollinstanz der Großhirnrinde verstanden wird, hemmt jene Areale, die für die Verarbeitung von negativen Emotionen und Schmerzen zuständig sind (Kamping et al., 2016; Koban, Kross, Woo, Ruzic, & Wager, 2017).

4.2.2. Noceboanalgesie

Die Noceboanalgesie konnte durch neuropharmakologische Studien nachgewiesen werden (Benedetti, Amanzio, Casadio, Oliaro, & Maggi, 1997; Benedetti, et al., 2006). Beispielsweise kam es im Rahmen einer Behandlung mit einem Placebo und der Instruktion, dass sich die Schmerzen verstärken würden, zu einem Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentrationen und einer Hyperaktivität der adrenocorticotropen Hormonfreisetzung. Die nachgewiesene Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse (HPA) kann durch das Benzodiazepin Diazepam

gehemmt werden, was darauf hindeutet, dass Angst bei Ausbildung einer Noceboalgesie eine mediierende Rolle einnimmt. Ebenfalls konnte der Nachweis erbracht werden, dass Cholecystokinin (CCK) den algetischen Noceboeffekt unterstützt, da Proglumid (Cholezystokinin-Antagonist) die Nocebo-Hyperalgesie ohne Wirkung auf Cortisol und adrenocorticotropes Hormon blockierte (Andre et al., 2005; Benedetti, et al., 2006).

Auch bildgebende Untersuchungen konnten neuroanatomische Areale identifizieren, die mit einer Schmerzverstärkung in Verbindung stehen (Keltner et al., 2006; Koyama, Mchaffie, Laurienti, & Coghill, 2005; Ploghaus, et al., 2001). So führen negative Instruktionen über zu erwartende höhere Schmerzen, zu einer Hyperaktivität der Inselrinde und lassen sich auch über längere Zeiträume in bildgebenden Verfahren nachweisen (Rodriguez-Raecke, et al., 2010). In einer PET-Studie zeigten Noceboresponder eine Abnahme sowohl der mesolimbischen dopaminergen als auch der Opioid-System-Aktivierungen. Das dopaminerge System zeigt verminderte Aktivität in Hirnarealen wie den ventralen Basalganglien. Das endogene Opioidsystem hingegen zeigte eine Reduktion der Aktivität im rostralen und subgenualen ACC, orbitofrontalen Kortex, anterioren und posterioren Insulae, medialen Thalamus, Nucleus accumbens, Amygdala und periacqueductal Bereich (Scott, et al., 2008). Die Neurotransmitter, die als Einflussfaktoren für Noceboeffekte identifiziert wurden, wie Dopamin und CCK, nehmen an einer Vielzahl von komplexen Pfaden und Systemen teil, die mit Schmerzstörungen und den damit verbundenen Komorbiditäten assoziiert sind (Papadopoulos & Mitsikostas, 2012). Auch auf der Höhe des Rückenmarks wurde mit einer spinalen funktionellen Magnetresonanztomographie eine starke Aktivierung auf der Ebene der stimulierten Dermatome gefunden, wenn eine lokale unwirksame Nocebocreme mit der verbalen Instruktion der Schmerzverstärkung und einer Exposition mit hohen schmerzhaften Stimulationen (Konditionierungsschema) gekoppelt wurde. Bei schmerzhaften Stimulationen kam es zu einer überlappenden Aktivierung des ipsilateralen Rückenmarks, was einen möglichen direkten Hinweis auf einen schmerzfördernden Mechanismus im menschlichen Rückenmark in Bezug auf Noceboeffekte unterstützt (Geuter & Büchel, 2013). Auch zeigten sich Veränderungen in der EEG-Aktivität, insbesondere eine Verstärkung der niedrigen Alpha-Aktivität (8-10 Hz), wenn sich die Intensität von induzierten Hitzereizen erhöhte (Albu & Meagher, 2016).

Daten über den genetischen Einfluss auf die Noceboalgesie sind begrenzt. So wird die Rolle

der Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphismus und dem Auftreten von signifikant spezifischeren Nebenwirkungen nach Placeboeinnahme diskutiert (Wendt et al., 2014). Interessanterweise beobachteten Zubieta et al., dass Met-Homozygoten im Vergleich zu Val-Homozygoten und Heterozygoten eine geringere Schmerztoleranz, aber eine höhere m-Opioidrezeptordichte aufwiesen (Zubieta, et al., 2003). Die Auswirkungen der Val158 / Val158-Genvariante des Catechol-O-Methyltransferase-Gens auf Placeboeffekte scheinen sich von Noceboeffekten zu unterscheiden. Eine Studie an Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigte, dass der größte Placeboeffekt bei Met / Met-Homozygoten auftrat (Hall et al., 2012). Um den genauen Einfluss der genetischen Determinanten auf Placebo- und Noceboeffekte nachzuweisen, sind weitere Studien erforderlich.

Wie wichtig Erwartung für die Ausbildung von Placebo und Noceboanalgesie ist, zeigt vor allem die Studie von Bingel und Kollegen (Bingel et al., 2011). Hier wurde der Effekt von Erwartungen auf eine festgelegte Konzentration des m-Opioid-Agonisten Remifentanil bei konstantem Hitzeschmerz untersucht. Die Autoren stellten fest, dass eine positive Erwartung die analgetische Antwort auf Remifentanil verdoppelte, während die Erwartung einer Schmerzverschlechterung die analgetische Wirkung des Remifentanils blockierte. Die Tatsache, dass die durch den m-Opioid-Agonisten Remifentanil hervorgerufenen analgetischen Wirkungen des Gehirns vollständig umgangen wurden, als den Studienteilnehmern mitgeteilt wurde, dass die Medikamenteninfusion gestoppt wurde (obwohl dies nicht der Fall war), deutet darauf hin, dass negative Erwartungen das pharmakodynamische Profil von Schmerzmitteln stark beeinträchtigen können (Bingel, et al., 2011). Dahingegen aktivieren negative Erwartungen, die mit einer Nocebobehandlung einhergehen, Areale im Gehirn, die für die Schmerzverarbeitung zuständig sind (Kong, et al., 2008; Rodriguez-Raecke, et al., 2010). In einer anderen Studie führten positive Erwartungen zu einer Beseitigung von schädlichen Auswirkungen des Schmerzes auf die Wahrnehmung durch Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen dem rostralen anterioren cingulären Kortex (ACC), dem hinteren fusiformen Kortex und dem Hippocampus. In der negativen Erwartungsgruppe nahm die Konnektivität zwischen ACC und fusiformem Gyrus während der schmerzhaften Stimulation ab (Sinke, Schmidt, Forkmann, & Bingel, 2017).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich Placeboanalgesie und Noceboanalgesie auf

der biologischen Ebene nachweisen lassen und neben der pharmakologischen Behandlung einen bedeutenden Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben.

4.3. Psychologische Mechanismen der Placeboanalgesie und Noceboanalgesie

Für die Ausbildung von Placeboanalgesie und Noceboanalgesie stehen drei psychologische Mechanismen im Zentrum (Benedetti, 2006; Bingel, 2014; Staats, Hekmat, & Staats, 1998; Staats, Hekmat, & Staats, 2006): die Erwartung (Benedetti, et al., 1999; Corsi & Colloca, 2017; Kirsch, 1997; Kirsch & Sapirstein, 1998; Montgomery & Kirsch, 1997; Pollo et al., 2001; Pollo, et al., 2002; Price, et al., 1999; Vase, et al., 2003), die klassische Konditionierung (Ader, 1993; Allan & Siegel, 2002; Siegel, 1983, 1989; Voudouris, et al., 1985; Voudouris, Peck, & Coleman, 1989; Voudouris, et al., 1990; Wickramasekera, 1980) und das soziale Lernen (Benedetti, Durando, & Vighetti, 2014; Colloca & Benedetti, 2009; Vögtle, et al., 2013). Nach der Erwartungstheorie wird der Placeboeffekt durch Instruktionen und den damit verbundenen antizipierenden Erwartungen aufgebaut (engl. response expectancies) (Kirsch et al. 2004; Price et al. 1999; Kirsch 1997). Diese von Kirsch entwickelte „Response-Expectancy-Theorie“ definiert Erwartungen in einem Behandlungskontext als kognitive Repräsentationen eines Sachverhaltes (Kirsch, 1985; Kirsch, 1997; Kirsch, 1999, 2004). Bei einer Placebogabe antizipiert ein Patient die Wirkung des Medikamentes und verspürt aufgrund dieser Erwartungen eine Linderung in der Symptomatik (Pollo, et al., 2001). Diese internale automatische Reaktion läuft nach dem Selbstbestätigungsprinzip ab (Kirsch, 1978; Kirsch, 1999). Insbesondere mehrdeutige Stimuli, die während einer Behandlung aufkommen können, werden entsprechend der eigenen Erwartungen interpretiert, wie z.B. Kognitionen, Emotionen oder physiologische Veränderungen (Kirsch, 1999; Kirsch & Sapirstein, 1998; Montgomery & Kirsch, 1997). So konnte z. B. gezeigt werden, dass bei chirurgischen Eingriffen oder Schmerzbehandlungen 12-18% der erklärten Varianz auf die Erwartung zurückzuführen ist (Younger, Gandhi, Hubbard, & Mackey, 2012).

4.3.1. Erwartung vermittelt über Instruktionen

Im Folgenden werden die Mechanismen dargestellt, die zur Ausbildung von Erwartungen führen, die wiederum die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Placebo- und Noceboeffekte werden durch Instruktionen und den damit einhergehenden antizipatorischen Erwartungen (response expectancies) (Kirsch, 1978, 1997) hinsichtlich einer Behandlung induziert. So löst ein

Placebo mit einer positiven Instruktion eine Behandlungserwartung aus, die dann den Placeboeffekt produziert (Benedetti, 2002; Nathan, Ludman, & Colloca, 2017). Auf vergleichbare Weise wird der Noceboeffekt erzeugt: Wird ein Schmerzmittel verabreicht, sind es die Informationen über das Schmerzmittel, welche beim Patienten eine Erwartung über den Wirkeffekt formen. Negative Erwartungen über die Effektivität eines Schmerzmittels kann seine Wirkung reduzieren oder zur Ausbildung von Nebenwirkungen führen (Klinger, Blasini, Schmitz, & Colloca, 2017a). Placebos bzw. Nocebos manipulieren damit eine spezifische Erwartung. Für diese Effekte werden eine veränderte (selektive) Aufmerksamkeit für positive Entwicklungen des Schmerzes angenommen, negative Anteile werden nicht betrachtet (Turner, Deyo, Loeser, Von Korff, & Fordyce, 1994) oder über negative Erwartungen hervorgerufene Angst und Stress erhöhen die selektive Aufmerksamkeit für negative Anteile (Klinger, et al., 2017a). So zeigt sich, dass verbale Instruktionen von zu erwartenden höheren Schmerzen auch zu dessen Ausbildung führen (Benedetti, et al., 2007; Berna et al., 2010; Van Laarhoven, et al., 2011; Voudouris, et al., 1990).

4.3.2. Erwartung vermittelt über klassische Konditionierung

Erwartungen werden im Placebo- als auch Nocebomodell über klassische Konditionierung aufgebaut (Bräscher, Witthöft, & Becker, 2018). In dem Modell der klassischen Konditionierung wird der Placebo/Nocebo als klassisch konditionierter Stimulus betrachtet, der die Placeboreaktion, also die klassisch konditionierte Reaktion, auslöst (Wickramasekera, 1980). In dem traditionellen Stimulus-Substitutions-Modell (Ader, 1997; Price, et al., 1999) führt die wiederholte Assoziation eines zunächst neutralen Stimulus (NS; Tablettenhülle) mit dem unconditionierten Stimulus (US; pharmakologische Wirkung des Präparates) zu dieser konditionierten Reaktion (CR; Placeboreaktion). Das Placebopräparat wird so zum konditionierten Stimulus (CS; wirkstofffreies Vehikel) und löst eine Reaktion aus (CR, Placeboreaktion), die der ursprünglichen pharmakologischen Wirkung des entsprechenden Verums (UR) ähnlich ist. Diese Reaktion wird nach der Assoziation allein durch das wirkstofffreie Placebo ausgelöst (Klinger, et al., 2017c). Die Noceboreaktion lässt sich analog zu diesem Modell der klassischen Konditionierung betrachten. Die unerwünschten Effekte eines Medikamentes werden hier als UR betrachtet, die sich über Assoziation an den Nocebo koppeln, die dann als CR die Noceboreaktion auslösen (Klinger, et al., 2017c).

4.3.3. Erwartung vermittelt über soziales Lernen

Heutzutage gibt es experimentelle Belege dafür, dass Placeboanalgesie (Colloca & Benedetti, 2009) und Noceboanalgesie durch soziales Lernen aufgebaut werden können (Benedetti, et al., 2016; Vögtle, et al., 2013). Das Beobachten von positiven Effekten bei anderen Menschen ruft analgetische Placeboeffekte hervor (Frisaldi, Shaibani, & Benedetti, 2017). Eine interessante Studie zu diesem Thema (Benedetti, et al., 2014) untersuchte die Verbreitung von negativen Informationen in Gruppen. Zu Beginn erhielt nur ein Teilnehmer negative Informationen über das Auftreten starker Kopfschmerzen und streute diese Information zwischen den anderen Teilnehmern. Nach einer Woche hatten sich diese Informationen in der Nocebogruppe rumgesprochen und die Kopfschmerzwerte in dieser Gruppe stiegen messbar an. In der Kontrollgruppe, die keine negativen Informationen erhalten hatten, konnte diese Schmerzverstärkung nicht festgestellt werden. Die Nocebogruppe bekam daraufhin entweder eine Aspirin- oder eine unwirksame Placebotablette, die die hervorgerufenen Schmerzverstärkungen wieder reduzieren konnten (Benedetti, et al., 2014).

4.3.4. Erwartung beeinflusst durch Vorerfahrungen und Vorerwartungen

Das Modell der klassischen Konditionierung zeigt, dass frühere Erfahrungen mit schmerzreduzierenden oder unwirksamen Interventionen als gelernte Antwort in Erinnerung bleiben (Reichert, Gerdes, Pauli, & Wieser, 2016). Diese Erfahrungen bilden dann die Grundlage dieser Lerngeschichte, auf die jede neue Erfahrung aufbaut und so von ihr beeinflusst wird (Colloca, et al., 2008b; Colloca, et al., 2008c). Wird zum Beispiel ein neues Analgetikum verschrieben, wird der zusätzliche, additive Placeboeffekt stark von früheren Erfahrungen mit anderen Analgetika abhängen (Müller, et al., 2016). Erwartungen, die durch Instruktionen erzeugt werden, können zu konditionierten Reizen werden, die zuvor erlernte Assoziationen reaktivieren können. So können sie einen positiven oder negativen Einfluss auf die aktuelle Behandlungserwartung ausüben (Klinger & Flor, 2014). Bei gesunden Probanden konnten gezeigt werden, dass die positive Behandlungshistorie die nachfolgenden analgetischen Reaktionen auf eine neue, nicht verwandte Behandlung verbesserte (Kessner, 2013). Da chronische Schmerzen oft zu wiederholten Behandlungsfehlern führen, kann ihre Behandlungshistorie die Reaktion auf neue Therapien negativ beeinflussen (Müller, et al., 2016).

4.3.5. Erwartung beeinflusst durch Wunsch nach Schmerzlinderung

Der Wunsch nach Schmerzlinderung führt zur Ausbildung von Placeboeffekten (Price & Fields, 1997; Price, Finniss, & Benedetti, 2008). Um die Bedeutung des Wunsches nach Schmerzlinderung zu untersuchen ist ein Vergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollen von Bedeutung. Patienten mit einer Schmerzerkrankung haben ein stärkeres Verlangen, nach Möglichkeiten zu suchen, die ihre Schmerzen reduzieren als gesunde Menschen. Patienten sind auf Medikamente angewiesen, um ihre Schmerzen zu reduzieren und ihr Wunsch nach Hilfe ist daher hoch. Aus diesem Grund könnten sie verstärkt auf ihre körperlichen Empfindungen achten und als Konsequenz eine verstärkte sofortige Erleichterung durch die Medikamente erwarten (Klinger & Flor, 2014). Dies konnte an einer Stichprobe von Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer analgetischen Placeboreaktion gezeigt werden (Klinger, Soost, Flor, & Worm, 2007). Bei den Patienten reichten die verbalen Anweisungen im Gegensatz zu den Reaktionen der gesunden Kontrollgruppe nicht aus, um die Placeboanalgesie über die Zeit aufrechtzuerhalten. Bei diesen Patienten führte die Induktion von Erwartungen, denen keine Erfahrung mit Analgesie folgte, zu einem Verlust der Placeboanalgesie in einem zweiten Versuch und dieser Effekt könnte als Enttäuschung interpretiert werden (Klinger, et al., 2007). Übertreibungen oder falsche Versprechen von Placebowirksamkeit und Analgesie sollten daher bei Schmerzpatienten vermieden werden (Klinger & Flor, 2014). Welchen Einfluss der Wunsch nach Schmerzlinderung in Nocebogruppen hat, ist bis jetzt noch weitgehend ungeklärt und bedarf weiterer Erforschung. Eine Studie (Vase, et al., 2005) hat gezeigt, dass die Placeboanalgesie über die Zeit zunimmt, in Verbindung mit steigender Erwartung an eine Schmerzlinderung und/oder abnimmt in Verbindung mit negativen Emotionen (z.B. Wunsch nach Schmerzlinderung und Angstreduktion).

4.3.6. Erwartung beeinflusst durch den Kontext

Welche Bedeutung der Kontext für die Ausbildung von Placebo- und Noceboeffekten einnimmt, konnte bereits vielfach gezeigt werden (Benedetti et al., 2003a; Colloca, et al., 2004; Finniss, et al., 2010; Kirsch, 2003; Miller & Kaptchuk, 2008; Rossettini, Carlino, & Testa, 2018). Hier ist besonders ein innovatives Paradigma hervorzuheben, welches die Bedeutung des Kontextes für die Anwendung medikamentöser Schmerztherapie eindrücklich nachweist und so zum festen Methodenkanon in der Schmerzforschung geworden ist. Das sogenannte Open-Hidden-

Paradigma der Arbeitsgruppe von F. Benedetti (Benedetti 2006; Colloca, Lopiano, Lanotte & Benedetti 2004; Finniss, Kaptchuk, Miller & Benedetti 2010) vergleicht die Wirksamkeit von Medikamenten in einer „offenen“ und „verdeckten“ Gabe. Eine verdeckte Applikation besteht darin, ein Medikament zu applizieren ohne den genauen Verabreichungszeitpunkt anzugeben, z. B. mit einer computergesteuerten Infusionspumpe. Eine offene Gabe erfolgt in voller Sicht und wird vom Patienten wahrgenommen und führt so zu besseren analgetischen Ergebnissen. Ein verabreichtes Medikament kann durch Sehen, Fühlen, Riechen und/oder Probieren wahrgenommen werden. Die analgetische Wirkung setzt sich demnach aus zwei Komponenten zusammen: aus einer pharmakologischen und aus einer psychologischen Komponente (Placeboanteil). Somit kann jedes Medikament in einem Kontext (Raumgestaltung, Architektur des Gebäudes) gegeben werden, in dem die Erwartungen des Patienten entweder gestärkt oder gemindert werden kann (Rossettini, et al., 2018). Dieser Mechanismus kann, wenn er gezielt eingesetzt wird, die analgetische Wirkung einer Behandlung maximieren. Umgekehrt kann es beim Noceboeffekt aber auch unbeabsichtigt zu einer verringerten Schmerzlinderung kommen (Klinger, et al., 2017a; Klinger & Flor, 2014).

5. Dissertationsvorhaben

Diese Dissertation entstand im Rahmen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Forschergruppe FOR-1328. In verschiedenen Teilprojekten wurde gemeinsam unter dem Titel „Erwartung und Konditionierung als Basisprozesse der Placebo- und Nocebo-Reaktion: Von der Neurobiologie zur klinischen Anwendung“ zusammen geforscht. Die DFG-Forschergruppe FOR-1328 setzte sich zum Ziel, die neurobiologischen und psychologischen Wirkmechanismen der Placebo- und Noceboeffekte zu erforschen, um die Patientenbehandlung zu optimieren und klinische Studiendesigns zu verbessern. In dem Teilprojekt dieser Dissertation sollen vorrangig die Ergebnisse der Grundlagenforschung von Placebo- und Noceboeffekten an Patienten mit chronischen Schmerzen überprüft werden (Klinger, et al., 2007). Dabei stehen die individuellen Behandlungsvorerfahrungen der Patienten und die Instruktionen, die zur Bildung einer Behandlungserwartung führen, im Fokus. Besonders wichtig ist hierbei der Einfluss des aktuellen Behandlungskontextes, der hier in einem „open medication“ Paradigma untersucht wird.

5.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Dissertation ist es, den Einfluss der Instruktionen durch die Behandler (verbal) oder durch Beipackzettel (schriftlich) im klinischen Alltag auf die Patienten zu untersuchen. Als theoretische Grundlage wird das Modell des analgetischen Placeboeffektes nach Klinger und Flor (Klinger & Flor, 2014) herangezogen und auf Noceboeffekte erweitert und adaptiert (Abbildung 1). Die Erwartungen der Patienten stehen dabei im Zentrum des Interesses. Dabei stellt sich die Frage, durch welche Faktoren die Erwartung beeinflusst und modifiziert werden kann: a) Welchen Einfluss haben Instruktionen (verbal oder schriftlich) auf eine Behandlung? b) Welche Effekte haben positive Vorerfahrungen mit Schmerzmedikamenten auf die Ausbildung eines Placeboeffektes? c) Fördern im Gegensatz dazu negative Vorerfahrungen die Ausbildung eines Noceboeffektes? d) Ebenso soll die Rolle der klassischen Konditionierung bei der Ausbildung von Placebo- und Noceboeffekten für kurzfristige und langfristige Effekte untersucht werden. e) Zudem soll die Rolle der Kontextgestaltung in die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse miteinfließen.

5.2. Arbeitsmodell der Dissertation

Das vorliegende Modell (Abbildung 1) stellt eine Adaptation des erweiterten Modells zum analgetischen Placeboeffekt nach Klinger und Flor (2014) dar.

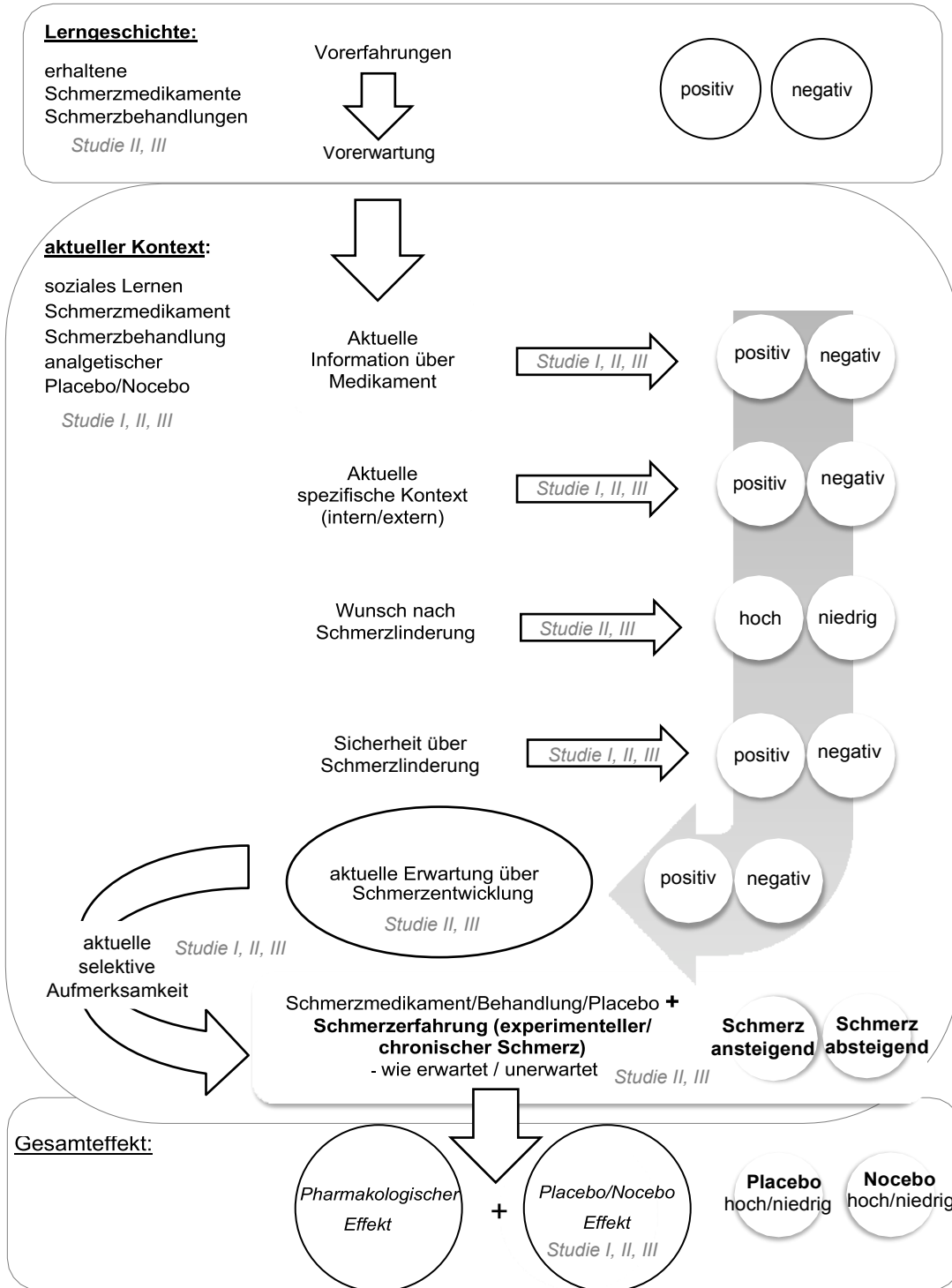


Abbildung 1 Modell des analgetischen Placeboeffektes nach Klinger und Flor (2014).

Das Arbeitsmodell dieser Dissertation wurde zusätzlich um den Noceboeffekt erweitert. Das abgebildete Modell (Abbildung 1) basiert auf theoretischen Überlegungen zum analgetischen Placeboeffekt. Erwartungen werden aufgebaut über Instruktionen, Vorerfahrungen, Kontext, soziales Lernen, Konditionierung und den Wunsch nach Schmerzlinderung. Sie bilden die zentralen Mechanismen für die Ausbildung von Placebo- und Noceboeffekten. Die aktuelle Erwartung (positiv oder negativ) wird bestimmt durch Vorerfahrungen mit Schmerzbehandlungen und Instruktionen zur aktuellen Behandlung (verbal oder schriftlich). Diese Erwartung wird dann über die aktuelle Erfahrung (Konditionierung) bestätigt oder widerlegt und formt so den analgetischen Placebo- und/oder Noceboeffekt.

In Studie I wurden in zwei Untersuchungen die handelsüblichen Beipackzettel von Schmerzmedikamenten, die frei auf dem Markt verfügbar sind, untersucht. Im ersten Teil wurde die Beschaffenheit von 18 Beipackzetteln hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen analysiert, um einen geeigneten Beipackzettel für die zweite Untersuchung auszuwählen. In der zweiten Studie wurde der Einfluss dieses Beipackzettels sowohl auf die Kauf- und Einnahmefähigkeit als auch die Stimmung und Ängstlichkeit, in einer imaginierten Schmerzsituation, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Dadurch wurde in Studie II der Einfluss der Behandlungserwartung auf die Höhe des Placebo- und Noceboeffektes bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen untersucht. Dabei wurde insbesondere der Einfluss der Konditionierung (Placebo/Nocebo) auf die Erwartungserwartung beleuchtet. Zudem wurde der Einfluss der Konditionierung und der Erwartung im Langzeiteffekt von einer Woche untersucht. In Studie III wurde mittels eines experimentellen Designs die früheren Behandlungserfahrungen von Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht und ihr Einfluss auf die aktuelle Behandlung betrachtet. Diese Studie wurde mit dem 2. Preis Klinische Forschung „Förderpreis für Schmerzforschung 2016“ ausgezeichnet. Weiterhin wurden die Placeboantworten auf den experimentellen und chronischen Schmerz miteinander verglichen und untersucht, ob die klassische Konditionierung zusätzlich zur verbalen Instruktion einen Zugewinn aufweist.

6. Zusammenfassung der Studien I - III

Bestandteile der vorliegenden publikationsbasierten Dissertation sind die Studien I - III. Sie werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt. Für alle Studien liegt ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission vor.

6.1. Studie I: Der Einfluss der Packungsbeilage auf das Einnahmeverhalten von Schmerzmedikamenten: Eine Pilotstudie

Schmitz, J., Kamping, S., Wiegratz, J., Müller, M., Stork, J., Colloca, L., Flor, H., Klinger, R.
Impact of Patient Information Leaflets on Pain Medication Intake Behavior: A pilot study. *Pain Reports*. 2(6), e620. doi: 10.1097/pr9.0000000000000620

Hintergrund

Packungsbeilagen von Schmerzmitteln weisen üblicherweise mehr auf die Nebenwirkungen als auf die positiven Wirkungen (z. B. analgetische Wirkungsweisen) hin. In Deutschland muss jedes verschriebene oder rezeptfreie Analgetikum mit einer Packungsbeilage versehen werden. Es ist wenig darüber bekannt, wie Packungsbeilagen die Stimmung und die Absicht das Medikament zu kaufen und einzunehmen beeinflussen können. Evidenz aus der Placebo und Noceboforschung zeigt, dass die Information über das Medikament die Erwartungen beeinflusst und letztlich die Reaktion auf das Medikament verändert (Benedetti, 2002; Benedetti, et al., 2007; Elsenbruch, 2014; Enck, Bingel, Schedlowski, & Rief, 2013; Flaten, et al., 1999). Wenn Patienten Angst vor Nebenwirkungen haben, können sie entweder die Einnahme des Medikaments vermeiden oder eine negative Einstellung gegenüber dem Medikament entwickeln und ein negatives Ergebnis erwarten. Dieser negative Glaube kann die Wirksamkeit des Medikaments verringern und somit den Grund der eigentlichen Mitteleinnahme (nämlich die Schmerzlinderung) verfehlen.

Methode

Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie bestand aus zwei Phasen: Teil 1 Analyse der Packungsbeilagen von 18 Analgetika (6 Opiode und 12 Nicht-Opiode). Grundlage für die Auswahl der Analgetika war der weltweit etablierte 3-Stufen-Plan der WHO

(World Health Organization, 1996) zur Behandlung von chronischen Schmerzen. Teil 2 prüfte die Auswirkungen der ausgewählten Packungsbeilage auf das Medikamenteneinnahmeverhalten. Gemessen wurden Stimmung, Ängstlichkeit, Bereitschaft das Medikament zu kaufen sowie es einzunehmen und die Anzahl der erinnerten Nebenwirkungen und Wirkungen der Packungsbeilage.

Relevante Ergebnisse

Alle untersuchten Packungsbeilagen wiesen signifikant mehr Nebenwirkungen auf als positive Effekte ($t(17) = 5.82, p < .01$). Nach dem Lesen der ausgewählten Packungsbeilagen zeigten die Teilnehmer einen Trend zu negativerer Stimmung ($F(1,34) = 3.78, p = .06$), eine geringere Kaufabsicht ($\chi^2(1, n = 36) = 12.5, p < .01$), eine geringere Bereitschaft, das Medikament zu nehmen ($\chi^2(1, n = 36) = 7.2, p < .01$) und es wurden mehr Nebenwirkungen als positive Wirkungen erinnert ($t(17) = 7.47, p < .01$). In der Kontrollgruppe, die eine Staubsaugergebrauchsanleitung lasen, zeigten sich diese Ergebnisse nicht.

Diskussion

Diese Pilotstudie mit gesunden Teilnehmern untersuchte die Auswirkungen des Lesens einer Packungsbeilage, nachdem Teilnehmer sich vorgestellt hatten, Schmerzen zu haben und ein Analgetikum zu nehmen. Es konnte gezeigt werden, dass Packungsbeilagen weit mehr negative als positive Informationen enthalten. Nach dem Lesen der Packungsbeilage gaben die Teilnehmer eine verminderte Kaufbereitschaft und Einnahmefähigkeit des beschriebenen Schmerzmittels an sowie eine Tendenz zur Stimmungsverschlechterung und einen Anstieg der Ängstlichkeit. Die vorliegende Studie und frühere Erkenntnisse aus der Placebo- und Noceboforschung sollten verwendet werden, um die Packungsbeilagen für Schmerzmittel zu verbessern. Die jüngste Entwicklung bewegt sich jedoch in die entgegengesetzte Richtung. Im Jahr 2013 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland ein Warndreieck für Beipackzettel von Arzneimitteln eingeführt, deren Nebenwirkungen noch nicht ausreichend untersucht sind. Obwohl sorgfältige und wahrheitsgetreue Abgrenzungen von Nebenwirkungen entscheidend sind, sollte eine solche Beschreibung in einen Kontext eingebettet sein, der positive Arzneimittelwirkungen ebenso betont, um die Effektivität der Medikamente hinsichtlich ihrer Schmerzlinderung für die Patienten zu erhöhen.

6.2. Studie II: Modulation von Schmerz und Erwartungen über eine Scheinopioidinfusion: Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

Schmitz, J., Müller, M., Stork, J., Eichler, I., Zöllner, C., Flor, H. & Klingner, R. (submitted).
Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain. *Pain*

Hintergrund

Der analgetische Placeboeffekt ist durch zahlreiche Metaanalysen belegt (Linde et al., 1997; Price, et al., 2008; Vase, et al., 2002). Im Gegensatz dazu ist der analgetische Noceboeffekt weniger gut bekannt (Petrovic, 2008). Noceboeffekte treten aufgrund der negativen Erwartungen der Teilnehmer über das Behandlungsergebnis auf (Barsky, et al., 2002; Colloca, et al., 2008b; Mondaini et al., 2007). Die Erwartung der Patienten bezüglich des therapeutischen Ergebnisses ist ein Hauptmediator in der Placebo- und Noceboantwort in klinischen Studien (Benedetti, 2013; Benedetti, et al., 2016; Frisaldi, et al., 2017; Kirsch, 1985). Das Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass eine neutrale Substanz (Kochsalzlösung, die als transdermale Infusion ausgewiesen wurde) zu einem wirksamen und schmerzreduzierenden Placebo werden kann, wenn sie mit einer entsprechenden verbalen Instruktion und mit Placebokonditionierung gekoppelt wird. Oder zu einem schmerzverstärkenden Nocebo werden kann, wenn sie mit einer entsprechenden verbalen Instruktion und einer Nocebokonditionierung gekoppelt wird. Es sollte an einer Stichprobe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen gezeigt werden, dass die Schmerzwahrnehmung durch die Erfahrung in dem Experiment (Placebokonditionierung (Plac), Nocebokonditionierung (Noc) oder durch die Erwartung (Exp)) bedingt wird. Drei Gruppen erhielten eine Scheininfusion und wurden, mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Infusion erhielt (Natural History Group, NH). Dabei wurde angenommen, dass die Infusion + Placebokonditionierung zu einer Schmerzreduzierung führen sollte und die Infusion + Nocebokonditionierung zu einer Schmerzverstärkung führen sollte. Die zentralen Fragen waren: (1) Ist es bei einer Stichprobe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen möglich, eine Schmerzmodulation in verschiedenen Richtungen (Placebo- oder Noceboeffekte) zu erreichen, indem die Erwartungen durch eine neutrale Substanz und durch Konditionierung beeinflusst wird? (2) Verändern diese Effekte auch das entsprechende Schmerzverhalten (Funktionskapazität)? (3) Ist es möglich, diese Effekte im

Laufe der Zeit aufrechtzuerhalten (1 Woche)?

Methode

73 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wurden in die Auswertung eingeschlossen. Rekrutiert wurden sie in multidisziplinären Schmerzzentren sowie der Ambulanz für Verhaltenstherapie am Institut für Psychologie der Universität Hamburg. Sie wurden per Zufallsprinzip den vier Versuchsgruppen zugeteilt: 1. Scheininfusion + Placebokonditionierung (Plac); 2. Scheininfusion ohne Konditionierung (Exp); 3. Scheininfusion + Nocebokonditionierung (Noc); 4. Naturgeschichte (NH) Wartezeit ohne Konditionierung.

Relevante Ergebnisse

Es gab einen signifikanten Haupteffekt über die Rückenschmerzratings zu allen 4 Messzeitpunkten ($F_{(1,69)} = 11.19, p < 0.01$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt „Zeit * Gruppe“ ($F_{(3,69)} = 3.18, p < 0.05$) in der Reduzierung der chronischen Rückenschmerzen.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erwarteter und tatsächlicher Schmerzreduktion von Tag 1 bis Tag 8 (Pearson- $r = 0.72, p < 0.01$) über die gesamte Studienpopulation. Die Variable „Erwartung des Schmerzlinderungstages 1-8“ teilten sich auf in „geringe Erwartung“, „mittlere Erwartung“ und „hohe Erwartung“ und die einfaktorielle ANOVA zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Erwartungsniveau und der Schmerzreduktion während des Experimentes ($F_{(1,72)} = 24.91, p < .001$). Post-hoc Vergleiche (Bonferroni) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen „geringer Erwartung“ und „mittlerer Erwartung“ ($p < 0.001$), „geringer Erwartung“ gegenüber „hoher Erwartung“ ($p < 0.001$) und „mittlerer Erwartung“ gegenüber „hoher Erwartung“ ($p < 0.01$) bei der Schmerzreduktion, während des Experimentes (Beginn Tag 1 bis Ende Tag 8). Post-hoc Mehrfachvergleiche (Bonferroni) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen „geringer Erwartung“ und „hoher Erwartung“ in der Schmerzreduktion zu allen Zeitpunkten ($p < .05$).

Bei PLAC wurde eine signifikante Abnahme der Erwartung gefunden ($p < .05$), jedoch herrschte immer noch die Erwartung einer Schmerzreduktion. In NOC waren die Erwartungen der Schmerzreduktion signifikant reduziert ($p < .01$). In EXP wurde die Erwartung der Schmerzreduktion beibehalten ($p = .09$). In NH war die Erwartung die ganze Zeit niedrig ($p = .48$). Post-hoc Vergleiche (Bonferroni) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen NH und PLAC ($p < 0.001$), EXP (p

<0.001) sowie NOC ($p < 0.01$) zu jedem Zeitpunkt.

Bezogen auf die Langzeitplacebo / Noceboeffekte („vor Tag 1“ bis „vor Tag 8“) zeigte sich im Falle der „geringen Erwartung von Schmerzlinderung“ ein leichter Anstieg der Rückenschmerzen (Noceboeffekt), jedoch war dieser nicht signifikant ($F_{(1, 20)} = 3.07, p = 0.09, d = 0.13$). Die Gruppe „hohe Erwartung der Schmerzlinderung“ zeigte einen starken Langzeitplaceboeffekt ($F_{(1, 24)} = 21.31, p < 0.001, d = 0.47$). Signifikante Reduktionen des klinischen Rückenschmerzes traten nur in den Gruppen auf, bei denen eine „mittlere Erwartung der Schmerzlinderung“ bestand ($F_{(3, 30)} = 8.57, p < 0.001$) und eine „hohe Erwartung der Schmerzlinderung“ ($F_{(3, 9)} = 4.3, p < 0.05$). Post-hoc Mehrfachvergleiche (Bonferroni) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „geringe Erwartung“ und „hohe Erwartung“ bei der Schmerzreduktion zu allen Zeitpunkten ($p < 0.01$).

Diskussion

Diese experimentelle Studie untersuchte die kurz- und langfristigen Auswirkungen einer Schein-Opioid-Infusion, die in einer offen wahrnehmbaren Weise bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen verabreicht wurde. Die Scheinopioidinfusion wurde mit der Instruktion gegeben, um die Heilungserwartungen bei den Patienten hervorzurufen. In zwei Gruppen wurde zusätzlich mit einer klassischen Konditionierung (Placebo oder Nocebokonditionierung) mit einer bestimmten Erfahrung vergeblich. Unsere Studie ergab wichtige Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Schmerzwahrnehmung und das Schmerzverhalten stark von den eigenen Behandlungserwartungen der Patienten beeinflusst werden. In Bezug auf die Nocebokonditionierung lieferten die Ergebnisse gegenteiligere Effekte als ursprünglich angenommen: Anstelle einer Schmerzverschlechterung zeigten die Patienten mit der Nocebobehandlung eine Schmerzreduktion, ähnlich der Patienten, die eine Placebobehandlung erhielten. Die Patienten in der Nocebogruppe machten eine kontroverse Erfahrung. Während sie ebenso eine Schmerzreduktion erwarteten, erhielten sie jedoch einen schmerzhaften Stimulus. Diese Situation könnte als ein „Vorhersagefehler“ angesehen werden, der wiederum zu einer Aktualisierung der Erwartungen führt (Wiech, 2016). Entsprechend dieser Ansicht zeigt eine Studie auch bei Patienten mit Rückenschmerzen, dass Schmerzempfindungen keinen (erhöhten) Schmerz induzieren, sondern vielmehr eine schnelle Anpassung der Schmerzerwartung bewirken kann

(Crombez, Vervaeke, Baeyens, Lysens, & Eelen, 1996). Ein weiterer Grund könnte sein, dass der Kontext, in dem die Scheininfusion angewendet wurde, eine starke positive Erwartung formte, die anschließend die Wirkungen der Konditionierung in den Hintergrund rücken lies. Dieser Kontext könnte so frühere positive Behandlungserfahrungen der Patienten reaktivieren. Der Prozess der Nocebokonditionierung repräsentiert eine kongruente Wahrnehmung. Diese Divergenz in der Studiensituation könnte als ein Zustand der Dissonanz im Sinne von Festingers Theorie zur kognitiven Dissonanz angesehen werden (Festinger, 1957, 1962b). Je stärker ein Individuum eine Dissonanz erlebt, desto wahrscheinlicher wird es versucht sein, sie zu reduzieren. Eine Möglichkeit besteht darin, die Wahrnehmung körperlicher Empfindungen oder Informationen zu verweigern oder Informationen selektiv wahrzunehmen (Festinger, 1962a, 1962b; Totman, 1976; Zanna & Cooper, 1974). Diese Studie zeigt, dass die Erwartung einen starken Einfluss auf die Entwicklung von Placeboeffekten hat, selbst wenn die Patienten während des Eingriffs einen Schmerzanstieg erfahren.

6.3. Studie III: Behandlungsgeschichte und Placeboreaktionen auf experimentellen und klinischen Schmerz bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

Müller, M., Kamping, S., Benrath, J., Skowronek, H., Schmitz, J., Klinger, R., & Flor, H. (2016). Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 20(9), 1530–1541. doi: 10.1002/ejp.877

Hintergrund

Placeboeffekte sind komplexe psychobiologische Phänomene, die Reaktionen von Patienten auf aktive (pharmakologische) Behandlungen nachahmen (Colloca, et al., 2004). Zentrale Mechanismen stellen die Erwartung und die klassische Konditionierung dar (Price, et al., 1999). Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass eine experimentell manipulierte positive Behandlungsgeschichte die nachfolgenden analgetischen Reaktionen auf eine neue, nicht verwandte Behandlung verbesserte (Kessner, 2013). Da es in der Behandlung von chronischen Schmerzen oft zu wiederholten Behandlungsfehlern kommt, können vergangene Behandlungen die Reaktion auf neue Therapien negativ beeinflussen. In dieser Studie untersuchten wir Patienten mit chronischem Schmerz während ihres Aufenthalts in einer Schmerzambulanz und untersuchten analgetische Placeboeffekte auf akute experimentelle sowie auf chronische Schmerzen. Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen Placeboanalgesie zeigen würden und gingen davon aus, dass diese erwartungsinduzierten Placeboreaktionen durch klassische Konditionierung verstärkt werden und dass Patienten mit einer positiven Behandlungsgeschichte größere Placeboantworten zeigen als Patienten mit einer negativen Behandlungsgeschichte.

Methode

49 Patienten mit chronischen muskuloskeletalen Schmerzen (Iasp, 1994; Treede et al., 2015) wurden in der ambulanten Schmerzambulanz (OPC) des Schmerzbehandlungszentrums der Anästhesiologischen Universitätsklinik Mannheim untersucht. Sie erhielten eine pharmakologische Placebointervention mit der Anweisung, dass die Intervention eine starke schmerzlindernde Wirkung haben würde. Die Hälfte der Patienten in der Behandlungsgruppe unterzog sich einem zusätzlichen klassischen Konditionierungsverfahren (Placebokonditionierung). Zusätzlich wurde

eine Kontrollgruppe (Natural History – ohne Behandlung) erhoben. Vor dem Experiment wurde die Behandlungsvorgeschichte durch ein standardisiertes Interview beurteilt (Flor & Turk, 2011), in dem die Patienten gebeten wurden, alle derzeit und früher eingenommenen Schmerzmittel anzugeben.

Relevante Ergebnisse

Bei Placeborespondern auf chronischen Schmerz fanden wir einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ für die Intensität chronischer Schmerzen ($F_{(1,44)} = 37.72, p < 0.001$). Eine signifikante Interaktion der Zeit x Gruppe ($F_{(2,44)} = 11.61, p < 0.001$) zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität bei der Erwartungsgruppe (43%; $t(16) = 5.43, p < 0.001; d = 1.32$) und der zusätzlichen Konditionierungsgruppe (41%; $t(19) = 6.55, p < 0.001; d = 1.47$). Bei Placeborespondern auf experimentellen Schmerz fanden wir eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität Konditionierungsgruppe (27%; $t(16) = 6.21, p < 0.001; d = 1.51$) und Erwartungsgruppe (31%; $t(19) = 6.38, p < 0.001; d = 1.43$). Bei Placeborespondern zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Placeboeffekt auf den chronischen Schmerz und der Behandlungshistorie: eine negative Behandlungshistorie war mit größeren Placeboantworten assoziiert (Kendalls $\tau = 0.271, p = 0.044, n = 31$). Es wurde keine signifikante Beziehung zwischen der Placeboreaktion auf die Intensität des experimentell induzierten Schmerzes und der Behandlungshistorie gefunden (Kendalls $\tau = -0.166, p = 0.21$).

Diskussion

Patienten mit chronischen Schmerzen zeigten nach einer pharmakologischen Placebointervention starke Placeboreaktionen sowohl auf experimentell induzierte Schmerzen als auch auf chronische Schmerzen. Diese erwartungsinduzierten Antworten wurden nicht durch ein zusätzliches Konditionierungsverfahren gesteigert. Placeboreaktionen auf experimentell induzierte und chronische Schmerzen waren nicht verwandt. Die Behandlungshistorie modulierte das Ausmaß der Placeboreaktion auf chronische Schmerzen. Auch andere Studien konnten nachweisen, dass der therapeutische Kontext das Behandlungsergebnis bestimmen kann und frühere Behandlungserfahrungen ein wichtiger Faktor sind, der die Wirksamkeit der Behandlung moduliert (Colloca, et al., 2008b; Kessner, 2013). Welche Bedeutung dieser Faktor hat, konnte auch in der Stichprobe der Placeborespondern gezeigt werden. Patienten mit einer negativen

Behandlungshistorie zeigten einen höheren Placeboeffekt als Patienten mit einer positiven Behandlungshistorie. Dies erscheint zunächst überraschend, aber wir fanden auch eine negative Korrelation zwischen Behandlungsgeschichte und chronischer Schmerzintensität ($T = -0.413$, $p = 0.002$). Patienten mit hohen Schmerzen berichteten auch über eine negative Behandlungsgeschichte, was auf frühere Behandlungsfehler hindeuten kann. Die Ergebnisse können auch als positiver Effekt eines neuen Behandlungskontexts interpretiert werden. Patienten, die häufig an Therapieversagen leiden, können am meisten von einem neuen, potenziell positiveren Behandlungskontext profitieren, als von einer Placebobehandlung. Wenn die Beziehung zwischen der Behandlungsgeschichte und der Placeboreaktion auf chronischen Schmerz in der gesamten Stichprobe untersucht wurde (d. h. einschließlich Nicht-Responder) konnte keine signifikante Korrelation beobachtet werden ($T = 0.052$, $p = 0.65$). Daher scheint es, dass die Behandlungsgeschichte das Ausmaß der Placeboreaktion auf chronische Schmerzen durchaus beeinflusst, aber möglicherweise keinen differenziellen Einfluss darauf hat, ob sich eine Placeboreaktion auf chronischen Schmerz überhaupt ausbildet. Die Ergebnisse legen nahe, dass Placeboreaktionen für chronische und experimentell induzierte Schmerzen unterschiedlich sind. Weitere Forschung ist erforderlich, um die psychobiologischen Wirkmechanismen der Placeboanalgesie besser zu verstehen.

7. Diskussion

Die Studien I - III, die in dieser Dissertation beschrieben wurden, konzentrierten sich auf psychobiologische Wirkmechanismen von Placebo- und Noceboeffekten bei akuten und chronischen Schmerzen. Das Ziel war es, zu untersuchen, welchen Einfluss Instruktionen, Vorerfahrungen und der aktuelle Kontext, in dem Lerneinflüsse (aktuelle Konditionierungsprozesse) bereitgestellt werden, auf akute und chronische Schmerzen haben. Die durchgeführten Studien lassen sich theoretisch in das Modell zum analgetischen Placebo- und Noceboeffekt nach Klinger und Flor (2014) einordnen. Studie I untersuchte anhand des Arbeitsmodells den Einfluss der Instruktion in Form des Beipackzettels auf das Einnahmeverhalten. Studie II und III untersuchten den Einfluss von Instruktionen auf die akute und chronische Schmerzwahrnehmung in einem experimentellen Placebodesign. Im Folgenden werden die psychologischen Wirkfaktoren und ihr Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung diskutiert und dabei ebenfalls auf biologischen Faktoren eingegangen. Im Anschluss werden aus den Ergebnissen der Studien I - III klinische Implikationen für die Praxis abgeleitet und ein kurzer Ausblick auf offene Forschungsfragen gegeben.

7.1. Psychobiologische Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten bei akuten und chronischen Schmerzen

In Studie I konnte der Einfluss der Packungsbeilage auf das emotionale und motivationale Erleben in einer imaginierten Schmerzsituation nachgewiesen werden. Vor allem der Überhang an negativen Informationen führt zum Anstieg von Ängstlichkeit, Verschlechterung der Stimmung und einer verringerten Bereitschaft das Medikament einzunehmen. Aus Placebo- und Nocebestudien ist bekannt, dass negative Emotionen, wie Angst vor Schmerz zu Schmerzverstärkung (Flaten, 2014; Lyby, Forsberg, Asli, & Flaten, 2012) und Noceboeffekten (Colloca & Benedetti, 2007) führen können. Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Pilotstudie handelt, ist es von Bedeutung, diese ersten Erkenntnisse an einer klinischen Stichprobe zu überprüfen. Die Ergebnisse von Studie II und III untermauern die Annahme, dass Placeboeffekte, speziell Placeboanalgesie, psychologischen Wirkfaktoren unterliegen (Colloca, et al., 2010; De Pascalis, Chiaradia, & Carotenuto, 2002; Price, et al., 1999). In Studie II führte eine Placebo Infusion kombiniert mit einer reinen Erwartungsgruppe, einer Placebokonditionierung und einer Nocebokonditionierung in allen drei Bedingungen zu einer Schmerzlinderung bei akuten sowie

bei chronischen Schmerzen. Diese Effekte konnten sich durch die hohe Behandlungserwartung der Patienten erklären lassen. Es zeigte sich, dass eine negative Lernerfahrung (Nocebokonditionierung an Tag 1) zu einer geringeren Behandlungserwartung an Tag 8 des Experiments führte und somit die Effektivität der Behandlung an Tag 8 mindern konnte. Studie III zeigte, dass vorangegangene positive Schmerzbehandlungen die aktuellen Behandlungsergebnisse verbessern können. Diese Ergebnisse können in zukünftigen Studien zu psychologischen Wirkfaktoren in der Schmerzbehandlung genutzt werden, um den Einfluss von negativen Erwartungen und Behandlungserfahrungen besser zu erforschen. Auf diese Weise könnten jene Patienten mit einer negativen Erwartung identifiziert werden. So könnte verhindert werden, dass nicht einfach alle möglichen zur Verfügung stehenden Analgetika „durchprobiert“ werden, sondern auch gezielt mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen an der negativen Erwartung der Patienten zu arbeiten.

Die Ergebnisse aus Studie I - III können genutzt werden, um das ursprüngliche Arbeitsmodell dieser Dissertation zu erweitern. Hierzu kann die Theorie der kognitiven Dissonanz (Festinger, 1957) herangezogen werden, um zu erklären, unter welchen Umständen nach negativen Erfahrungen (Schmerzerleben über Nocebokonditionierung) bei dualer Information (Schmerzmittel löst zumeist positive Effekte aus, in seltenen Fällen aber auch negative) Schmerzen vom Patienten dennoch im Endeffekt als gelindert wahrgenommen werden. Die Theorie der kognitiven Dissonanz besagt, dass sowohl kognitive als auch emotionale Repräsentationen von Erkrankungen durch krankheitsrelevante Stimuli, wie etwa medizinische Informationen, selektiv wahrgenommen werden und dann zu Copingversuchen (z. B. manche Informationen nicht wahrzunehmen, Wünsche, Absichten und Einstellungen aufgeben oder das Verhalten ändern) führen (Totman, 1974, 1976). Das Coping und die gesundheitsbezogenen Ergebnisse werden in der Regel unbewusst bewertet (implizite Verarbeitung) und es erfolgt eine Rückkopplung auf die vorherigen Wünsche, Einstellungen und Verhalten (Homer, Sheard, & Jones, 2000). Festinger (1964) postuliert, dass wir Erfahrungen auswählen und Einstellungen so anpassen, bzw. filtern, dass der Spannungszustand, also die kognitive Dissonanz (positive Behandlungserwartung und negative Konditionierung), möglichst minimiert oder sogar aufgehoben wird. Die kognitive Dissonanz besteht in der vorliegenden Studie aus einer positiven Behandlungserwartung (insbesondere bei hohem Wunsch einer Schmerzlinderung nach jahrelangem chronischem

Schmerzverlauf) und einer negativen Lernerfahrung (Konditionierung) bzw. einer negativen Behandlungserwartung und einer positiven Lernerfahrung (Konditionierung). Zimbardo und Kollegen (1966) deuteten an, dass Schmerzreaktionen auf Elektroschocks auf subjektiver, verhaltensbezogener und physiologischer Ebene durch verbale Manipulationen signifikant modifiziert werden können. Die Schmerzwahrnehmung, die Lernerfahrung und der Hautleitwiderstand können ebenso deutlich unter der Bedingung der „kognitiven Dissonanz“ verändert werden, wie durch eine Verringerung der Spannungsintensität der Elektroschocks (Zimbardo, et al., 1966). Diese Annahmen zum Einfluss der kognitiven Dissonanz auf die Wahrnehmung (selektive Informationssuche) sind gut belegt (Bierhoff & Frey, 2011; Raab, Unger, & Unger, 2010; Totman, 1976, 1979). Beim Vorliegen von kognitiver Dissonanz stehen zwei oder mehrere eigene Kognitionen im Widerspruch zueinander und erzeugen ein unangenehmes psychisches Gefühl (Dissonanz) und so eine innere Spannung, die nach Auflösung verlangt (Festinger, 1964). Die Mechanismen der kognitiven Dissonanz findet sich im Modell zum analgetischen Placeboeffekt von Klinger und Flor (2014) in der selektiven Aufmerksamkeit (Informationssuche) entsprechend der eigenen Wünsche, Absichten und Einstellungen wieder und führten so zu einer Erweiterung des Modells. Nach der Theorie der kognitiven Dissonanz wirkt die selektive Aufmerksamkeit (selektive Informationssuche) bereits in dem Moment, in dem sich Patienten in ein Behandlungssetting begeben (French, 2013; Rossetini, et al., 2018) und kann so zu einem „nicht wahrnehmen“ der Nocebokonditionierung bei Patienten mit einer positiven Erwartungshaltung kommen (Schmitz et al. submitted). Die Patienten nehmen den Behandlungskontext durch ihren Filter (selektive Informationssuche) wahr und verarbeiten die erhaltenen Informationen nach ihren eigenen Schemata (Festinger, 1964). So führen negative Erfahrungen (Nocebokonditionierung) bei Patienten nur begrenzt zu Ausbildung von Noceboeffekten. Sie bewirken vielmehr eine Modulation der aktuellen Erwartungen (Wunsch, Absicht, Einstellung) und führen so in einer erneuten Behandlung zur Minderung der Erwartung und resultiert damit in einem verringerten Placeboeffekt. Somit modulieren die hohen oder niedrigen Erwartungen der Patienten letztendlich wie hoch oder niedrig ein Placebo- oder Noceboeffekt ausfällt.

7.2. Limitationen und Stärken der Studien

Die Ergebnisse der Studien I-III sollten im Hinblick auf folgende Limitationen interpretiert

werden: Eine generelle Limitation der Placebo-/ Noceboforschung besteht darin, dass es zu wenige Studien gibt, welche Placebo- bzw. Noceboeffekte nicht nur auf Ebene der subjektiven Angaben, sondern parallel deren Auswirkungen auch auf pathophysiologischer Ebene aufzeigen. Es gibt Hinweise darauf, dass Erwartung und Placeboeffekt primär subjektive Symptome beeinflussen können. Dass sie jedoch die Pathophysiologie schwerer Erkrankungen beeinflussen können, scheint gering (Colloca, Jonas, Killen, Miller, & Shurtleff, 2014). Eine interessante Studie zeigt deutlich den Mangel an Evidenz über die Einflüsse des Placeboeffekts auf schwere Erkrankungen (Wechsler et al., 2011). Asthmapatienten wurden jeweils randomisiert in eine pharmakologisch aktive Albuterol Inhalator Gruppe, eine Placebo Inhalator Gruppe, eine Scheinakupunktur Gruppe oder in eine Gruppe, die keine Intervention (Kontrollgruppe) erhielten eingeteilt. Die subjektiven Messwerte der Asthmasymptomatik und die objektive Lungenfunktionsmessung wurden ausgewertet. Nach dem Albuterol Inhalator gaben die Patienten eine 50% Verbesserung ihrer Symptomatik an, 45% nach dem Placebo Inhalator und 46% nach der Scheinakupunktur. Die drei Interventionsgruppen waren signifikant größer als die Kontrollgruppe (21%). Jedoch verbesserte sich objektiv die Lungenfunktion nur unter aktiver Behandlung mit Albuterol im Vergleich zu den Placebo Interventionen. Dies lässt auf einen wesentlichen Unterschied zwischen den Wünschen und Bedürfnissen der Patienten und der therapeutischen Wirkungen schließen (Colloca, et al., 2014; Wechsler, et al., 2011).

Eine weitere generelle Limitation der Placebo-/ Noceboforschung insbesondere im Bereich des Schmerzes besteht in den noch wenigen Studien an klinischen Populationen (Klinger, et al., 2017a). Es fehlen adäquate experimentelle Modelle für die Abbildung von chronischen Schmerzen. Viele Studien verwenden einen experimentellen Akutschmerz, der aber keine Aussagen für chronische Schmerzen zulässt.

In allen Studien wurden die Daten über Selbstberichte erhoben (visuelle Analogskala oder numerische Analogskala) (Colloca, Benedetti, & Pollo, 2006; Gracely, 2013) und können damit unterschiedlicher Voreingenommenheit unterliegen, die immer bei Selbstberichten zu berücksichtigen sind. Diese Verfahren sind leicht einzusetzen und reliabel für bestimmte Situationen (Price, Mcgrath, Rafii, & Buckingham, 1983), jedoch nicht übertragbar auf andere Situationen (Yarnitsky, Sprecher, Zaslansky, & Hemli, 1996). Einerseits werden bei diesen Messungen das subjektive Schmerzerleben abgefragt, andererseits können diese Angaben durch

Änderungen der Antwortkriterien, der sozialen Erwünschtheit oder fehlender Aufmerksamkeit verzerrt sein (Gracely, 2013).

Eine wesentliche Limitation im Bereich der Placebo-/Noceboforschung ist, dass es nur wenige allgemein akzeptierte Verfahren gibt, um Behandlungserwartungen und deren Veränderungen zu erfassen (Deville & Borkovec, 2000; Younger, et al., 2012). Selbst wenn sich diese Fragen auf den analgetischen Placeboeffekt bzw. analgetischen Noceboeffekt beschränken, ist die Hauptschwierigkeit zu bestimmen, wie differenziert die Erwartungen erhoben werden. Es muss entschieden werden, auf welchen Aspekt der Symptomatik sich Erwartungen beziehen sollen, auf Schmerzintensität, -funktionskapazität, Schmerzhäufigkeit, -dauer, -frequenz, auf Lebensqualität oder Beeinträchtigungen in verschiedenen Lebensbereichen. Eine weitere Herausforderung ist es, die Veränderungen dieser Erwartungen zu erfassen.

In Studie I wurde aus ökonomischen Gründen keine Patientenstichprobe eingesetzt, da es sich hier um eine Pilotstudie handelte. Der Effekt des Lesens der Packungsbeilage auf die Stimmung und das Medikamenten- Einnahmeverhalten ist deshalb nur eingeschränkt auf Patienten zu übertragen. In diesem Bereich sind weitere Studien erforderlich. Damit ist der Effekt der Packungsbeilage auf die Stimmung und das Einnahmeverhalten differenziert zu betrachten.

Eine weitere Limitation vor allem der Studie II ist die hohe Ablehnungsrate aufgrund von negativer Einstellung gegenüber Medikamenten. 50% der gefragten Patienten konnten aufgrund negativer Grundeinstellung zu Medikamenten, Desinteresse an einer Studienteilnahme oder unvollständiger Teilnahme nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Dadurch ist es möglich, dass vor allem Patienten mit besonders positiven Behandlungserwartungen inkludiert wurden und infolge damit die Ergebnisse verzerrt sind. Allgemein ist zu beachten, dass diese Dissertation nicht den Anspruch erhebt, das Model zum analgetischen Placeboeffekt zu überprüfen. Stattdessen nutzt sie diese Theorien als Basis für die Weiterentwicklung.

Neben den genannten Limitationen der Studien sollen folgende Stärken betont werden: Um der Voreingenommenheit durch Selbstberichte entgegenzuwirken wurden in Studie II und III die Funktionsbeeinträchtigungen, gemäß FFbH-R, mit erhoben. Diese objektiven Maßnahmen erfassen die Varianz der Schmerzbewertung gut (De Pascalis, Magurano, & Bellusci, 1999; Storm, 2008). Hier wurden zusätzlich die subjektiven Angaben der Patienten mit objektiven

Auswertungsergebnissen eines unabhängigen Auswerterers verglichen und in einer Pilotstudie ausgewertet (Weddigen, 2013). Die Ergebnisse dieser Pilotstudie belegen, dass die subjektiven Angaben der Patienten mit den objektiven Auswertungen eines unabhängigen Raters übereinstimmen. In zukünftigen Studien sollte dies ebenfalls angewendet werden, z.B. als zusätzliches Maß für die Wirksamkeit der Placeboanalgesie (Nakamura et al., 2012).

Studie II und III weisen eine große klinische Patientenstichprobe auf. Die versorgungsnahe Ausrichtung dieser Arbeiten erhöht die Validität und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und Aussagekraft für die klinische Praxis. Klinische Implikationen können damit aus den Ergebnissen gezogen werden. In weiteren Studien könnten dadurch die Erkenntnisse direkt auf die klinische Routine angewandt werden. Beispielsweise könnten optimierte Instruktionen zur Schmerztherapie schon in einer Allgemeinarztpraxis eingesetzt werden und so einer negativen Kaskade frühzeitig vorgebeugt werden.

Besonders herauszustellen ist zudem der Ansatz, Erwartungen vor der Behandlung zu erheben und ihren Einfluss auf die Behandlungsergebnisse zu messen. Generell soll die Behandlungserwartung positiv über die Instruktion, Erfahrung und Gestaltung des Kontextes beeinflusst werden. Dabei wurden Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die klinische Praxis umgesetzt.

7.3. Klinische Implikation und Forschungsperspektiven

Der Placeboeffekt hat bereits mit der Empfehlung der AWMF-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer Schmerzen“ offiziell Eingang in die klinische Versorgung gefunden. Es konnte mit der S3-Leitlinie der AWMF die evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden, Placeboeffekte aktiv zu nutzen und Noceboeffekte zu vermeiden (Klinger, 2010; Klinger, Becker, Bryant, & Thomm, 2008). Der Placeboeffekt versteht sich in diesem Sinne als Additiv zur medikamentösen/psychologischen Therapie und kann so jede wirksame Schmerztherapie über ihren rein pharmakologischen Effekt hinaus optimieren (Klinger & Bingel, 2013).

So können analgetische Effekte über positive Behandlungserwartungen verstärkt werden, indem die positive Wirkung eines Präparates oder einer Intervention realistisch hervorgehoben wird. Um die Glaubwürdigkeit zu erhalten und Enttäuschungen zu vermeiden, sollte diese

Information möglichst nah an dem voraussichtlich zu erwartenden Wirkspektrum liegen (Klinger, et al., 2007).

Weiterhin kann die analgetische Effektivität über den Kontext verstärkt werden. Die offene Verabreichung eines Analgetikums (in voller Wahrnehmung und in Sicht des Patienten) erzeugt eine stärkere Schmerzreduktion als eine verdeckte Vergabe (Benedetti, et al., 2003a; Benedetti, et al., 2003b). Je besser ein Medikament über alle Sinne, also das Sehen, Riechen, Fühlen und Schmecken, wahrgenommen wird, desto besser kommt der Placeboeffekt zum Tragen (Klinger & Flor, 2014). Die klassische Konditionierung bildet hier die Grundlage des Prinzips und kann im klinischen Alltag gut integriert werden. Dazu sollte die Aufmerksamkeitslenkung auf das Schmerzmittel genutzt werden, um den Kontext der Schmerztherapie zu gewichten und an die Medikamentenwirkung zu koppeln (Klinger, 2014). In diesem Zusammenhang kommt auch die Erwartung zum Tragen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, was und wie der Behandler etwas über die Behandlung sagt (Rossettini, et al., 2018). So kann der Placeboeffekt stärker ausgestaltet werden, je mehr die Patienten über die positiven Effekte des Medikamentes erfahren. Demnach sollten sie wissen welches Schmerzmittel sie einnehmen, was dieses bewirkt und wie der Wirkmechanismus ist (Benedetti, et al., 2003a).

Der Beziehungskontext hat ebenfalls eine entscheidende Bedeutung für die Wirksamkeit der Behandlung. So steigerte eine positiv zugewandte therapeutische Beziehung die analgetische Wirksamkeit einer Placeboakupunktur im Gegensatz zu einer distanzierteren Beziehungsgestaltung (Kelley et al., 2009).

Negative Erwartungen können andersherum zu Noceboeffekten führen (Klinger, et al., 2017a). Wie beim Placeboeffekt übertragen sich hier auch negative Effekte eines Analgetikums und können vergleichbare unangenehme (aber nicht medikamentös begründete) Effekte hervorrufen. Negative Erwartungen und Erfahrungen mit einer Schmerzbehandlung können die Wirksamkeit entscheidend herabsetzen (Elsenbruch & Labrenz, 2018; Finset, 2018; Klinger, et al., 2017a; Müller, et al., 2016). Negative und ängstigende Informationen und Erfahrungen sollten bei der Analgetikagabe möglichst gering gehalten werden, um Noceboeffekte zu vermeiden (Klinger, et al., 2008). Dies ist auch unter Einhaltung der „Aufklärungspflicht“ in Behandlungen machbar, indem auf die Ausgewogenheit von positiven und negativen Informationen geachtet wird.

Betrachtet man jedoch die handelsüblichen Beipackzettel, dann überwiegen hier negative Informationen (Schmitz, et al., 2017). Kaum auffindbar sind verständliche Informationen darüber, was das Medikament positives bewirken soll. Ein solcher Überhang an negativen Informationen (Schmitz, et al., 2017) scheint ethisch ebenso problematisch zu sein wie der Wegfall einer Aufklärung (Bingel, 2017).

Eine wichtige Frage im therapeutischen Setting ist, wie man Placeboeffekte über die Zeit aufrechterhalten kann. Eine vorausgehende effektive Schmerzbehandlung kann im Sinne der klassischen Konditionierung als eine Vorab-Konditionierung („Pre-Conditioning“) eingesetzt werden (Müller, et al., 2016). Dieser Mechanismus kann zu einer positiven Behandlungserwartung für nachfolgende Schmerztherapien führen und so deren Placeboeffektivität steigern (Colloca et al. 2008). So spielt die reale schmerzlindernde Erfahrung eine Rolle für das Ausmaß des Placeboeffekts. Ein hochwirksames (effektives) Schmerzmittel kann damit potentiell auch einen hohen Anteil zusätzlicher Placeboeffektivität erzeugen (Klinger, et al., 2007). Diesen Effekt könnte man z.B. bei Medikamenten nutzen, die wegen zu hoher Nebenwirkungen abgesetzt werden sollen (Doering & Rief, 2012). Die abwechselnde Gabe von Medikament und Placebo, und die damit verbundene (pharmakologische) Dosisreduktion, stellt eine Möglichkeit dar, mit der die Aufrechterhaltung der (Placebo-)Wirkung und eine gleichzeitige Reduktion der Nebenwirkungen gewährleistet werden kann (Schedlowski & Pacheco-López, 2010). Dieses Prinzip lässt sich auch als „intermittierende Verstärkung“ des Placeboeffektes betrachten (Riether et al., 2008; Schedlowski, Enck, Rief, & Bingel, 2015; Schedlowski & Pacheco-Lopez, 2009; Vits et al., 2011).

Für die zukünftige Forschung sollte das Verständnis über die Aufrechterhaltung des Placeboeffektes einen höheren Stellenwert einnehmen (Bingel, 2017). Ebenso sollte die Behandlungserwartung, die bereits in ihrer Bedeutsamkeit belegt werden konnte (Amanzio, Palermo, & Benedetti, 2016; Auer et al., 2016; Benedetti, et al., 2016; Frisaldi, et al., 2017; Nestoriuc et al., 2016; Piedimonte, Guerra, Vighetti, & Carlino, 2017; Rief et al., 2017), in konkreten Implementierungsparadigmen im klinischen Alltag auf ihren Erfolg überprüft werden. Die weitere Forschung zum Thema Beipackzettel, die in Studie I in einer Pilotstudie durchgeführt wurde, sollte auf eine klinische Stichprobe (Patienten, die akut unter Schmerzen leiden) angewendet werden, um die Handhabung und den Umgang mit Beipackzetteln und Schmerzmedikamenten zu untersuchen. Die Behandlungserwartungen und Vorgeschichten sowie deren Einfluss auf die

aktuelle Behandlung, wie in Studie II und III erfolgreich an einer Patientenstichprobe nachgewiesen, sollten Einzug in die klinische Routine erhalten. Dabei könnte explizit Wert daraufgelegt werden, den Informationsumfang an das Informationsbedürfnis der Patienten anzupassen. Darüber hinaus sollte der Effekt der Erwartung und einer optimierten Instruktion im Langzeitverlauf sowie bei der Behandlung von akuten Schmerzen herangezogen werden. In diesem Rahmen würde die Limitation von Studie I (keine Patientenstichprobe) aufgegriffen werden. Sprechen die Ergebnisse für eine Effektivität des Ansatzes, so sollten Kommunikationstrainings für Ärzte, medizinisches Personal und Physiotherapeuten konzipiert werden, mit deren Hilfe die verbesserte Instruktion und Beachtung der Behandlungserwartung und des Kontextes (Behandlungsvorgeschichte und aktueller Kontext) in die klinische Routineversorgung überführt werden. Studien sollten den Erfolg dieser Trainings überprüfen und könnten zudem andere Patientenpopulationen oder Behandlungsstrategien einschließen. Die Analysen sollten auch den Zusammenhang von positiven und negativen Erwartungen im Langzeitverlauf der Behandlung untersuchen. Dies würde Aufschluss darüber geben, ob die Intervention breitflächig allen Patienten angeboten werden sollte, oder ob nur eine bestimmte Patientengruppe, z.B. diejenigen mit sehr negativen Erwartungen, profitieren. Wenn die Effektivität der Intervention belegt werden kann, sollte eine Implementationsstudie folgen, um zu überprüfen, wie die Intervention in die klinische Routine eingebettet werden kann.

7.4. Fazit

Das Erleben von Schmerzen hängt sowohl von psychologischen als auch physiologischen Faktoren ab. Um Schmerzen und seine zugrundeliegenden Wirkfaktoren zu studieren, ist es erforderlich, beide Ebenen zu untersuchen. So ergänzen sich subjektive Angaben der Patienten, Fremdratings, Verhaltens- und physiologische Messungen gegenseitig. Die Schmerzintensität lässt sich durch subjektive Angaben (z.B. visuelle Analogskala / numerische Analogskala) abbilden. Die Kombination mit objektiven Markern, wie der Hautleitfähigkeit (SC), wäre für die Zukunft sehr interessant und könnte neues Licht in die Erforschung des Noceboeffektes bringen.

Einer der wichtigsten psychologischen Faktoren, der die Schmerzwahrnehmung beeinflusst, ist die erwartete Schmerzintensität. Diese Erwartungen können durch frühere Erfahrungen mit Schmerzbehandlungen oder durch Instruktionen, die vor und während einer

Behandlung (verbal oder in Form einer Packungsbeilage) gegeben werden, beeinflusst werden. In dieser Arbeit wurden beispielsweise Placebo und Nocebokonditionierung genutzt, um die Erwartung auf das Verhalten (chronischer Rückenschmerz und FFBHR) zu manipulieren und somit den Einfluss auf die biologischen Messungen von Schmerz (experimenteller Schmerzreiz) zu untersuchen.

Die Schmerztherapie hat das Ziel, den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen und zum Erhalt des Funktionsniveaus beizutragen. Hier tritt die psychologische Behandlung immer mehr in den Vordergrund und bietet mit psychologischen Mechanismen, wie der Erwartung, hervorragende Ansatzpunkte, um die bestehenden Therapien zu optimieren. Die vorliegende Dissertation bietet viele wichtige Ansatzpunkte, diese Neuerungen in die Routineversorgung zu integrieren, damit Patienten während einer multidisziplinären Behandlung davon profitieren können.

8. Literatur

- Ader, R. (1993). Conditioned responses in pharmacotherapy research. *Psychol Med*, *23*(2), 297-299.
- Ader, R. (1997). *Processes underlying placebo effects: the preeminence of conditioning*. Paper presented at the Pain Forum.
- Albu, S., & Meagher, M. W. (2016). Expectation of nocebo hyperalgesia affects EEG alpha-activity. *International Journal of Psychophysiology*, *109*, 147-152.
- Allan, L. G., & Siegel, S. (2002). A signal detection theory analysis of the placebo effect. *Eval Health Prof*, *25*(4), 410-420.
- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*, *19*(1), 484-494.
- Amanzio, M., Palermo, S., & Benedetti, F. (2016). Nocebo and Pain *Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion* (pp. 117-131): Elsevier.
- Andre, J., Zeau, B., Pohl, M., Cesselin, F., Benoliel, J.-J., & Becker, C. (2005). Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies. *Journal of Neuroscience*, *25*(35), 7896-7904.
- Andrew, C. (2008). Pain perception and its genesis in the human brain. *Acta Physiologica Sinica*, *60*(5), 677-685.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, *9*(4), 463-463.
- Arnold, B., Brinkschmidt, T., Casser, H.-R., Diezemann, A., Gralow, I., Irnich, D., Kaiser, U., Klasen, B., Klimczyk, K., & Lutz, J. (2014). Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. *Der Schmerz*, *28*(5), 459-472.
- Ashina, S., Serrano, D., Lipton, R. B., Maizels, M., Manack, A. N., Turkel, C. C., Reed, M. L., & Buse, D. C. (2012). Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *The journal of headache and pain*, *13*(8), 615-624.
- Atlas, L. Y., & Wager, T. D. (2014). A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: consistent findings and unanswered questions *Placebo* (pp. 37-69): Springer.
- Auer, C., Glombiewski, J. A., Doering, B., Winkler, A., Laferton, J., Broadbent, E., & Rief, W. (2016).

- Patients' expectations predict surgery outcomes: a meta-analysis. *Int J Behav Med*, 23. doi: 10.1007/s12529-015-9500-4
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (2006). Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience*, 26(47), 12165-12173.
- Barsky, A. J., & Borus, J. F. (1999). Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130(11), 910-921.
- Barsky, A. J., Saintfort, R., Rogers, M. P., & Borus, J. F. (2002). Nonspecific medication side effects and the placebo phenomenon. *JAMA*, 287(5), 622-627. doi: jsc10377 [pii]
- Basbaum, A., & Jessel, T. (2000). *The perception of pain. Principles of Neural Science*: Mc Graw-Hill.
- Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, 159(17), 1602-1606.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64(3), 535-543. doi: 0304-3959(95)00179-4 [pii]
- Benedetti, F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof*, 25(4), 369-386.
- Benedetti, F. (2006). Placebo analgesia. *Neurol Sci*, 27 Suppl 2, S100-102. doi: 10.1007/s10072-006-0580-4
- Benedetti, F. (2010). No prefrontal control, no placebo response. *Pain*, 148(3), 357-358. doi: S0304-3959(09)00606-X [pii]10.1016/j.pain.2009.10.009
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *Physiological Reviews*, 93(3), 1207-1246. doi: 10.1152/physrev.00043.2012
- Benedetti, F. (2014). Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*, 84. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.023
- Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A., & Maggi, G. (1997). Blockade of placebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*, 71(2), 135-140. doi: S0304395997033460 [pii]
- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., & Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic placebo effect. *J Neurosci*, 26(46), 12014-12022. doi: 26/46/12014 [pii]10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006

- Benedetti, F., Arduino, C., & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci*, *19*(9), 3639-3648.
- Benedetti, F., Carlino, E., & Piedimonte, A. (2016). Increasing uncertainty in CNS clinical trials: the role of placebo, nocebo, and Hawthorne effects. *The Lancet Neurology*, *15*(7), 736-747. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00066-1)
- Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2010). How Placebos Change the Patient's Brain. *Neuropsychopharmacology*. doi: npp201081 [pii]10.1038/npp.2010.81
- Benedetti, F., Durando, J., & Vighetti, S. (2014). Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *PAIN®*, *155*(5), 921-928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.01.016>
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca, L. (2007). When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, *147*(2), 260-271. doi: S0306-4522(07)00181-9 [pii]10.1016/j.neuroscience.2007.02.020
- Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S., & Pollo, A. (2003a). Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, *6*(1). doi: 10.1037/1522-3736.6.1.61a
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, *25*(45), 10390-10402. doi: 25/45/10390 [pii]10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003b). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*, *23*(10), 4315-4323. doi: 23/10/4315 [pii]
- Berna, C., Leknes, S., Holmes, E. A., Edwards, R. R., Goodwin, G. M., & Tracey, I. (2010). Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biological psychiatry*, *67*(11), 1083-1090.
- Bierhoff, H. W., & Frey, D. (2011). *Sozialpsychologie-Individuum und soziale Welt*. Hogrefe Verlag.
- Bingel, U. (2014). Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *Jama*, *312*(7), 693-694.
- Bingel, U. (2017). Plazebo-und Nozeboeffekte–Grundlagen, praktische und ethische Implikationen *Angewandte Ethik in der Neuromedizin* (pp. 107-115): Springer.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., & Buchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, *120*(1-2), 8-15. doi: S0304-

- 3959(05)00552-X [pii]10.1016/j.pain.2005.08.027
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2003). Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *Neuroimage*, *18*(3), 740-748.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Mhuirheartaigh, R. N., Lee, M. C., Ploner, M. M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*, *3*(70), 70ra14-70ra14.
- Blasini, M., Corsi, N., Klinger, R., & Colloca, L. (2017). Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Reports*, *2*(2), e585.
- Bräscher, A.-K., Witthöft, M., & Becker, S. (2018). The Underestimated Significance of Conditioning in Placebo Hypoalgesia and Nocebo Hyperalgesia. *Pain research and management*, *2018*.
- Bromm, B. (1984a). *Pain measurement in man: neurophysiological correlates of pain*. Elsevier Publishing Company.
- Bromm, B. (1995). *Pain and the brain: From nociception to cognition*. New York: Raven Press.
- Bromm, B., & Meier, W. (1984b). The intracutaneous stimulus: A new pain model for algometric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *6*(7), 405 - 410.
- Brömme, J., Mohokum, M., Disch, A., & Marnitz, U. (2015). Interdisziplinäre, multimodale Schmerztherapie vs. konventionelle Therapie. *Der Schmerz*, *29*(2), 195-202.
- Brune, K., Beyer, A., & Schäfer, M. (2013). *Schmerz: Pathophysiologie—Pharmakologie—Therapie*. Springer-Verlag.
- Chapman, C. (1992). Psychological aspects of postoperative pain control. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, *43*(1), 41-52.
- Colagiuri, B., & Boakes, R. A. (2009). Perceived treatment, feedback, and placebo effects in double-blind RCTs: an experimental analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. doi: 10.1007/s00213-009-1743-9
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*, *6*(7), 545-552. doi: nrn1705 [pii]10.1038/nrn1705
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2007). Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, *20*(5), 435-439. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282b972fb00001503-200710000-00007 [pii]
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning.

- PAIN@*, 144(1-2), 28-34.
- Colloca, L., Benedetti, F., & Pollo, A. (2006). Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *European Journal of Pain*, 10(7), 659-659.
- Colloca, L., Benedetti, F., & Porro, C. A. (2008a). Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. *Eur J Appl Physiol*, 102(4), 371-380. doi: 10.1007/s00421-007-0593-6
- Colloca, L., & Finniss, D. (2012). Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*, 307(6), 567-568.
- Colloca, L., Jonas, W. B., Killen, J., Miller, F. G., & Shurtleff, D. (2014). Reevaluating the placebo effect in medical practice. *Zeitschrift für Psychologie*, 222(3), 124-127. doi: 10.1027/2151-2604/a000177
- Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., & Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154(4), 511.
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 3(11), 679-684. doi: S1474442204009081 [pii]10.1016/S1474-4422(04)00908-1
- Colloca, L., & Nestoriuc, Y. (2016). Nocebo and the Patient–Physician Communication *Ethical Counselling and Medical Decision-Making in the Era of Personalised Medicine* (pp. 29-37): Springer.
- Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T. D., Ingvar, M., & Benedetti, F. (2010). How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*, 151(2), 430-439. doi: S0304-3959(10)00475-6 [pii]10.1016/j.pain.2010.08.007
- Colloca, L., Sigauco, M., & Benedetti, F. (2008b). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, 136(1-2), 211-218. doi: S0304-3959(08)00069-9 [pii]10.1016/j.pain.2008.02.006
- Colloca, L., Tinazzi, M., Recchia, S., Le Pera, D., Fiaschi, A., Benedetti, F., & Valeriani, M. (2008c). Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*, 139(2), 306-314. doi: S0304-3959(08)00230-3 [pii]10.1016/j.pain.2008.04.021
- Corsi, N., & Colloca, L. (2017). Placebo and Nocebo Effects: The Advantage of Measuring Expectations and Psychological Factors. *Frontiers in Psychology*, 8, 308. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00308
- Crombez, G., Vervaeke, L., Baeyens, F., Lysens, R., & Eelen, P. (1996). Do pain expectancies cause pain

- in chronic low back patients? A clinical investigation. *Behaviour Research and Therapy*, *34*(11-12), 919-925.
- Crombez, G., Vervaeke, L., Lysens, R., Baeyens, F., & Eelen, P. (1998). Avoidance and confrontation of painful, back-straining movements in chronic back pain patients. *Behavior Modification*, *22*(1), 62-77.
- 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*(5532), 1164-1166. doi: 10.1126/science.1060937293/5532/1164 [pii]
- De Pascalis, V., Chiaradia, C., & Carotenuto, E. (2002). The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, *96*(3), 393-402. doi: S0304395901004857 [pii]
- De Pascalis, V., Magurano, M. R., & Bellusci, A. (1999). Pain perception, somatosensory event-related potentials and skin conductance responses to painful stimuli in high, mid, and low hypnotizable subjects: effects of differential pain reduction strategies. *PAIN®*, *83*(3), 499-508.
- Devilly, G. J., & Borkovec, T. D. (2000). Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *31*(2), 73-86.
- Doering, B. K., & Rief, W. (2012). Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends in pharmacological sciences*, *33*(3), 165-172.
- Dogancil, B., Breimhorstl, M., Hondrichl, M., Rodriguez-Raeckel, R., Mayl, A., & Birkleinl, F. (2011). Expectations modulate long-term heat pain habituation. *European Journal of Pain*, *15*(4), 384-388.
- Edwards, R. R., Cahalan, C., Mensing, G., Smith, M., & Haythornthwaite, J. A. (2011). Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, *7*(4), 216.
- Egbert, L. D., Battit, G. E., Welch, C. E., & Bartlett, M. K. (1964). Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients: a study of doctor-patient rapport. *New England Journal of Medicine*, *270*(16), 825-827.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klingner, R., Lorenz, J., & Buchel, C. (2009a). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, *63*(4), 533-543. doi: S0896-6273(09)00543-1 [pii]10.1016/j.neuron.2009.07.014

- Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., & Büchel, C. (2009b). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*, *326*(5951), 404. doi: 326/5951/404 [pii]10.1126/science.1180142
- Elsenbruch, S. (2014). How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 225).
- Elsenbruch, S., & Labrenz, F. (2018). Nocebo effects and experimental models in visceral pain. . *International Review of Neurobiology*, *138/139 (Neurobiology of the Placebo Effect)*.
- Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, *59*(2), 195-206. doi: S0896-6273(08)00585-0 [pii]10.1016/j.neuron.2008.06.030
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? [10.1038/nrd3923]. *Nat Rev Drug Discov*, *12*(3), 191-204.
- Faasse, K., & Petrie, K. J. (2013). The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgraduate Medical Journal*, *89*(1055), 540-546.
- Festinger, L. (1957). A theory of cognitive dissonance. *Evanston, Il: Row, Peterson*.
- Festinger, L. (1962a). Cognitive dissonance. *Scientific American*, *207*(4), 93-106.
- Festinger, L. (1962b). *A theory of cognitive dissonance* (Vol. 2): Stanford University Press.
- Festinger, L. (1964). *Conflict, decision, and dissonance*. Palo Alto: Stanford University Press
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*, *375*(9715), 686-695. doi: S0140-6736(09)61706-2 [pii]10.1016/S0140-6736(09)61706-2
- Finset, A. (2018). May good clinical communication contribute to pain reduction? *Patient Education and Counseling*, *101*(2), 175-176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.01.010>
- Flaten, M. A. (2014). Pain-Related Negative Emotions and Placebo Analgesia *Placebo* (pp. 81-96): Springer.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Lyby, P. S., & Bjørkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *366*(1572), 1818-1827.
- Flaten, M. A., Simonsen, T., & Olsen, H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med*, *61*(2), 250-255.
- Flor, H., & Heimerdinger, K. (1992). Erfassung des Schmerzverhaltens. *Geissner E./Jungitsch, G.(Hg.):*

- Psychologie des Schmerzes. Psychologie Verlags Union, 99-105.*
- Flor, H., & Turk, D. (2011). *Chronic Pain: An Integrated Biobehavioral Approach* Seattle: Elsevier.
- Flor, H., & Turk, D. C. (2015). *Chronic pain: an integrated biobehavioral approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Fordyce, W., Fowler, R., Lehmann, J., Delateur, B., Sand, P., & Trieschmann, R. (1973). Operant conditioning in the treatment of chronic pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 54*(9), 399-408.
- Fordyce, W. E., Shelton, J. L., & Dundore, D. E. (1982). The modification of avoidance learning pain behaviors. *Journal of Behavioral Medicine, 5*(4), 405-414.
- Forsberg, J. T., Martinussen, M., & Flaten, M. A. (2017). The placebo analgesic effect in healthy individuals and patients: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine, 79*(4), 388-394.
- French, S. (2013). 25 The powerful placebo. *Physiotherapy a Psychosocial Approach, 352*.
- Frisaldi, E., Shaibani, A., & Benedetti, F. (2017). Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials. [journal article]. *Pain and Therapy, 6*(1), 107-110. doi: 10.1007/s40122-017-0071-8
- Furer, M., & Hardy, J. (1949). The reaction to pain as determined by the galvanic skin response. *Research publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease, 29, 72*.
- Gebler, F., & Maercker, A. (2012). Integration einer existenziellen Perspektive in ein kognitiv-behaviorales Schmerzbewältigungsprogramm. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*.
- Gensini, G. F., Conti, A. A., & Conti, A. (2005). Past and present of "what will please the lord": an updated history of the concept of placebo. *Minerva Med, 96*(2), 121-124.
- Geuter, S., & Büchel, C. (2013). Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *Journal of Neuroscience, 33*(34), 13784-13790.
- Gracely, R. (2013). Studies of pain in human subjects. In S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey & D. Turk (Eds.), *Wall & Melzack's Textbook of Pain E-Book* (pp. 283). Churchill Livingstone: Elsevier Health Sciences.
- Granot, M., & Ferber, S. G. (2005). The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *The Clinical journal of pain, 21*(5), 439-445.
- Grevert, P., Albert, L. H., & Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by

- naloxone. *Pain*, *16*(2), 129-143.
- Hahn, R. A. (1997). The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med*, *26*(5 Pt 1), 607-611. doi: S0091-7435(96)90124-3 [pii]10.1006/pmed.1996.0124
- Hall, K. T., Lembo, A. J., Kirsch, I., Ziogas, D. C., Douaiher, J., Jensen, K. B., Conboy, L. A., Kelley, J. M., Kokkotou, E., & Kaptchuk, T. J. (2012). Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, *7*(10), e48135.
- Hird, E., Jones, A., Talmi, D., & El-Dereedy, W. (2018). A comparison between the neural correlates of laser and electric pain stimulation and their modulation by expectation. *Journal of neuroscience methods*, *293*, 117-127.
- Homer, J. J., Sheard, C. E., & Jones, N. S. (2000). Cognitive dissonance, the placebo effect and the evaluation of surgical results. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, *25*(3), 195-199.
- Howe, L. C., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2017). Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology*, *36*(11), 1074.
- Howick, J., Lewith, G., Mebius, A., Fanshawe, T. R., Bishop, F., van Osch, M., van Dulmen, S., Christelis, N., Kaptchuk, T., & Mistiaen, P. (2017). Positive messages may reduce patient pain: A meta-analysis. *European Journal of Integrative Medicine*, *11*(Supplement C), 31-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.03.005>
- Hüppe, M., & Klinger, R. (2011). Akuter Schmerz *Schmerzpsychotherapie* (pp. 77-87). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Huskisson, E. (1974). Measurement of pain. *The Lancet*, *304*(7889), 1127-1131.
- IASP. (1994). Classification of Chronic Pain. In H. Merskey & N. Bogduk (Series Eds.), Vol. Second Edition. T. F. S. o. Taxonomy (Ed.) *Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage* (pp 209-214)
- Kamping, S., Andoh, J., Bomba, I. C., Diers, M., Diesch, E., & Flor, H. (2016). Contextual modulation of pain in masochists: involvement of the parietal operculum and insula. *Pain*, *157*(2), 445.
- Kaptchuk, T. J. (1998a). Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med*, *72*(3), 389-433.
- Kaptchuk, T. J. (1998b). Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*, *351*(9117), 1722-1725. doi: S0140-6736(97)10111-8 [pii]10.1016/S0140-6736(97)10111-8
- Keefe, F. J., & Block, A. R. (1982). Development of an observation method for assessing pain

- behavior in chronic low back pain patients. *Behavior Therapy*.
- Keefe, F. J., & Hill, R. W. (1985). An objective approach to quantifying pain behavior and gait patterns in low back pain patients. *Pain, 21*(2), 153-161.
- Kelley, J. M., Lembo, A. J., Ablon, J. S., Villanueva, J. J., Conboy, L. A., Levy, R., Marci, C. D., Kerr, C. E., Kirsch, I., Jacobson, E. E., Riess, H., & Kaptchuk, T. J. (2009). Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med, 71*(7), 789-797. doi: PSY.0b013e3181acee12 [pii]10.1097/PSY.0b013e3181acee12
- Keltner, J. R., Furst, A., Fan, C., Redfern, R., Inglis, B., & Fields, H. L. (2006). Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience, 26*(16), 4437-4443.
- Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., & Bingel, U. (2013). The effect of treatment history on therapeutic outcome: An experimental approach. *JAMA Intern Med, 173*, 1468-1469.
- Kirsch, I. (1978). The placebo effect and the cognitive-behavioral revolution. *Cognitive Therapy and Research, 2*(3), 255-264.
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist, 40*(11), 1189-1202. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.40.11.1189>
- Kirsch, I. (1997). Response expectancy theory and application: A decennial review. *Applied and Preventive Psychology, 6*(2), 69-79. doi: [https://doi.org/10.1016/S0962-1849\(05\)80012-5](https://doi.org/10.1016/S0962-1849(05)80012-5)
- Kirsch, I. (1999). *Response expectancy: an introduction*. Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Kirsch, I. (2003). Hidden administration as ethical alternatives to the balanced placebo design. *Prevention & Treatment, 6*(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1037/1522-3736.6.1.65c>
- Kirsch, I., Lynn, S. J., Vigorito, M., & Miller, R. R. (2004). The role of cognition in classical and operant conditioning. *J Clin Psychol, 60*, 369-392.
- Kirsch, I., & Sapirstein, G. (1998). Listening to prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment, 1*.
- Klinger, R. (2010). The potential of the analgetic placebo effect - s3-guideline recommendation on the clinical use for acute and perioperative pain management. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie, 45*(1), 22-29. doi: 10.1055/s-0029-1243374
- Klinger, R., Becker, M., Bryant, M., & Thomm, M. (2008). Allgemeine Patienteninformation und-schulung. *S3-Leitlinie Behandlung akuter und perioperativer posttraumatischer Schmerzen*.

- Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 19-22.*
- Klinger, R., & Bingel, U. (2013). Placeboeffekte in der Schmerzmedizin *Praktische Schmerzmedizin* (pp. 23-32): Springer.
- Klinger, R., Blasini, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2017a). Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. *Pain Reports, 2*(2), e586. doi: 10.1097/pr9.0000000000000586
- Klinger, R., Colloca, L., Bingel, U., & Flor, H. (2014). Placebo analgesia: Clinical applications. *Pain, 155*(6), 1055.
- Klinger, R., & Flor, H. (2014). Clinical and Ethical Implications of Placebo Effects: Enhancing Patients' Benefits from Pain Treatment. In F. Benedetti, P. Enck, E. Frisaldi & M. Schedlowski (Eds.), *Placebo* (pp. 217-235). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Klinger, R., Kothe, R., Schmitz, J., Kamping, S., & Flor, H. (2017b). Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain, 158*(10), 1893-1902. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000977
- Klinger, R., Matter, N., Kothe, R., Dahme, B., Hofmann, U. G., & Krug, F. (2010). Unconditioned and conditioned muscular responses in patients with chronic back pain and chronic tension-type headaches and in healthy controls. *Pain, 150*(1), 66-74.
- Klinger, R., Schedlowski, M., & Enck, P. (2017c). Placeboreaktionen in Schmerztherapie und-forschung *Schmerzpsychotherapie* (pp. 143-155): Springer.
- Klinger, R., Schmitz, J., Sölle, A., Kamping, S., & Flor, H. (2018). Placebo und Nocebo. In M. Schiltenwolf & P. Henningsen (Eds.), *Muskuloskelettale Schmerzen - Erkennen und Behandeln nach biopsychosozialem Konzept* - (Vol. 2, pp. 163-168). Stuttgart: Schattauer.
- Klinger, R., Soost, S., Flor, H., & Worm, M. (2007). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain, 128*(1), 31-39.
- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2009). *Physiologie*: Georg Thieme Verlag.
- Koban, L., Kross, E., Woo, C.-W., Ruzic, L., & Wager, T. D. (2017). Frontal-brainstem pathways mediating placebo effects on social rejection. *Journal of Neuroscience, 37*(13), 3621-3631.
- Kohlmann, T., & Raspe, H. (1996). Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache. *Die Rehabilitation, 35*(1), I-VIII.
- Kong, J., Gollub, R. L., Polich, G., Kirsch, I., Laviolette, P., Vangel, M., Rosen, B., & Kaptchuk, T. J. (2008). A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of

- hyperalgesic placebo effect. *J Neurosci*, 28(49), 13354-13362. doi: 28/49/13354 [pii]10.1523/JNEUROSCI.2944-08.2008
- Körner-Herwig, B. (2017). Schmerz als biopsychosoziales Phänomen - ein Einführung. In B. Körner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie* (Vol. 8. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(36), 12950-12955.
- Lange, M., Krohn-Grimberghe, B., & Petermann, F. (2011). Mittelfristige Effekte einer multimodalen Behandlung bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Der Schmerz*, 25(1), 55-61.
- Laubenthal, H., Neugebauer, E., Becker, M., & Sauerland, S. (2009). Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. *S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF-Register(041/001)*.
- Lehmann, K. A. (2013). *Der postoperative Schmerz: Bedeutung, Diagnose und Behandlung*. Springer-Verlag.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., Bornstein, J. C., & Fields, H. L. (1979). Role of pain in placebo analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 76(7), 3528-3531.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2(8091), 654-657.
- Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L. V., & Jonas, W. B. (1997). Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*, 350(9081), 834-843. doi: S0140673697022939 [pii]
- Linnman, C., Catana, C., Petkov, M. P., Chonde, D. B., Becerra, L., Hooker, J., & Borsook, D. (2018). Molecular and functional PET-fMRI measures of placebo analgesia in episodic migraine: Preliminary findings. *NeuroImage: Clinical*, 17, 680-690.
- Loeser, J. D., & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆. *Pain*, 137(3), 473-477.
- Logan, D. E., & Rose, J. B. (2005). Is postoperative pain a self-fulfilling prophecy? Expectancy effects on postoperative pain and patient-controlled analgesia use among adolescent surgical patients. *Journal of pediatric psychology*, 30(2), 187-196.
- Lyby, P. S., Forsberg, J. T., Asli, O., & Flaten, M. A. (2012). Induced fear reduces the effectiveness of

- a placebo intervention on pain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pain*, 153(5), 1114-1121. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.042
- Magerl, W., & Treede, R.-D. (2017). Physiologie und Nozizeption und Schmerz. In B. Körner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie* (Vol. 8.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Mangels, M., Schwarz, S., Worringer, U., Holme, M., & Rief, W. (2009). Evaluation of a behavioral-medical inpatient rehabilitation treatment including booster sessions: a randomized controlled study. *The Clinical journal of pain*, 25(5), 356-364.
- Martin, A., Härter, M., Henningsen, P., Hiller, W., Kröner-Herwig, B., & Rief, W. (2013). *Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie somatoformer Störungen und assoziierter Syndrome* (Vol. 4): Hogrefe Verlag.
- McAnally, H. B. (2018). Best Practices Education, Part I: Pain Physiology, Psychology, and Alternatives to Opioids *Opioid Dependence* (pp. 121-148): Springer.
- McCracken, L. M., & Gross, R. T. (1998). The role of pain-related anxiety reduction in the outcome of multidisciplinary treatment for chronic low back pain: Preliminary results. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 8(3), 179-189.
- Meissner, K. (2009). Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res*, 66(5), 391-398. doi: S0022-3999(08)00424-8 [pii]10.1016/j.jpsychores.2008.09.004
- Meissner, K., Bingel, U., Colloca, L., Wager, T. D., Watson, A., & Flaten, M. A. (2011). The placebo effect: advances from different methodological approaches. *Journal of Neuroscience*, 31(45), 16117-16124.
- Mense, S. S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Der Schmerz*, 18(3), 225-237.
- Miller, F. G., & Kaptchuk, T. J. (2008). The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med*, 101(5), 222-225. doi: 101/5/222 [pii]10.1258/jrsm.2008.070466
- Mitsikostas, D., Chalarakis, N., Mantonakis, L., Delicha, E. M., & Sfikakis, P. (2012). Nocebo in fibromyalgia: Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *European Journal of Neurology*, 19(5), 672-680.
- Mitsikostas, D. D., Mantonakis, L. I., & Chalarakis, N. G. (2011). Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia*. doi: 0333102410391485 [pii]10.1177/0333102410391485

- Mondaini, N., Gontero, P., Giubilei, G., Lombardi, G., Cai, T., Gavazzi, A., & Bartoletti, R. (2007). Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*, 4(6), 1708-1712. doi: JSM563 [pii]10.1111/j.1743-6109.2007.00563.x
- Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72(1-2), 107-113.
- Mühlbauer, V., & Mühlhauser, I. (2015). Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals. *BMC Health Services Research*, 15(1), 1-9.
- Müller, M., Kamping, S., Benrath, J., Skowronek, H., Schmitz, J., Klinger, R., & Flor, H. (2016). Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 20(9), 1530–1541. doi: 10.1002/ejp.877
- Nakamura, Y., Donaldson, G. W., Kuhn, R., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Chapman, C. R. (2012). Investigating dose-dependent effects of placebo analgesia: a psychophysiological approach. *Pain*, 153(1), 227-237.
- Nathan, D. E., Ludman, T. M., & Colloca, L. (2017). Anticipation and Placebo Analgesia *Neuroimaging of Pain* (pp. 153-170): Springer.
- Nestoriuc, Y., Orav, E. J., Liang, M. H., Horne, R., & Barsky, A. J. (2010). Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62(6), 791-799. doi: 10.1002/acr.20160
- Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A., Hadji, P., Albert, U.-S., & Rief, W. (2016). Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Annals of Oncology*, 27(10), 1909-1915.
- Pain, I. P. S. o. t. I. A. f. t. S. o. (2011). Declaration of Montreal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 25(1), 29-31.
- Papadopoulos, D., & Mitsikostas, D. D. (2012). A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *Journal of neurology*, 259(3), 436-447.
- Petersen, G. L., Finnerup, N. B., Colloca, L., Amanzio, M., Price, D. D., Jensen, T. S., & Vase, L. (2014). The magnitude of nocebo effects in pain: a meta-analysis. *PAIN®*, 155(8), 1426-1434.

- Petrovic, P. (2008). Placebo analgesia and nocebo hyperalgesia--two sides of the same coin? *Pain*, *136*(1-2), 5-6. doi: S0304-3959(08)00135-8 [pii]10.1016/j.pain.2008.03.004
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*, *295*(5560), 1737-1740. doi: 10.1126/science.10671761067176 [pii]
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *30*(5), 263-288.
- Piedimonte, A., Guerra, G., Vighetti, S., & Carlino, E. (2017). Measuring expectation of pain: Contingent negative variation in placebo and nocebo effects. *European Journal of Pain*, *21*(5), 874-885. doi: 10.1002/ejp.990
- Pincus, T., Burton, A. K., Vogel, S., & Field, A. P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, *27*(5), E109-E120.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P. M., Rawlins, J. N. P., & Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *Journal of Neuroscience*, *21*(24), 9896-9903.
- Pöhlmann, K., Tonhauser, T., Joraschky, P., & Arnold, B. (2009). Die Multimodale Schmerztherapie Dachau (MSD). *Der Schmerz*, *23*(1), 40.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, *93*(1), 77-84. doi: S0304395901002962 [pii]
- Pollo, A., & Benedetti, F. (2008). Placebo response: relevance to the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*, *34*(2), 331-349. doi: S0889-857X(08)00027-6 [pii]10.1016/j.rdc.2008.04.002
- Pollo, A., Carlino, E., & Benedetti, F. (2008). The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue. *Eur J Neurosci*, *28*(2), 379-388. doi: EJN6344 [pii]10.1111/j.1460-9568.2008.06344.x
- 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 Parkinsonian patients. *Neuroreport*, *13*(11), 1383-1386.
- Price, D. D., & Fields, H. L. (Eds.). (1997). *The contribution of desire and expectation to placebo*

- analgesia: Implications for new research strategies*. Cambridge: MA: Harvard University Press.
- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*, *59*, 565-590. doi: 10.1146/annurev.psych.59.113006.095941
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, *17*(1), 45-56.
- 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*(2), 147-156. doi: S0304395999000810 [pii]
- Raab, G., Unger, A., & Unger, F. (2010). Die Theorie kognitiver Dissonanz *Marktpsychologie: Grundlagen und Anwendung* (pp. 42-64). Wiesbaden: Gabler.
- Reicherts, P., Gerdes, A. B. M., Pauli, P., & Wieser, M. J. (2016). Psychological Placebo and Nocebo Effects on Pain Rely on Expectation and Previous Experience. *The Journal of Pain*, *17*(2), 203-214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.010>
- Rief, W., Hofmann, S. G., & Nestoriuc, Y. (2008). The Power of Expectation - Understanding the Placebo and Nocebo Phenomenon. *Social and Personality Psychology Compass*, *2*. doi: 10.1111
- Rief, W., Shedden-Mora, M. C., Laferton, J. A. C., Auer, C., Petrie, K. J., Salzmann, S., Schedlowski, M., & Moosdorf, R. (2017). Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. [journal article]. *BMC Medicine*, *15*(1), 4. doi: 10.1186/s12916-016-0767-3
- Rief, W., Treede, R.-D., Schweiger, U., Henningsen, P., Rüdell, H., & Nilges, P. (2009). Neue Schmerzdiagnose in der deutschen ICD-10-Version. *Der Nervenarzt*, *80*(3), 340.
- Riether, C., Doenlen, R., Pacheco-Lopez, G., Niemi, M. B., Engler, A., Engler, H., & Schedlowski, M. (2008). Behavioural conditioning of immune functions: how the central nervous system controls peripheral immune responses by evoking associative learning processes. *Rev Neurosci*, *19*(1), 1-17.
- Rodriguez-Raecke, R., Doganci, B., Breimhorst, M., Stankewitz, A., Büchel, C., Birklein, F., & May, A. (2010). Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation. *Journal of Neuroscience*, *30*(34), 11363-11368.

- Rossettini, G., Carlino, E., & Testa, M. (2018). Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *19*(1), 27.
- Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W., & Bingel, U. (2015). Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev.*, *67*. doi: 10.1124/pr.114.009423
- Schedlowski, M., & Pacheco-Lopez, G. (2009). The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain Behav Immun.* doi: S0889-1591(09)00394-8 [pii]10.1016/j.bbi.2009.08.007
- Schedlowski, M., & Pacheco-López, G. (2010). The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain, behavior, and immunity*, *24*(2), 176-185.
- Schmitz, J., Kamping, S., Wiegatz, J., Müller, M., Stork, J., Colloca, L., Flor, H., & Klinger, R. (2017). Impact of patient information leaflets on pain medication intake behavior: a pilot study. *Pain Reports*, *2*(6), e620. doi: 10.1097/pr9.0000000000000620
- Schmitz, J., Müller, M., Flor, H., & Klinger, R. (submitted). Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain. *PAIN*.
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, *55*(2), 325-336. doi: S0896-6273(07)00462-X [pii]10.1016/j.neuron.2007.06.028
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(2), 220-231. doi: 65/2/220 [pii]10.1001/archgenpsychiatry.2007.34
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. (pp. 207-246).
- Siegel, S. (1989). Pharmacological conditioning and drug effects. In A. J. Goudie & M. Emmett-Oglesby (Eds.), *Psychoactive Drugs* (pp. 115-180).
- Sinke, C., Schmidt, K., Forkmann, K., & Bingel, U. (2017). Expectation influences the interruptive function of pain: behavioural and neural findings. *European Journal of Pain*, *21*(2), 343-356.
- Staats, P., Hekmat, H., & Staats, A. (1998). Suggestion/placebo effects on pain: negative as well as positive. *J Pain Symptom Manage*, *15*(4), 235-243. doi: S0885392497003631 [pii]
- Staats, P. S., Hekmat, H., & Staats, A. W. (2006). The psychological behaviorism theory of pain and the placebo: its principles and results of research application *Pain and Depression* (Vol. 25,

- pp. 28-40): Karger Publishers.
- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull*, *130*(2), 324-340. doi: 10.1037/0033-2909.130.2.3242004-11156-007 [pii]
- Storm, H. (2008). Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, *21*(6), 796-804.
- Taenzer, P., Melzack, R., & Jeans, M. E. (1986). Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain*, *24*(3), 331-342.
- Tiemann, L., May, E. S., Postorino, M., Schulz, E., Nickel, M. M., Bingel, U., & Ploner, M. (2015). Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain*, *156*(2), 289-296.
- Totman, R. G. (1974). *Cognitive Dissonance and the Placebo Response*. University of London.
- Totman, R. G. (1976). Cognitive dissonance in the placebo treatment of insomnia -- a pilot experiment. *Br J Med Psychol*, *49*(4), 393-400.
- Totman, R. G. (1979). *Social causes of illness* (Vol. 2nd ed.). London: Souvenir Press.
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med*, *16*(11), 1277-1283. doi: nm.2229 [pii]10.1038/nm.2229
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, *55*(3), 377-391.
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., Vlaeyen, J. W. S., & Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, *156*(6), 1003-1007. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology*, *70*(3), 678.
- Turner, J., Deyo, R., Loeser, J., Von Korff, M., & Fordyce, W. (1994). The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*, *271*(20), 1609-1614
- van Laarhoven, A. I., Vogelaar, M. L., Wilder-Smith, O. H., van Riel, P. L., van de Kerkhof, P. C., Kraaijmaat, F. W., & Evers, A. W. (2011). Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain*. doi: S0304-3959(11)00081-9

- [pii]10.1016/j.pain.2011.01.043
- Varelmann, D., Pancaro, C., Cappiello, E. C., & Camann, W. R. (2009). Nocebo-Induced Hyperalgesia During Local Anesthetic Injection. *Anesth Analg*. doi: ANE.0b013e3181cc5727 [pii]10.1213/ANE.0b013e3181cc5727
- Vase, L., Petersen, G. L., Riley, J. L., 3rd, & Price, D. D. (2009). Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*, *145*(1-2), 36-44. doi: S0304-3959(09)00216-4 [pii]10.1016/j.pain.2009.04.008
- Vase, L., Riley, J. L., 3rd, & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, *99*(3), 443-452. doi: S0304395902002051 [pii]
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, *105*(1-2), 17-25. doi: S0304395903000733 [pii]
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, *115*(3), 338-347. doi: S0304-3959(05)00124-7 [pii]10.1016/j.pain.2005.03.014
- Vase, L., Vollert, J., Finnerup, N. B., Miao, X., Atkinson, G., Marshall, S., Nemeth, R., Lange, B., Liss, C., & Price, D. D. (2015). Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain*, *156*(9), 1795-1802.
- Vits, S., Cesko, E., Enck, P., Hillen, U., Schadendorf, D., & Schedlowski, M. (2011). Behavioural conditioning as the mediator of placebo responses in the immune system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *366*(1572), 1799-1807. doi: 10.1098/rstb.2010.0392
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*, *6*(7), 533-544. doi: nrn1704 [pii]10.1038/nrn1704
- Vögtle, E., Barke, A., & Kröner-Herwig, B. (2013). Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *PAIN®*, *154*(8), 1427-1433.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1985). Conditioned placebo responses. *J Pers Soc Psychol*, *48*(1), 47-53.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1989). Conditioned response models of placebo

- phenomena: further support. *Pain*, *38*(1), 109-116. doi: 0304-3959(89)90080-8 [pii]
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, *43*(1), 121-128. doi: 0304-3959(90)90057-K [pii]
- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(7), 403.
- Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J. K. (2007). Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(26), 11056-11061. doi: 0702413104 [pii]10.1073/pnas.0702413104
- Wechsler, M. E., Kelley, J. M., Boyd, I. O., Dutile, S., Marigowda, G., Kirsch, I., Israel, E., & Kaptchuk, T. J. (2011). Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *New England Journal of Medicine*, *365*(2), 119-126.
- Weddigen, J. (2013). *Der analgetische Placeboeffekt: Auswirkung auf Schmerzverhalten bei chronischen Rückenschmerzpatienten*. B.Sc., Universität Hamburg, Hamburg.
- Wells, R. E., & Kaptchuk, T. J. (2012). To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: The problem of the nocebo effect for informed consent. *The American Journal of Bioethics*, *12*(3), 22-29.
- Wendt, L., Albring, A., Benson, S., Engler, H., Engler, A., Hinney, A., Rief, W., Witzke, O., & Schedlowski, M. (2014). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with somatosensory amplification and nocebo responses. *PLoS One*, *9*(9), e107665.
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect predictions from the model. *Biofeedback Self Regul*, *5*(1), 5-18.
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*, *354*(6312), 584-587.
- Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*, *47*(3), 987-994.
- World Health Organization (1996). *Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2 ed.)*. Geneva: World Health Organization.
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., & Hemli, J. A. (1996). Multiple session experimental pain measurement. *Pain*, *67*(2-3), 327-333.
- Younger, J., Gandhi, V., Hubbard, E., & Mackey, S. (2012). Development of the Stanford Expectations

- of Treatment Scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clinical Trials*, 9(6), 767-776.
- Zanna, M. P., & Cooper, J. (1974). Dissonance and the pill: an attribution approach to studying the arousal properties of dissonance. *Journal of personality and social psychology*, 29(5), 703.
- Zimbardo, P. G., Cohen, A. R., Weisenberg, M., Dworkin, L., & Firestone, I. (1966). Control of Pain Motivation by Cognitive Dissonance. *Science*, 151(3707), 217-219. doi: 10.1126/science.151.3707.217
- Zimmermann, M. (1996). Physiologie von Nozizeption und Schmerz *Psychologische Schmerztherapie* (pp. 59-104): Springer.
- Zis, P., Shafiq, F., & Mitsikostas, D.-D. (2017). Nocebo effect in refractory partial epilepsy during pre-surgical monitoring: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 45, 95-99.
- Zubieta, J.-K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., & Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299(5610), 1240-1243.
- 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 mu-opioid receptors. *J Neurosci*, 25(34), 7754-7762. doi: 25/34/7754 [pii]10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005

9. Appendix

9.1. Studie I

Schmitz, J., Kamping, S., Wiegratz, J., Müller, M., Stork, J., Colloca, L., Flor, H., Klinger, R. (2017) Impact of Patient Information Leaflets on Pain Medication Intake Behavior: A pilot study. *Pain Reports*. 2(6), e620. doi: 10.1097/pr9.0000000000000620

9.2. Studie II

Schmitz, J., Müller, M., Stork, J., Eichler, I., Zöllner, C., Flor, H. & Klinger, R (submitted). Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain. *Pain*

9.3. Studie III

Müller, M., Kamping, S., Benrath, J., Skowronek, H., Schmitz, J., Klinger, R., & Flor, H. (2016). Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 20(9), 1530–1541. doi: 10.1002/ejp.877

9.1. Studie I

Schmitz, J., Kamping, S., Wiegratz, J., Müller, M., Stork, J., Colloca, L., Flor, H., Klinger, R. (2017)
Impact of Patient Information Leaflets on Pain Medication Intake Behavior: A pilot study.
Pain Reports. 2(6), e620. doi: 10.1097/pr9.0000000000000620



Impact of patient information leaflets on pain medication intake behavior: a pilot study

Julia Schmitz^a, Sandra Kamping^a, Janine Wiegatz^a, Maike Müller^b, Jan Stork^a, Luana Colloca^c, Herta Flor^d, Regine Klinger^{a,*}

Abstract

Introduction: Patient information leaflets on pain medication primarily list side effects while positive effects and action mechanisms remain underrepresented. Nocebo research has shown that negative instructions can lower analgesic effects.

Objectives: Research on information leaflets and their influence on mood, memory of side effects, and intake behavior of healthy participants is needed.

Methods: To determine the ratio of positive to negative phrases, 18 information leaflets of common, over-the-market analgesics were examined of which 1 was selected. In a randomized, controlled study design, 18 healthy participants read this leaflet while 18 control group participants read a matched, neutral leaflet of an electrical device. Collected data concerned the recall of positive and negative contents, mood, anxiety, and the willingness to buy and take the drug.

Results: All examined leaflets listed significantly more side effects than positive effects ($t_{17} = 5.82, P < 0.01$). After reading the analgesic leaflet, participants showed a trend towards more negative mood ($F_{1,34} = 3.78, P = 0.06, \eta_p^2 = 0.1$), a lower intention to buy [$\chi^2(1, n = 36) = 12.5, P < 0.01$], a higher unwillingness to take the medication [$\chi^2(1, n = 36) = 7.2, P < 0.01$], and even a greater recall for side effects than positive effects ($t_{17} = 7.47, P < 0.01$).

Conclusion: Reading the patient information leaflets can increase fear and lower the intention to buy and the willingness to take a pain medication.

Keywords: Clinical application, Placebo, Nocebo, Expectancy, Patient information leaflet

1. Introduction

Package leaflets of pain medication commonly emphasize the negative (eg, side effects) instead of the positive effects (eg, analgesic modes of action and the expected reduction of pain). In Germany, every prescribed or over-the-counter analgesic has to come with a package leaflet. Little is known about how patient

information leaflets (PILs) may affect mood and the intention to use and take the drug. Evidence from placebo and nocebo research indicates that the information on the medication influences expectations and ultimately changes the reaction to the drug.^{7,9,23,25,29} Bingel et al.¹¹ showed that the effectiveness of the pain medication decreased once the patients were told that their pain relief was expected to be low. Other studies have revealed that negative and anxiety-inducing information can foster the occurrence of side effects^{18,28,39} and, in the case of analgesics, can increase pain.¹¹

One underlying mechanism for this negative influence of information (nocebo effect) could be a selective attention towards new and personally unpleasant sensations³⁶ that may be falsely attributed to the medication.⁶ Colloca et al. showed that a non-painful tactile stimulation was considered painful when introduced by negative verbal anticipations of pain.²¹ Therefore, negative verbal instructions can provoke a nocebo effect. Conversely, positive instructions can lead to greater pain tolerance. When participants were told that treating their hand with ice water would raise their blood circulation and cell renewal levels, they could keep their hand in ice water longer than the control group (CG).⁴⁸

Negative verbal suggestion may also lead to anxiety or fear. While Colloca and Benedetti have described the neurobiological mechanism of how anxiety can turn into pain,¹⁷ Flaten et al.^{27,40} concentrated on subjective ratings of pain, showing that fear and negative emotions can increase pain perception. According to the commonly cited fear-avoidance model of pain,^{3,22,38,51}

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

^a Department of Anesthesiology, Section Pain Medicine and Pain Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ^b Department of Anesthesiology, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany, ^c University of Maryland School of Nursing, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA, ^d Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

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

Copyright © 2017 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of The International Association for the Study of Pain. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PR9 0 (2017) e620

<http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000620>

a person who (negatively) believes that physical movement increases pain will ultimately move less and experience more pain. Consequently, when patients are afraid of side effects, they can either avoid taking the drug or develop a negative attitude towards the drug and expect a negative outcome. This negative belief can decrease the drug's effectiveness.

Our study aimed at investigating (1) how many positive or negative effects are presented in the package leaflets of commercially available analgesics; (2) how a package information leaflet (which contains more side effects than positive effects) influences mood, memory of side effects, and intake behavior of healthy participants occasionally suffering from pain. We compared the experimental group (PIL) with a CG that read a neutral leaflet of an electrical device. We expected the readers of the PIL to experience an increase in fear and a decrease in mood and an unwillingness to use the described treatment compared to the CG reading the neutral leaflet.

2. Methods

All patients gave their written informed consent. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. It was part of a research grant (DFG RK KI 1350/3-1). The study consisted of 2 phases: part 1 analyzing the package leaflets and part 2 testing the impact of PILs on medication intake behaviors.

2.1. Part 1: analysis of the package leaflets

In this part of the study, the package leaflets of 18 analgesics (6 opioids, and 12 non-opioids) were examined. The basis for selecting the analgesics was the globally established 3-Step plan of the WHO (World Health Organization)¹ in treatment of chronic pain. The WHO recommends nonopioid to strong opioids medication. We compared this recommendation with the national S3-guidelines of the German chapter of the International Association for the Study of Pain (IASP; German Chapter: Deutsche Schmerzgesellschaft, German Pain Association) and the Association of the Scientific Medical Societies (AWMF in Germany) "Long-term use of opioids for the treatment of non-tumor-related pain" (LONTS).⁴ Subsequently, we compared these recommendations of the WHO and LONTS with the drug report of prescribed and taken medications of a leading health insurance that insures more than 8.3 Million people (in Germany).⁵ We chose those analgesics that overlapped the most.

The words on the package inserts were counted with regard to their positive connotations (effects of the medication, mode of action of the medication, and positive information on the therapeutic effect of the medication) and negative connotations (side effects). Examples of positive phrasings were "clinical efficacy and the entailed pain relief is highly important," "clinical studies have verified that this medication effectively reduces pain," "it will help you to relieve your pain," and a negative phrasing was, for instance "nausea" or "obstipation."

2.1.1. Statistical analysis

For part 1, we compared the proportion of negative and positive side effects using independent *t* test.

2.2. Method

2.2.1. Part 1: selection of the package leaflets

In the first part of this study, the positive effects and the side effects of the individual package information leaflets were counted and compared. We compared positive and negative

information provided in the leaflets of Diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug taken or applied to reduce inflammation and as an analgesic reducing pain in certain conditions.

The distribution of negative and positive word content taken from the respective package leaflets is presented in **Figure 1**.

An overall ratio of positive to negative phrasings was then attained for all 18 package inserts. A word count of those describing positive and negative effects in total showed a mean of $M = 52.78$ ($SD = 18.67$). Based on this number the side effects averaged out at $M = 49.28$ ($SD = 34.24$; 93.3%) and the effects at $M = 3.5$ ($SD = 2.01$; 6.7%). There was a significant difference between the number of negative (side effects) compared to positive effects ($t_{17} = 5.82$, $P < 0.01$) with a ratio of 5:1 of negative vs positive aspects. Diclophenac was the prescription drug with the highest rate of negative phrasings and was therefore selected for the second part of the study.

2.3. Part 2: impact of patient information leaflets on medication intake behavior

2.3.1. Study population

The study was conducted at the University of Hamburg, in the facilities of the Outpatient Clinic for Behavior Therapy, Department of Psychology. Thirty-six healthy subjects participated in the second part of the study. Eighteen were randomly assigned by drawing lots to the experimental group (PIL group), and 18 participants were assigned to the CG. The groups matched for sex ($F_{1,35} = 1.06$, $P = 0.31$). The groups did not differ significantly in age ($F_{1,35} = 3.62$, $P = 0.07$) and the sample comprised 36.1% male subjects. Participants with chronic diseases were excluded from the study. To be included, participants had to have taken pain medication at least once and had to have suffered from back pain at least once in their lifetime. The 2 groups were not significantly different in frequency of medication intake [χ^2 (2, $n = 36$) = 2.61, $P = 0.27$], or whether or not they usually read the leaflet [χ^2 (1, $n = 36$) = 1.18, $P = 0.28$]. Demographic data are listed in **Table 1**.

2.3.2. Study design

The participants were told that they would take part in a clinical study, which investigated their ability to imagine a situation in which they were experiencing pain. They were informed about the study in accordance with ethical guidelines. First, the participants completed a questionnaire on their mood, general anxiety levels, and their purchase and intake behavior of pain medication (eg, the frequency with which analgesics were taken and the package leaflet read). All participants were then asked to imagine that they were suffering from severe back pain and were going to a pharmacy to buy the compound diclofenac that was recommended to them by the pharmacist. The experimental group was instructed to read the package leaflet. The CG received a user manual of a vacuum cleaner, of which the first 7 pages were used to match the manual with the length of the package leaflet. The small font size of the package insert was also applied to the vacuum manual. All participants were instructed to carefully read the text as they would be asked questions on the content afterwards. Subsequently, they were asked to imagine that they were standing in the pharmacy again in which they would be receiving and taking the medication. Questions on their willingness to buy and take the medication were asked after reading the respective informational content. The participants of the experimental group were instructed to take 5 minutes to write down any effects or side effects that they remembered from the

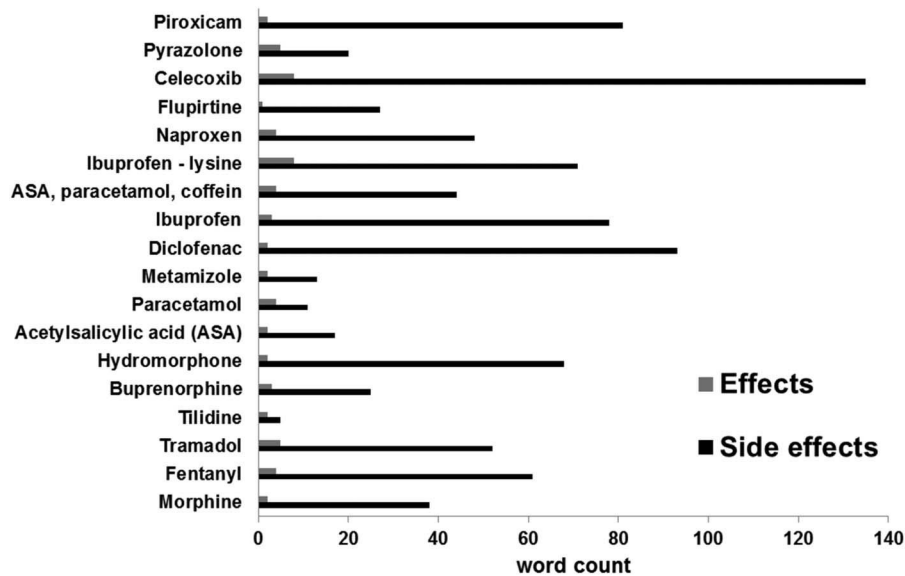


Figure 1. Number of words depicting side effects or effects of 18 package information leaflets of common analgesics.

text. They were also asked how well they were able to imagine the situation and the back pain on a scale from 0 (could not imagine it at all) to 10 (could imagine it very well).

2.3.3. Psychological measurements

To assess mood, we chose the valence scale of the Self Assessment Manikin (SAM),¹² as it has good statistical values (affective ratings were very reliable (valence, $r = 0.99$; arousal, $r = 0.93$).³⁷ Retest reliabilities were highly similar for both affective dimensions (valence, $r = 0.99$; arousal, $r = 0.97^{30}$). Previous experiments have shown that this method provides a simple and efficient way to evaluate emotions.^{31,42} Self Assessment Manikin uses pictorial descriptions of positive or negative valence of emotional materials. SAM is used to assess current mood and is transformed to a scale from 1 (bad mood) to 9 (very good mood). Anxiety levels were assessed on a numerical rating scale with the

endpoints “no fear to strong fear,” which were transformed into a scale from 0 to 10. Willingness to buy and take the drug was assessed on a 2-tiered scale (yes/no). Participants who had read the package leaflets were asked to spontaneously write down every positive effect and side effect that they could remember. The participants were given 5 minutes for this task. The abilities to imagine the described back pain, and the overall situation were assessed by manipulation checks each ranging on a scale from 0 (weak imagination) to 10 (strong imagination).

2.3.4. Statistical analysis

For part 2, descriptive statistics were attained for sample size, frequencies, mean values, and standard deviations (SDs). The analysis of the dependent variables (mood and anxiety) was conducted using the generalized linear modeling with repeated measure analyses of variance (ANOVAs) containing the within-subject factor “time” (pre-post reading PIL) and the between-subject factor (experimental and control group). For the main hypothesis, we used the χ^2 test, t test and the single-factor ANOVA. Parametric statistics are fairly robust to minor violations of normality. The data were analyzed using IBM SPSS 22.0 and $P < 0.05$ was set as significance level.

Table 1

Demographic data of the study population (mean [M], SD, percent [%] and numbers [n]).

	Package leaflet group PIL, n = 18		Control group CG, n = 18	
	%	N	%	n
Age				
M		27.06		31.5
SD		3.918		9.102
Sex				
Male	27.8	5	44.4	8
Female	72.2	13	55.6	10
Occupation				
Student	61.1	11	27.8	5
Employed	38.9	7	72.2	13
Frequency of analgesic intake				
Rarely	61.1	11	83.3	15
Occasionally	33.3	6	11.1	2
Frequently	5.6	1	5.6	1
Usually reading the package leaflets				
Yes	38.9	7	22.2	4
No	61.1	11	77.8	14

3. Results

3.1. Part 2: primary outcome measures

3.1.1. Mood ratings

At the beginning of the experiment, mood levels did not differ significantly between both groups (PIL: $M = 6.28$; $SD = 1.80$; CG: $M = 5.61$; $SD = 1.51$; $F_{1,34} = 1.42$, $P = 0.24$). After intervention repeated measurement ANOVA revealed a borderline significant effect of the factors GROUP \times TIME (PIL: $M = 5.11$; $SD = 1.2$; CG: $M = 5.44$; $SD = 1.5$; $F_{1,34} = 3.78$, $P = 0.06$, $\eta_p^2 = 0.1$).

3.1.2. Anxiety ratings

Prior to the intervention, anxiety levels did not differ significantly between both groups (PIL: $M = 1.61$; $SD = 1.50$; CG: $M = 1.72$; $SD = 2.11$; $F_{1,34} = 0.03$, $P = 0.86$). After the intervention,

repeated measurement ANOVA revealed a marginal not significant effect of the factors GROUP \times TIME (PIL: $M = 2.78$; $SD = 2.2$; CG: $M = 1.83$; $SD = 1.9$; $F_{1,34} = 3.09$, $P = 0.09$, $\eta_p^2 = 0.08$).

3.1.3. Willingness to buy and take the analgesics

In the PIL group, 61.1% of the participants stated that they do not want to buy the drug or request another medication. In the CG, 5.6% did not want to buy the drug, or requested another. 38.9% of the PIL group wanted to buy the drug, in contrast to 94.4% in the CG. This group difference was significant [$\chi^2(1, n = 36) = 12.5$, $P < 0.01$].

The variable "intake behavior" also differed between groups. Following the intervention, 77.8% of the PIL group and 33.4% of the CG would not take the medication. Merely 22.2% of the PIL group stated that they would take the medication, whereas 66.7% of the CG said that they would take it without further concerns [$\chi^2(1, n = 36) = 7.2$, $P < 0.01$].

3.1.4. Memory task in the patient information leaflets group

After reading the leaflet, participants were asked to remember all the effects and side effects mentioned in the leaflet. The participants recalled in total 9.45 words (out of 31 words in the leaflet). They remembered significantly more side effects (82.1%) than positive effects (17.9%) of the drug. On average, the participants listed 1.56 ($SD = 1.15$) positive effects of the drugs (out of a total of 8 mentioned in the leaflet, eg, 19.50%) and 7.89 ($SD = 4.48$) side effects (out of 23 mentioned, eg, 34.30%) [$t(17) = 7.47$, $P < 0.01$], see **Table 2**.

3.1.5. Manipulation check

The PIL group exhibited no difficulties in imagining having back pain ($M = 6.06$; $SD = 2.20$) and imagining the overall situation ($M = 6.28$, $SD = 2.59$). The same was true for the CG ($M = 6.50$; $SD = 2.09$ and $M = 7.33$, $SD = 2.45$). Both groups did not differ significantly in their capacities in imagining back pain ($F_{1,35} = 0.38$, $P = 0.54$) and the overall situation ($F_{1,35} = 1.5$, $P = 0.23$).

4. Discussion

This pilot study with healthy participants examined the impact of reading a PIL after participants imagined being in pain and taking an analgesic drug compared to a CG that imagined reading a neutral user manual. We found that package leaflets contained far more negative than positive informational content. Our results showed a tendency towards mood deterioration and an increase in anxiety levels in the group reading such a PIL, albeit slightly missing significance levels. However, after reading the PIL, the participants did state a decreased willingness to buy and to take the described pain medication.

In what way negative information influences medical effects, especially in analgesics, is of utmost interest. Negative

expectancies of an analgesic can reduce its efficacy (nocebo effect).^{9,36,45} Patient information leaflets are an important medium to communicate and influence information concerning analgesics, thereby shaping the expectancies and ultimately the effectiveness of the treatment. Bingel et al.¹¹ showed that expectancies that were shaped via positive or negative instructions either increased or decreased the effectiveness of remifentanyl accordingly. According to Colloca et al,¹⁸ every analgesic comprises both a pharmacological and a psychological (placebo) component. This placebo component can be influenced by using positive instructions to induce positive expectations or negative and no instructions to induce negative expectations. The latter could decrease medication effectiveness.^{8–10}

Psychological theories that can explain how expectancies transfer into pain are lacking. Turner⁵⁰ proposed anxiety as 1 linking mechanism. The reduction of anticipatory anxiety has also been discussed as a component or cause of the placebo effectiveness.⁵² Expecting pain relief can ameliorate symptoms, because patients may consider the pain problem more controllable. They also may be more likely to notice small improvements, to disregard negative events, and to interpret ambiguous stimuli favorably,⁴⁴ resulting in beneficial behavioral changes, eg, stopping avoidance behavior because of fear of pain. Negative drug information has been shown to increase anxiety and pain intensity levels.^{19,24,33,53} This analgesic nocebo led patients to notice even small negative changes in pain, to disregard positive events, and to interpret ambiguous stimuli negatively, resulting in obstructive behavioral changes, eg, anxiety and avoidance behavior by refusing to take the medication. According to our results, only 20% who read the package insert would take the drug. Overrepresenting the side effects in PIL fosters negative emotions (eg, anxious mood after reading the leaflet) resulting in a reduction of the analgesic effect of the drug by causing participants to selectively attend to the negative effects.¹⁶ Fittingly, Colloca and Benedetti¹⁷ have shown that when subjects hold the negative belief that their pain will increase, anticipatory anxiety about the forthcoming pain increases, as well. This triggers the activation of cholecystokinin that, in turn, facilitates pain transmission.¹⁷

For a complete picture, it is of note that the evidence for the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is low to very small in chronic back pain.²⁶ In low back pain, general systemic medications like opioids and benzodiazepines only have a small and short-term effect on pain.¹⁵ Especially with regard to the intake of opioids, more than a third of patients is unable to tolerate the side effects and >80% of patients experience adverse events.^{14,41} In this context, it is perhaps unsurprising, given limited data of efficacy (particularly for opioids) and the considerable evidence for intolerable side effects, that information leaflets contain more negative to positive information.

Against this backdrop of both pharmacologically and psychologically caused adverse effects, it is even more important to communicate the effects of the medication in a positive

Table 2

Total word count in the Diclophenac package leaflet, word count of the side effects, word count of the effects, and the remembered words in total, of the side effects and of the effects (mean [M], SD and percent [%]).

	Word count in Package leaflet, M (SD)	Percent, %	Remembered words, M (SD)	Percent, %
Total	31	100	9.45 (3)	100
Side effects	23	74.2	7.89 (4.5)	82.1
Effects	8	25.8	1.56 (1.5)	17.9

patient–clinician setting³⁵ to tailor the information individually and not to leave patients alone with their PILs.¹³ There are 2 basic models to guide health care providers in addressing medication intake. One is the shared decision-making model, in which a paradigm shifts away from the paternalistic patient–clinician relationship, leading to a more patient-centered care in which the patient is more empowered, informed, and autonomous. Research suggests that shared decision-making does influence the way patients consider treatment decisions and may have an impact on outcomes.^{46,49} Another model is the Medication Adherence Model that assumes that 2 types of nonadherence contribute to inconsistent medication intake: the intentional decision to neglect medications and the unintentional interruptions that cause medications not to be taken.³⁴ These models are important components in the treatment of patients, but they lack the aspect of self-medication.

The great importance of the PIL in clinical practice is also illustrated by a study conducted by a German statutory health insurance company examining 100 package leaflets of the most commonly prescribed medications.⁴³ The survey revealed that 65% of the participants rated the leaflets as the most important source of information regarding effects and side effects of a medication. At the same time, however, 1 of 3 consumers felt unsettled after reading the PIL and nearly a third of the respondents reported having stopped taking the drug or had not even begun taking the drug because of the PIL. Additionally, 42% of the consumers considered the PIL too long and 20% said it was incomprehensible. In addition, a quarter of the foreign terms had not been translated.

There are numerous findings showing that open administration of pain medication (and nonpain medication)²⁰ enhances the efficacy of treatments.^{2,47} Clinical implications have already been defined, providing advice on how to enhance placebo and avoid nocebo effects.³⁶ For instance, an integral part of open medication is to inform the patient thoroughly: educating the patient on the drugs' action, relativizing negative information, and highlighting positive information.³⁶ Putting the side effects into perspective can be used to further explore any preexisting experiences with drug treatments and could additionally lead to an instructed reevaluation of the negative experiences, thereby reducing the nocebo effect (exploration of analgesic-associated experiences and attitudes and reinforcement of positive and devaluation of negative experiences).³⁶ Interestingly, educating patients on the nocebo phenomena can be highly beneficial to treatment. A systematic review (4 studies, 400 participants) showed that educating patients with chronic pain by a pharmacist reduced the occurrence of unwanted effects.³²

The present study and previous insights from placebo and nocebo research should be used to modify the package information leaflets for pain medication. However, the most recent development has been moving in the opposite direction. In 2013, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices in Germany introduced a warning triangle on package inserts for drugs whose side effects have not been sufficiently studied. In addition to this warning sign, the leaflets contain even more fear-inducing and negative informational content than before. Patients are explicitly encouraged to report any side effects not described in the package inserts to their doctor, pharmacist, or to the drug administration listed in the package leaflets. Although careful and truthful delineations of side effects are crucial, such a description should be embedded into a context that emphasizes positive drug actions.

Some limitations need to be considered when interpreting the results of the present study. It is based on a small sample of healthy participants without a behavioral correlate. Instead,

hypothetical scenarios were used and it seems likely that both the use of intention rather than behavior and the use of hypothetical rather than actual scenarios reduce the validity of test results. Furthermore, the control pamphlet did not contain any emotionally relevant information; a different pamphlet (eg, containing more positive contents) might have provoked more conclusive data points.

Taken together, the results of the study suggest that package information leaflets of commonly used analgesics describe more negative than positive effects of the medication. There also was a trend showing that mood and anxiety levels were negatively influenced by reading these commercially available package leaflets. Most significantly, negative emotions resulted in patients being less willing to buy and take the drug. Clinical implications of this research should be to avoid 1-sided negative information via leaflets of analgesic medication, to explain the mechanisms of action without overemphasizing the side effects, and to balance out negative with positive details while complying with the legal and ethical obligation to inform the patient trustfully.³⁵ Further research is required to clarify how package information leaflets can be more patient-friendly to reduce anxiety and negative expectations and to enhance the positive expectations of the medication that they are holding in their hands.

Disclosures

The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgments

This study was conducted in the context of the DFG funded project: "Psychobiological action mechanisms of placebo and nocebo effects in the treatment of patients with chronic back pain" in the working group FOR 1328: "Expectation and conditioning as fundamental processes of the placebo and nocebo reaction: From neurobiology to clinical application" (FOR35 1328/1) to HF (FI 156/33-1) and RK (KI 1350/3-1). The funding agency had no influence on data collection or writing the manuscript. LC is funded by UMB. J. Schmitz, J. Wiegratz, S. Kamping, M. Müller, J. Schmitz, H. Flor & R. Klinger conception, J. Schmitz, J. Wiegratz, S. Kamping, M. Müller, J. Schmitz, H. Flor & R. Klinger design, J. Wiegratz acquisition of data, J. Schmitz, J. Wiegratz & R. Klinger data analysis, J. Schmitz, J. Wiegratz, S. Kamping, J. Schmitz, M. Müller, L. Colloca, H. Flor & R. Klinger interpretation of data. All authors are familiar with the content, take responsibility for the completeness and accuracy of the content, and have approved the final version of the manuscript.

Article history:

Received 16 October 2016

Received in revised form 7 July 2017

Accepted 20 July 2017

References

- [1] Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *PAIN* 2001;90:205–15.
- [2] Asmundson GJ, Norton PJ, Vlaeyen JW. Fear-avoidance models of chronic pain: an overview. Understanding and treating fear of pain. New York: Oxford University Press, 2004:3–24.
- [3] AWMF. LONTS; 2014. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003_L3_LONTS_2015-01.pdf. Accessed July 22, 2017.
- [4] BARMER. Arzneimittelreport. Germany: BARMER; 2012. Available at: <https://www.barmer.de/presse/infotehk/studien-und-reports/arzneimittelreports/arzneimittelreport-70026>. Accessed July 22, 2017.

- [5] Barsky A, Borus J. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 130:910–21.
- [6] Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof* 2002;25:369–86.
- [7] Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:33–60.
- [8] Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007; 147:260–71.
- [9] Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003;23: 4315–23.
- [10] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh RN, Lee MC, Ploner MM, Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Translational Med* 2011;3:70ra14.
- [11] Bradley MM, Lang PJ. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25: 49–59.
- [12] Butow P, Sharpe L. The impact of communication on adherence in pain management. *PAIN* 2013;154:S101–S7.
- [13] Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2 ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO), 1996.
- [14] Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an Update of the cochrane review. *Spine* 2014;39:556–63.
- [15] Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, Dana T, Kraegel P, Griffin J, Grusing S. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2017;166:480–92.
- [16] Colagiuri B, McGuinness K, Boakes RA, Butow PN. Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty. *J Psychopharmacol* 2012;26:1540–7.
- [17] Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:435–9.
- [18] Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012;307:567–8.
- [19] Colloca L, Grillon C. Understanding placebo and nocebo responses for pain management. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:7.
- [20] Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3:679–84.
- [21] Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *PAIN* 2008;136:211–8.
- [22] Crombez G, Eccleston C, Van Damme S, Vlaeyen JW, Karoly P. Fear-avoidance model of chronic pain: the next generation. *Clin J Pain* 2012; 28:475–83.
- [23] Elsenbruch S. How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain. *Handb Exp Pharmacol* 2014;225:97–119.
- [24] Elsenbruch S, Schmid J, Basler M, Cesko E, Schedlowski M, Benson S. How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain: an experimental pilot study in healthy women. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:914–e460.
- [25] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12:191–204 [10.1038/nrd3923].
- [26] Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD012087.
- [27] Flaten MA. Pain-related negative emotions and placebo analgesia. *Placebo Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Germany: Springer, 2014. p. 81–96.
- [28] Flaten MA, Aslaksen PM, Finset A, Simonsen T, Johansen O. Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *J Psychosom Res* 2006;61: 81–9.
- [29] Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med* 1999;61:250–5.
- [30] Greenwald MK, Cook EW, Lang PJ. Affective judgment and psychophysiological response: dimensional covariation in the evaluation of pictorial stimuli. *J Psychophysiol* 1989;3:51–64.
- [31] Grimm M, Kroschel K, editors. Evaluation of natural emotions using self assessment manikins. *IEEE Workshop on Automatic Speech Recognition and Understanding*. San Juan, Puerto Rico: IEEE, 2005. p. 2005.
- [32] Hadi MA, Alldred DP, Briggs M, Munyombwe T, Closs SJ. Effectiveness of pharmacist-led medication review in chronic pain management: systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2014;30:1006–14.
- [33] Horing B, Weimer K, Muth ER, Enck P. Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Front Psychol* 2014;5:10.
- [34] Johnson MJ. The Medication Adherence Model: a guide for assessing medication taking. *Res Theor Nurs Pract* 2002;16:179–92.
- [35] Klinger R, Blasini M, Schmitz J, Colloca L. Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. *Pain Rep* 2017;2:e586.
- [36] Klinger R, Flor H. Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment. *Handb Exp Pharmacol* 2014;225:217–35.
- [37] Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993;30:261–73.
- [38] Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007;30:77–94.
- [39] Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Is fear of pain related to placebo analgesia? *J Psychosom Res* 2010;68:369–77.
- [40] Lyby PS, Forsberg JT, Asli O, Flaten MA. Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN* 2012;153:1114–21.
- [41] Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G, Group fMS. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain—results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *PAIN* 2002;97:223–33.
- [42] Morris JD. Observations: SAM: the self-assessment Manikin; an efficient cross-cultural measurement of emotional response. *J Advertising Res* 1995;35:63–8.
- [43] Nink K, Schröder H. Zu Risiken und Nebenwirkungen: Lesen Sie die Packungsbeilage? Bonn, Germany: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2005.
- [44] Peck C, Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med* 1991;12:247–70.
- [45] Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565–90.
- [46] Ryan F, Cunningham S. Shared decision making in healthcare. *Fac Dental J* 2014;5:124–7.
- [47] Schiphorst Preuper HR, Geertzen JHB, van Wijhe M, Boonstra AM, Molmans BHW, Dijkstra PU, Reneman MF. Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT. *Eur Spine J* 2014;23:800–6.
- [48] Staats P, Hekmat H, Staats A. Suggestion/placebo effects on pain: negative as well as positive. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:235–43.
- [49] Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit M, Frosch D, Légaré F, Montori VM, Trevena L, Elwyn G. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012;344:e256.
- [50] Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994;271:1609–14.
- [51] Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *J Pain* 2012;153:1144–7.
- [52] Wall PD. Pain and the placebo response. *Ciba Found Symp* 1993;174: 187–211. discussion 2–6.
- [53] Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2:246–57.

9.2. Studie II

Schmitz, J., Müller, M., Stork, J., Eichler, I., Zöllner, C., Flor, H. & Klinger, R. (submitted).
Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical
study in patients with chronic back pain. *Pain*

PAIN

Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain
Article Type:	Research Paper
Keywords:	randomized controlled clinical trial; placebo analgesia; nocebo hyperalgesia; chronic back pain; sham opioid infusion; placebo effects; nocebo effects; treatment expectancy; placebo responses; nocebo responses; Classical Conditioning; expectancy theory; long-term placebo effect; long-term nocebo effect; Natural History.
Corresponding Author:	Regine Klinger, Ph.D. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Hamburg, Hamburg GERMANY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Julia Schmitz, Dipl. Psych.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Julia Schmitz, Dipl. Psych. Maike Müller, Dr. Iris Eichler, Dr. Jan Stork, Dr. Christian Zöllner, Prof. Dr. Herta Flor, Prof. Dr. Dr. Regine Klinger, PD Dr. phil.
Additional Information:	
Question	Response
Have you posted this manuscript on a preprint server (e.g., arXiv.org, BioXriv, PeerJ Preprints)?	No



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Martinistraße 52 | 20246 Hamburg
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Francis J. Keefe, PhD
Editor-in-Chief, PAIN
Pain Prevention and Treatment Research Program
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Duke University
Durham, NC, USA

Prof. Dr. med. Christian Zöllner
Klinikdirektor

Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Ärztlicher Leiter des Zentrums
und Klinikdirektor

**Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin**

Martinistraße 52
20246 Hamburg

a.goetz@uke.de
c.zoellner@uke.de

PD Dr. Regine Klinger
Psychotherapeutin (VT) u.
Schmerzpsychotherapeutin
Psychologische Leiterin des Bereiches
Schmerzmedizin u Schmerzpsychologie
Neues Klinikum O10, Raum 02.5.045.1
Telefon: +49 (0) 40 7410 - 53837
Fax: +49 (0) 40 7410 - 44963
r.klinger@uke.de

Manuscript Submission

Hamburg, 16.07.2018
Seite 1/2

Dear Professor Keefe,

on behalf of all the authors, we would like to submit the following clinical science research report:

Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain

for publication in the journal 'Pain'.

Authors:

Julia Schmitz, Maïke Müller, Jan Stork, Iris Eichler, Christian Zöllner, Herta Flor, Regine Klinger

In our study we examined the impact of a sham opioid infusion on the clinical and acute pain perception in chronic back pain patients. Our aim was to show, that conditioning, placebo as well as nocebo conditioning, can alter pain experience in different directions. Against our hypotheses, patients in the nocebo group developed a placebo effect just as the patients in the placebo group. Importantly, this result could be explained by the expectancies of the patient: patients' expectancies about the assumed opioid infusion predicted the clinical pain ratings and improved strongly patients' physical capacity.

This randomized controlled trial is one of the very few studies examining expectancies in placebo and nocebo responses in patients suffering from pain. We think that the presented approach is of general importance because it opens a wide range of boosting pain treatments and helps to reduce nocebo effects via psychological mechanisms. Although many clinicians may employ the placebo and nocebo effect in an intuitive manner, we propose to systematically exploit these effects as part of treatment for patients with pain to optimize their treatment outcomes.

We declare that we do not have any conflict of interest and that the work has not been submitted for publication and is not under consideration elsewhere.

We look forward to hearing from you and extend our best wishes for the holidays.

Sincerely yours,

Julia Schmitz & Regine Klinger



Names of competent potential reviewers:

Luana Colloca, MD, PhD, Professor

University of Maryland School of Nursing
 University of Maryland School of Medicine
 655 W. Lombard Street, Suite 729A
 Baltimore, MD 21201
 410-706-8244 (office)
colloca@son.umaryland.edu

Fabrizio Benedetti, MD, Professor

Physiology, Clinical Research and Neurotherapeutics
 "Improving Clinical Trials & Healthcare" Initiative
 UNIVERSITY OF TURIN MEDICAL SCHOOL, Neuroscience Dept.
 I-10125 Turin (Italy)
 PLATEAU ROSA LABORATORIES
 I-11021 Breuil-Cervinia (Italy), CH-3920 Zermatt (Switzerland)
fabrizio.benedetti@unito.it

Ulrike Bingel, MD, Professor

Lehrstuhl für klinische Neurowissenschaften
 Universität Duisburg-Essen
 Hufelandstrasse 55
 45147 Essen
ulrike.bingel@uk-essen.de

Lena Vase Toft, PhD, Professor

[Department of Psychology and Behavioural Sciences](#)
 Bartholins Allé 11
[building 1350](#), 316
 8000 Aarhus C
 Denmark
lenevase@psy.au.dk

Andrew L. Geers, PhD, Professor

Department of Psychology
 University of Toledo
 2801 West Bancroft St.
 Toledo, Ohio 43606-3390
andrew.geers@utoledo.edu

Abstract

This experimental study investigated placebo and nocebo effects in patients with chronic back pain. Seventy-three patients participated in a randomized clinical trial that tested the efficacy of a sham opioid infusion (NaCl) transfused via a large drain dressing compared to a control group (NH: natural history of chronic back pain). We shaped treatment expectancies by suggestion/instruction and conditioning. In the sham opioid infusion group 17 participants received a positive (placebo), 21 a negative (nocebo) conditioning manipulation (increase/decrease of experimental pain) and 21 received no conditioning. The NH group (n=14.) received neither instruction nor conditioning. Primary outcome measures were the patients' clinical back pain ratings (numerical rating scale 0-10). Moreover, self-rated functional capacity (0-100%), perceived impairment of ability to move and expectancies of pain changes were assessed. The results show that the pharmacologically inactive Infusion (NaCl), when presented as an effective treatment (sham "opioid" Infusion), induced placebo analgesia as evident in significantly lower ratings of the patients' back pain $F_{(2,28, 95,93)} = 46.88, p < .001$, increased functional capacity $F_{(2,39, 100,60)} = 13.31, p < .001$ and a decreased impairment of movability $F_{(2,29, 96,20)} = 12.57, p < .001$. Against our hypotheses, all infusion groups, even the nocebo conditioned group (nocebo plus sham "opioid" Infusion), developed positive treatment expectancies. Over all participants we found a significant positive correlation between treatment expectation and back pain relief ($r = .72, p < .01$). Patients' expectancies influence pain therapy. Results suggest that it may be clinically useful to explicitly shape and integrate treatment expectations into pain management.

Keywords: randomized controlled clinical trial; placebo analgesia; nocebo hyperalgesia; chronic back pain; sham opioid infusion; placebo effects; nocebo effects; treatment expectancy; placebo responses; nocebo responses; classical conditioning; expectancy theory; long-term placebo effect; long-term nocebo effect; Natural History.

Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled clinical study in patients with chronic back pain

Authors:

Schmitz, Julia ¹⁾, Müller, Maike ³⁾, Stork, Jan ¹⁾, Eichler, Iris ¹⁾, Zöllner, Christian ¹⁾, Flor, Herta ²⁾
& Klinger, Regine ¹⁾

¹⁾ Department of Anesthesiology, Section Pain Medicine and Pain Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²⁾ Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

³⁾ Department of Anesthesiology, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany

Corresponding author:

Regine Klinger, PhD PD

University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Anesthesiology, Section Pain Medicine and Pain Psychology, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

Phone: +49 (0) 40 7410 52837, Fax: +49 (0) 40 7410 44963

Email: r.klinger@uke.de

Author contribution

JSch, MM, HF & RK conception, JSch, MM, HF & RK design, JSch, JSt, IE acquisition of data, JSch, & RK data analysis, JSch, MM, JSt, IE, CZ, HF & RK interpretation of data. All authors are familiar with the content, take responsibility for the completeness and accuracy of the content, and have approved the final version of the manuscript.

Pages: 27; Tables: 5; Figure: 3

1
2
3 **Modulating pain and expectancies via a sham opioid infusion: a randomized controlled**
4
5 **clinical study in patients with chronic back pain**
6
7

8
9
10 **Authors:**

11
12 Schmitz, Julia ¹⁾, Müller, Maike ³⁾, Stork, Jan ¹⁾, Eichler, Iris ¹⁾, Zöllner, Christian ¹⁾, Flor, Herta ²⁾
13
14 & Klinger, Regine ¹⁾
15

16
17
18
19 ¹⁾ Department of Anesthesiology, Section Pain Medicine and Pain Psychology, University
20
21 Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

22
23 ²⁾ Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute of Mental Health,
24
25 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

26
27 ³⁾ Department of Anesthesiology, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany
28
29

30
31 **Corresponding author:**

32
33 Regine Klinger, PhD PD

34
35 University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Anesthesiology, Section Pain
36
37 Medicine and Pain Psychology, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

38
39 Phone: +49 (0) 40 7410 52837, Fax: +49 (0) 40 7410 44963

40
41 Email: r.klinger@uke.de
42
43

44
45 **Author contribution**

46
47 JSch, MM, HF & RK conception, JSch, MM, HF & RK design, JSch, JSt, IE acquisition of data,
48
49 JSch, & RK data analysis, JSch, MM, JSt, IE, CZ, HF & RK interpretation of data. All authors are
50
51 familiar with the content, take responsibility for the completeness and accuracy of the
52
53 content, and have approved the final version of the manuscript.
54
55

56
57 Pages: 27; Tables: 5; Figure: 3, Supplements: 2
58
59
60
61
62
63
64
65

Abstract

1
2 This experimental study investigated placebo and nocebo effects in patients with chronic back
3 pain. Seventy-three patients participated in a randomized clinical trial that tested the efficacy of a
4 sham opioid infusion (NaCl) transfused via a large drain dressing compared to a control group (NH:
5 natural history of chronic back pain). We shaped treatment expectancies by suggestion/instruction
6 and conditioning. In the sham opioid infusion group 17 participants received a positive (placebo), 21
7 a negative (nocebo) conditioning manipulation (increase/decrease of experimental pain) and 21
8 received no conditioning. The NH group (n=14.) received neither instruction nor conditioning.
9 Primary outcome measures were the patients' clinical back pain ratings (numerical rating scale 0-10).
10 Moreover, self-rated functional capacity (0-100%), perceived impairment of ability to move and
11 expectancies of pain changes were assessed. The results show that the pharmacologically inactive
12 Infusion (NaCl), when presented as an effective treatment (sham "opioid" Infusion), induced placebo
13 analgesia as evident in significantly lower ratings of the patients' back pain $F_{(2,28, 95.93)}= 46.88, p < .001,$
14 increased functional capacity $F_{(2,39, 100.60)}= 13.31, p < .001$ and a decreased impairment of movability
15 $F_{(2,29, 96.20)}= 12.57, p < .001.$ Against our hypotheses, all infusion groups, even the nocebo conditioned
16 group (nocebo plus sham "opioid" Infusion), developed positive treatment expectancies. Over all
17 participants we found a significant positive correlation between treatment expectation and back pain
18 relief ($r= .72, p < .01$). Patients' expectancies influence pain therapy. Results suggest that it may be
19 clinically useful to explicitly shape and integrate treatment expectations into pain management.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

45
46 *Keywords:* randomized controlled clinical trial; placebo analgesia; nocebo hyperalgesia; chronic
47 back pain; sham opioid infusion; placebo effects; nocebo effects; treatment expectancy; placebo
48 responses; nocebo responses; classical conditioning; expectancy theory; long-term placebo effect;
49 long-term nocebo effect; Natural History.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. Introduction

The analgesic placebo effect, defined as a pain reduction induced by an inactive intervention, is well documented by numerous meta-analysis^{50, 62, 68}. Many important factors that influence placebo effects are still unknown. Expectancies play a central mediating role in relieving the patients' pain^{38, 39, 59, 67} and are shaped by processes of respondent and social learning as well as verbal instructions^{24, 25, 30}. In contrast, the analgesic nocebo effect, relating to an increase in pain perception when negative expectations are induced, remains less well-understood^{2, 20, 52, 60}. They are often induced by medical staff.^{6, 17} A hyperalgesic nocebo effect follows either verbal suggestions or a conditioning procedure, with no significant differences²⁰. Prior conditioning seems to be relevant in the development of nocebo-induced hyperalgesia, and the perpetuation of the nocebo effect is linearly influenced by the duration of conditioning^{12, 13, 18, 20, 21}. In healthy volunteers, placebo analgesia and nocebo hyperalgesia could be induced by classical conditioning alone, without explicit verbal suggestions about analgesia and hyperalgesia¹. Most studies used healthy controls to investigate placebo/nocebo effects. However, the transfer of those results to chronic pain patients is not clear since there are some differences in chronic pain patients, especially the expectation.^{44, 57} Patients' expectations about the therapeutic outcome are one of the most important confounding aspects in clinical trials and they are a major mediator of placebo responses^{32, 4, 5, 38}. The treatment context of chronic pain patients also provides many factors that modulate expectancies such as the instructions the patient receives from the practitioner, new experiences in the current setting, the physical and psychosocial environment, or the observation of other pain patients as well as

1 experiences from past treatments. These factors can either be positive or negative and
2 determine the current treatment expectation ⁴².
3
4
5
6

7 The aim of this study was to show that a neutral substance (saline solution denoted as a
8 transdermal infusion of an opioid) could become an efficient and pain-reducing placebo or a
9 pain-increasing or sustaining nocebo when coupled with a corresponding verbal instruction
10 or placebo and nocebo conditioning. We assumed that the course of pain reported by the
11 patients was a function of placebo conditioning (Plac), nocebo conditioning (Noc) or without
12 conditioning (Exp). We examined patients with chronic back pain and compared three
13 groups receiving the sham infusion with a group of patients undergoing the same procedure
14 without receiving the infusion (Natural History Group, NH). We hypothesized that the group
15 receiving the infusion with placebo conditioning would develop the largest improvements in
16 all outcome measurements followed by the group receiving the infusion without
17 conditioning; the group receiving the infusion with nocebo conditioning was assumed to
18 have the worst course of pain comparable with the natural history group. The central
19 questions were: (1) Is it possible to achieve pain modulation in different directions (placebo-
20 or nocebo effects) in a sample of patients with chronic back pain by applying a neutral
21 substance which is shaped by influencing patient's expectancies via conditioning? (2) Do
22 these effects also influence the corresponding pain behavior (functional capacity)? (3) Is it
23 possible to maintain these effects over time (1 week)?
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

2. Method

2.1. Participants

Participants were 73 patients with chronic back pain, who were recruited from local multidisciplinary pain centers, back pain management centers, and the Outpatient Clinic of Behavior Therapy at the Department of Psychology, University of Hamburg, Germany.

Overall, 154 patients were assessed for eligibility. Of these, 58 were excluded (28 not meeting inclusion criteria, 29 declined to participate due to high expenditure of time, 1 was needed as a pilot patient), 96 were randomly assigned to the 4 study groups, 11 had to be excluded after the day 1 of the experiment (c.f. Supplement 1) and other 12 patients had to be excluded from analyses because initial back pain ratings (day 1, baseline) were < 3 .

Based on data of a previous study where similar outcome measures (numerical rating scales for pain intensity, see below 2.3.1) were used ²⁶, we estimated that a sample size of 80 was needed for between- and within-subject comparisons to attain 80% power and a 5% significance level. The sample included 41 women and 32 men with a mean age of 50.04 years (SD = 11.07). Inclusion criteria were: age between 18 and 75 years, chronic, persistent or recurrent (≥ 5 days per week) back pain for a minimum of 6 months duration, as well as impairment of movability due to back pain. Chronic back pain was diagnosed by board certified physicians and based on a thorough medical examination. Patients with other chronic diseases, such as rheumatic disorders, cancer, severe heart diseases or pain-relevant "red flags"⁴⁶ such as fever, unexplained weight loss, significant trauma, and widespread neurological changes were excluded. The patients were also excluded when they had inflammatory or neuropathic back pain or fibromyalgia. These exclusion and inclusion criteria were assessed by the referring physicians. Mental health status and problems were

1 diagnosed by psychologists employing a psychological assessment (interview) and additional
2 questionnaires (depression: German version of the Center for Epidemiologic Studies
3 Depression Scale (ADS)³⁵; anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI)⁴⁸. Participants with
4
5 severe acute or chronic mental disorders in accordance with the International Classification
6
7 of Diseases (ICD) were excluded. However, patients with ICD diagnosis F45.41 were not
8
9 excluded. Further exclusion criteria were: Cognitive impairment, pregnancy, symptoms or
10
11 diseases, which prohibit the application of electrical impulses (e.g. cardiac insufficiency
12
13 and/or need of cardiac pacemakers or implanted spinal cord stimulation devices). Patients
14
15 were asked not to use any acute medication on the day of their participation in the
16
17 experiment. They were allowed to take their long-time medication, for example, for pain or
18
19 other disorders (for example nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, serotonin-
20
21 reuptake inhibitors). For measurement of perception and pain thresholds the left musculus
22
23 trapezius was chosen. The participants were randomly assigned to the four experimental
24
25 groups by drawing lots: 1. sham infusion and placebo conditioning (Plac); 2. sham infusion
26
27 without conditioning (Exp.); 3. sham infusion and nocebo conditioning (Noc.); 4. natural
28
29 history (NH) without conditioning . Twelve patients had to be excluded because they had
30
31 only marginal back pain (back pain < 3 at numeric rating scale from 0 (no pain) to 10
32
33 (strongest pain) during the week before the experiment and at the time of the experiment.
34
35 Four patients dropped out of the experiment because of side effects such as pain worsening
36
37 caused by the infusion. The final sample included 59 patients undergoing the sham opioid
38
39 intervention and 14 patients allocated to the natural history group without intervention. The
40
41 study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the
42
43 local institutional review board. All patients gave their written informed consent to
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

participate in the study and were free to terminate the experiment at any time. The study was registered at www.clinicaltrials.gov under the clinical trial identifier NCT02157389.

Insert Table 1 about here

2.2. Setting and materials

For the experiment, electrical stimuli were applied by using a concentric stimulation electrode^{8, 36, 58}. An electrical stimulator, specially adapted for intracutaneous electrical nerve stimulation (G 43, Fa. Bentronic, Munich, Germany), was used and painful stimulation was introduced at the left musculus trapezius through a K² stimulus electrode (Walter Graphtek GmbH, Lübeck, Germany). Thus, the placebo response to experimental and chronic pain was examined in the same location. The level of electrical stimulation was individually determined. The stimulus was presented with a pulse duration of 0.5 ms via the G43. It was intended to induce the feeling of an injection and thus to trigger a sensation, which might counteract the habituation setting in with prolonged stimulation. The device for the application of the painful stimulus was controlled through a “DAQ Server Tester” based on the programming language MATrix LABoratory release 7 (MATLAB) by The MathWorks, Inc. The sham opioid was a saline solution, called “a transdermal infusion”, which was applied using a large drain dressing (OPSITE Post-OP Visible, Smith & Nephew, London, United Kingdom) placed on the back of the patients. The (saline) solution was labeled and instructed as “Taroxin – hydromorphone, 1ml = 10mg”, so that the patients believed it was a potent analgesic drug⁵⁷. The Infusion was transmitted into the patch, which caused a distinct local damp sensation. The patients were told that the ‘analgesic infusion’ would be absorbed through the skin and into the bloodstream and would thus block pain transmission. The

1 patients were told that the analgesic patch, although applied locally at the back, would be
2 acting centrally and thus be very effective in causing pain-relief and would also increase their
3 mobility after an exposure time of ten minutes. We chose an open medication paradigm, so
4 that the patients could see the application of the patch in a mirroring appliance (two mirrors,
5 one with a size of 23.62 x 39.37 inches in front of the lying participant and one with a size of
6 11.81 x 15.75 inches fixed above of them). They could see the preparation of the infusion,
7 the application of the patch and the entering of the infusion via a syringe pump. Patients in
8 the Natural History group did not receive any sham opioid intervention, instead they were
9 told that a ten minute time was provisioned as a rest period between the pain stimuli phases
10 of the experiment. The setting for the experiment was a treatment room at the University
11 Medical Center, Department for Anaesthesiology, Pain Therapy Section. This improved the
12 credibility of the experiment in an open medication paradigm ⁶¹ and the potential
13 effectiveness of the placebo.
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 **2.3. Procedure**

33
34
35
36 Initially, all participants were told that they were part of a clinical study to test a new and
37 very powerful transdermal Infusion, which reduces back pain and improves functional
38 capacity. They were instructed that in some cases negative effects were observed with a
39 small probability, i.e. that the pain could increase and functional capacity could decrease.
40
41 The participants were randomly assigned to one of 3 sham-infusion groups or the control
42 group (NH: natural history group), by drawing lots. The participants in the control group
43 received the information that they would receive painful stimuli and that their pain would be
44 observed during specific exercises. The participants of the three infusion groups received an
45 infusion in an open medication paradigm⁶², with two groups receiving an additional
46 conditioning procedure, either placebo (PLAC: placebo infusion group), or nocebo
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 conditioning (NOC: placebo infusion group). The remaining group received no conditioning
2 but only the instruction to induce an expectancy (EXP: expectancy infusion group). The
3 participants were informed about the application of painful stimuli according to ethical
4 guidelines.
5
6
7
8
9

10 **2.3.1. Measures and calibration trials**

11 The magnitude of the experimental pain stimulus was individually tailored ^{8, 71}. Stimuli
12 with rising intensity were applied through the electrode beginning with 0.12 milliamperes
13 (mA). According to Bromm and Meier ⁸, the stimuli were given in an up-down procedure
14 with stimulus intensity increments of 0.2 mA (in the range from 0.12 to 8.00 mA). Each
15 stimulus had to be rated on a 14-point numeric rating scale (NRS) on pain intensity (-3= not
16 noticeable, -2= just about perceivable, -1= clearly perceivable, 0= strongly perceivable, but
17 not painful, 1= the first time easy painful, 2= softly painful, 3= slightly painful, 4= painful, 5=
18 clear painful, 6= pronounced painful, 7= strong painful, 8= very strong painful, 9= extremely
19 painful, 10= worst pain imaginable). When the participants first scored an "8" or had
20 reached the maximum current of 8 mA, the stimuli were given in reverse order. The stimuli
21 (mA) were again administered individually (in total 22 times) and the patients had to rate the
22 pain intensity again by using the NRS -3 to 10. This procedure was repeated three times,
23 which resulted in six sequences of pain stimuli. To assess intensity of the individual pain
24 stimulus for each of the participant, the mean value of the mA readings scoring 5 on the
25 subjective rating scale was determined. For the placebo conditioning procedure, the mean
26 value of the mA readings scoring 0 (= strongly perceivable, but not painful), or nearest to 0
27 was used. For placebo conditioning procedure the mean value of the mA readings scoring 7
28 (= strong painful) according to NRS, was determined. Participants of the EXP- group and the
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 NH-group (both without conditioning) received the intensity of their individual pain stimulus
2 (mA readings scoring 5) during the entire experiment.
3

4 5 **2.4. Experimental design** 6

7
8 All participants were informed prior to the experiment that individually tailored pain
9 stimuli would be applied. They were assigned to one of the 4 groups: PLAC, EXP, NOC, NH.
10
11 These groups differed in terms of the following instructions and learning experiences:
12
13

14 **1. Independent variable "Expectancy" :** 15

16
17 All participants of the 3 infusion groups (PLAC, EXP, NOC) were given the information that
18 they belonged to the group that received the powerful pain-reducing and mobility-
19 increasing infusion. They were told that only in some cases the infusion might result in
20 contrary effects with a slight probability that in some cases pain could increase and
21 mobility decrease. Participants of the control group (NH) were given the information that
22 they would receive painful stimuli with the purpose to determine the influence of these
23 stimuli on their chronic back pain and functional capacity.
24
25

26 **2. Independent variable "Classical Conditioning":** 27

28
29 Two of the infusion groups received an additional conditioning procedure. Placebo
30 conditioning (PLAC) was performed by reducing the painful stimulus by 20% of the
31 original pain intensity after the infusion on day 1. The participants did not know about
32 this reduction of the painful stimulation and were thus led to believe that the
33 infusion had a pain-reducing effect. The nocebo conditioning (NOC) was performed by
34 increasing the painful stimulus by 20 % up to a painful level at 70% pain intensity after
35 the infusion on day 1. The participants were thus led to believe that the infusion had a
36 pain-increasing effect.
37
38

39 **2.5. Dependent variables and measurements** 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65

2.5.1 Assessment of clinical back pain

The patients had to rate the intensity of their clinical back pain on an 11-point numerical rating scale (NRS: 0= no pain, 10 = worst pain imaginable), before and after each infusion on day 1 and day 8.

2.5.2 Assessment of functional capacity and perceived impairment of movability

The Hannover Activities of Daily Living Questionnaire [FFbH-R^{47, 63}] was used to assess functional capacity. The Hannover FFbH-R instrument has been shown to correlate highly positively with the Roland–Morris Scale^{63, 64} and has excellent psychometric properties. In addition, the patients had to perform five activities, based on items of the FFbH-R (1. picking up a coin from the floor (from an upright position), 2. sitting up, while lying on the back, 3. putting on socks and taking them off again, 4. picking up a coin from the floor (while seated in a chair), 5. picking up a box of water from the floor and placing it onto a table). The FFbH-R-questions are answered by using the response options “able to perform without difficulties”, “able to perform with slight difficulties”, “able to perform with strong difficulties” and “unable to perform or only with help”. The patients rated the ability to perform each exercise according to the categories of the FFbH-R Raw scores (NRS 0 (unable to perform or only with help) – 3 (able to perform without difficulties)). Resulting scores were transferred to a percentage value between 0%= no functional capacity and 100 %= max. functional capacity. Impairment of movability caused by chronic back pain was rated on a numeric rating scale after each activity (NRS 0= (no disability) – 10 (inability of movability)). The exercises were done before and after the infusions on day 1 and day 8.

2.5.3. Assessment of acute pain

The experimental pain stimuli were rated for intensity on an 14-point NRS scale (-3 to 10) for a total of three times before and after the infusion on day 1 and once on day 8 (on day 1

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

experimental pain stimuli were given at baseline and after the infusion for manipulation (conditioning) and on day 8 for a long-term result of day 1).

2.5.4. Assessment of expectations about the effects of the infusions on chronic back pain

Before the infusion on day 1 and on day 8, the patients' expectancies of the reduction in chronic back pain related to the infusion, were measured by the question "Based on your current intensity of back pain, what intensity do you expect after the infusion"? The answer was based on the 11-point numeric rating scale (NRS: 0= no pain, 10 = worst pain imaginable). Expectation was computed as a difference value between the current back pain and the expected intensity of back pain after the infusion for day 1, day 8 and on day 1 also for day 8.

Negative mean values indicate that pain reduction was expected. Positive values indicate an expected increase in pain.

2.6. Time course of the experiment

The entire experiment lasted about two hours each on day 1 and 8.

Day 1: All participants had to rate their chronic back pain, performed the exercises to assess their functional capacity and received five successive pain stimuli before the infusion (PLAC, EXP, NOC) or waiting time (NH), and five stimuli after the infusion or waiting time. Each stimulus had a duration of 5 ms consisting of 5 individual trains of 50 ms with an interval of 50 ms. The interstimulus interval was 10 s. Each pain stimulus was rated as soon as the impulse was noticed. The time interval between the phases were 15 min for "Baseline" versus "Conditioning", 2 min between the phase "conditioning" versus "result" and 8 days between "Baseline day 1" versus "Result day 8". After the intervention the participants had

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

to perform their exercises and rate their chronic back pain again (see Tables 2, 3 and 4 for details).

Day 8. The experiment was performed in the same time course as on day 1 but without the conditioning procedure. Every group received the baseline stimulus as on day 1 to control long-term effects of the conditioning part.

2.6.1 Statistical analysis

To reduce the data for statistical analysis, the mean scores and the standard deviations of the self-reported data in each rating of chronic back-pain, functional capacity and moving disability due to back pain were determined. Preliminary assumption testing was conducted to check for normality, linearity and sphericity. In case of a violation of sphericity, Greenhouse-Geisser corrections were used. Generalized linear models (GLM) were estimated by employing primary intervention effects with repeated measures analyses of variance (ANOVAs). The differences between the mean score of the acute pain stimuli were calculated (day 1: “Conditioning - Baseline”; “Result – Baseline”; day 8: “Result day 8 - Baseline day 1”). We calculated a repeated measures ANOVA and Cohen’s *d* to assess effect sizes (pre day 1 and post day 8) to determine the course for every group. Expectation of pain relief was calculated for day 1, day 8 and for long-term expectation from day 1 to day 8 (NRS -8 to 2). For closer analysis the variable expectation of pain relief day 1 to 8 was subdivided in low (NRS 0 - 2), medium (NRS -1 - -2) and high (NRS -3 - 8). The scores for (1) chronic back pain, (2) FFbH-R, and (3) NRS “perceived impairment of movability”, due to back pain were then entered in separate ANOVAs with repeated measurements and the between-factors “group” (“PLAC”, “EXP”, “NOC”, “NH”), “expectation of pain relief” (“expectation of pain relief from day 1 to day 8”) and the within-factor (“time points”: “pre day 1”, “post day 1”, “pre day 8”, “post day 8”). The results of the *F*-tests were presented with Greenhouse-

1 Geisser corrections. For post hoc *t*-tests of unpaired samples (between-subjects effects), the
2 Bonferroni-Holm-correction ($p = 0.01$) was used. Important for the understanding of the
3 results is that the reduction/increase of self-reported chronic back pain, FFbH-R, perceived
4 inability from “pre day 1” to “post day 8” compared to “NH” indicate the placebo/ nocebo
5 effect^{19, 54, 62, 69-71}. The higher the score, i.e. the larger the difference between the ratings
6
7 “pre day 1” minus “post day 8” compared with “NH”, the larger the placebo effect. The
8
9 lower the score, i.e. the smaller the difference between the ratings “pre day 1” minus “post
10 day 8” compared with “NH”, the larger the nocebo effect. The effect size Eta-square was
11 calculated to indicate the difference between “pre day 1”, “post day 1”; “pre day 8” and
12 “post day 8” for every group. To determine differences between the groups, we calculated
13 the ANOVAs for every time point, the mean differences, the 95% confidence interval (CI), *p*-
14 values and Cohen’s *d*/ Eta-square between the groups. All analyses and post hoc tests were
15 Bonferroni-corrected. IBM SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for data
16 analyses.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

3. Results

3.1. Clinical back pain

Table 2 summarizes the means and standard deviations of the back pain ratings for every group and for each of the 4 time points of the experiment. It also presents the F-values and effect sizes (Eta-square) calculated for every group with regard to the repeated measurements.

We observed a significant main effect of “time-course”, $F(2.28, 95.93) = 46.88, p < .001$. In comparison with the starting point back pain ratings were significantly decreased at the end of the experiment. The main effect cannot be interpreted without considering the significant interaction between “time-course”, and “group”, $F(6.85, 95.93) = 2.48, p < .05$. Significant reductions of clinical back pain were only present for the groups that had received the infusion (PLAC: $F(3,48) = 9.94, p < .001, \eta_p^2 = .38$; EXP: $F(2.01,40.27) = 25.65, p < .001, \eta_p^2 = .56$; NOC: $F(2.07,41.40) = 5.45, p < .01, \eta_p^2 = .21$). The NH (receiving no infusion) showed no significant change in pain ($F(1.83, 23.80) = .16, p = .92, \eta_p^2 = .01$) over time (cf. Table 2 and also Figure 1A).

Insert Table 2 about here

A separate examination of the back pain ratings on day 1 and day 8 (one week later) showed the course of pain intensity. On day 1 of the experiment patient’s of the three infusion groups reported significantly decreased back pain intensity after the experimental infusion procedure (PLAC: $p < .001$; EXP: $p < .001$; NOC: $p < .01$), whereas patient’s in group 4 “NH” (receiving no infusion) did not show a significant decrease in back pain intensity ($p = .64$).

1 One week later on day 8, before the experimental infusion was applied, patient's back
2 pain intensity ratings compared to the ratings of day 1 (post infusion in case of infusion
3 groups) were again significantly increased in PLAC and EXP ($p < .05$; $p < .001$) however this
4 was the fact in NOC ($p = .07$). Back pain ratings of "NH" remained constantly high ($p = .93$).
5 After the administration of the experimental infusion on day 8, again, the back pain ratings
6 decreased significantly in all infusion groups (PLAC $p < .01$; EXP $p < .001$; NOC $p < .01$). The
7 NH group showed no reduction of their back pain ratings ($p = .67$).
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

21
22 Insert Figure 1 (A-D) about here
23

24 **Figure 1:** Patients' pain ratings and pain behaviors: **(A)** chronic back pain ratings (mean values NRS 0 – 10) 4
25 time points (pre day 1, post day 1, pre day 8, post day 8), **(B)** self- ratings of functional capacity (mean values
26 FFBHR 0 – 100%) 4 time points (pre day 1, post day 1, pre day 8, post day 8), **(C)** self-ratings of perceived
27 inability (FFbH-R Raw scores (NRS 0 (unable to perform or only with help) – 3 (able to perform without
28 difficulties) 4 time points (pre day 1, post day 1, pre day 8, post day 8) , **(D)** Expectancy of back pain reduction:
29 Patient's were asked before the intervention on day 1 how much pain reduction they expect after the infusion;
30 reference point was their current back pain score on the NRS (numerical rating scale from 0-10); they
31 expressed this expected reduction in points on the NRS (negative mean values indicate an expected pain
32 reduction in chronic back pain; the more negative the score is, the more pain reduction was expected; positive
33 values indicate an expected pain increase). Mean values, SDs, and effect sizes are presented in the
34 corresponding Tables 2-5.
35
36
37

38 39 40 41 42 **3.2. Pain Behavior: Self-ratings of functional capacity and perceived impairment of** 43 **movability** 44 45

46
47 Table 3 (cf. also Figure 1B, 1C) presents the means and standard deviations of the
48 patients' self-ratings of their functional capacity and their perceived impairment of
49 movability directly after performance of their exercises on day 1 and day 8, carried out
50 before and after the infusion.
51
52
53
54
55
56

57
58 For functional capacity (cf. Figure 1B), there was a significant main effect of "time-
59 course", $F_{(2,39, 100.6)} = 13.31$, $p < .001$. Moreover, a significant interaction effect for "time-
60
61
62
63
64
65

1 course * group”, $F_{(2.18, 100.6)} = 2.45$, $p < .05$ was observed. Compared to group 4 (“NH”: $p =$
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
Table 3).

Also for perceived impairment of movability, there was a significant main effect of “time-
course”, $F_{(2.29, 96.2)} = 12.57$, $p < .001$. In addition, a significant interaction effect for “time-
course * group”, $F_{(6.87, 96.2)} = 2.15$, $p < .05$ indicated that the patients' self-ratings differed
over time: Compared to the group NH ($p = .56$) and PLAC ($p = .20$), all other groups exhibited
showed lesser back pain related impairment of movability, which was significant for EXP ($p <$
 $.01$), and NOC ($p < .05$). The effect sizes were medium to high (cf. Table 3).

Insert Table 3 about here

3.3. Acute pain

Table 4 shows the difference values (each with reference to pre baseline on day 1) of the
acute pain ratings for every group on day 1 and day 8. The F values and effect sizes (Cohen's
d) were calculated for every group for the difference score day 1 and day 2 (repeated
measurement). Only in the EXP – group we found a significant main effect of “time-course”,
 $F_{(1, 20)} = 5.16$, $p < .05$. There was no significant main effect of “time-course” $F_{(1, 42)} = 1.64$, $p =$
 $.21$ and there was no significant interaction effect found between “group * time-course”, $F_{(3,$
 $42)} = 1.24$, $p = .31$ (cf. Figure 2E).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Insert Figure 2 (E-H) about here

Figure 2: Patients' pain ratings and pain behaviors: **(E)** Placebo effect for acute pain ratings, difference values of a 14-point NRS (-3 to 10) were calculated for 3 time points 1: baseline to conditioning phase, 2: baseline to result day 1, and 3: baseline to result day 8. Negative mean values indicate a reduction in acute pain ratings. The more negative the score, the higher the reduction. Positive values indicate an increase in acute pain ratings. Time point 3: Day 8 compared to baseline on day 1 - the PLAC group showed a higher trend for reduction of acute pain ratings **(F)** correlation of expected and actual change of chronic back pain during the experiment (pre day 1 - post day 8 long-term effect). Difference values of chronic back pain ratings were calculated from pre day 1 to post day 8. Negative mean values indicate a reduction of chronic back pain ratings. The more negative the score, the higher is the reduction. Positive values indicate an increase on chronic back pain ratings. Difference values of expected change in chronic back pain were calculated between the actual chronic back pain on day 1 before the infusion (NRS) and the expected chronic back pain after the infusion on day 8 (NRS). Negative mean values indicate an expected reduction of chronic back pain. The more negative the score, the more pain reduction was expected. Positive values indicate an expected pain increase. **(G)** Reduction of chronic back pain rating via "low, medium and high expectancy" group. All participants N=73 were subdivided into three expectancy groups. The range of the difference values of expected pain reduction from pre day 1 to post day 8 was NRS (-8 – 2). The more negative the score, the more pain reduction was expected. Positive values indicate an expected pain increase. "Low expectancy" (NRS 2-0)", "medium expectancy" (NRS (-1) – (-2))", "high expectancy" (NRS (-3) – (-8)). Difference values of chronic back pain ratings were calculated from pre day 1 to post day 8. Negative mean values indicate a reduction of chronic back pain ratings. The more negative the score, the higher is the reduction. Positive values indicate an increase of chronic back pain ratings. **(H)** Placebo effect on chronic back pain via "low, medium and high expectancy" group. Time course during the experiment: 4 time points (pre day 1, post day 1, pre day 8, post day 8). All participants N=73 were subdivided into three expectancy groups. The range of the difference values of expected pain reduction from pre day 1 to post day 8 was NRS (-8 – 2). The more negative the score, the more pain reduction was expected. Positive values indicate an expected pain increase. "Low expectancy from (NRS 2-0)", "medium expectancy (NRS (-1) – (-2))", "high expectancy (NRS (-3) – (-8)). Mean values of chronic back pain ratings on NRS (0-10). Mean values, SDs, and effect sizes are presented in the corresponding tables 2-5.

Insert Table 4 about here

3.4. Expectancy of pain reduction

Table 5 presents the means and standard deviations of the patients' expectancies about the pain-reducing effects of the Infusion (in case of NH: pain course without infusion) assessed before the experimental procedure started (day 1, day 8). Expectancies (prognosis) refer 1. to the result of the same day (day 1, day 8) and on day 1 also to the result of day 8 (long-term expectancy from day 1 to day 8). Before the application of the infusion (NH: no infusion), the participants were asked about their expectation (prognosis) of pain reduction

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

caused by the infusion (NH: time) after the end of the experiment. Table 5 also presents the change of expectancies from day 1 to day 8.

There was a significant effect of “time-course” $F_{(1, 69)} = 11.19, p < .01$, and “time-course * group” $F_{(3, 69)} = 3.18, p < .05$. Compared to NH all infusion groups showed significantly higher expectancies of pain relief at day 1 ($p < .001$) and day 8 ($p = .009$) and referring to long term expectation day 1 to day 8 ($p = .017$). In PLAC, a significant withdrawal of expectancy was found ($p < .05$), however, the expectancy of pain reduction still prevailed. In NOC, the expectancies of pain reduction were significantly decreased ($p < .01$). In EXP the expectancies of pain reduction were maintained ($p = .09$). In NH, the expectancy was low all the time ($p = .48$).

3.4.1 Impact of expectancy on clinical pain relief

To estimate the impact of expectancy on our dependent variables we implicated this variable as a between subject factor. The influence of patient’s prognoses at day 1 of the experiment about their back pain relief on day 8 of the experiment was shown in a significant interaction effect between “time-course” and “expectancy of pain relief day 1 to 8”, $F_{(22.81, 95.93)} = 4.80, p < .001$ and also a significant interaction effect between “time-course”, “expectation of pain relief day 1 to 8” and “group”, $F_{(38.83, 95.93)} = 1.73, p < .05$. The back pain ratings differed as a result of “expectancy of pain relief day 1 to 8 * group”, shaped via instruction and infusion. Post hoc ANOVAs showed that the groups differed significantly after the infusion on day 1: $F_{(3, 69)} = 3.77, p < .05$; and after the infusion on day 8: $F_{(3, 69)} = 4.38, p < .01$ (cf. Figure 1D).

3.4.2 Impact of expectancy on functional capacity and perceived impairment of movability

1 Our results also show the influence of patient's prognoses at day 1 of the experiment about
2 their back pain relief on day 8 of the experiment on their back pain related functional
3 capacity and perceived impairment of movability. A significant interaction effect between
4 "time-course * expectancy of pain relief day 1 to 8", $F_{(23.95, 100.6)} = 2.19, p < .01$ indicated that
5 the patients' functional capacity changed over time as a consequence of their expectancies.
6
7 On day 8 all three intervention groups showed significant higher functional capacity than the
8 NH group ($F_{(3, 69)} = 4.20, p < .01$).

17 Regarding the perceived impairment of movability there was a significant interaction
18 effect "time-course * expectancy of pain relief day 1-8" ($F_{(22.9, 96.2)} = 1.68, p < .05$) as well as a
19 significant interaction effect of "time-course * group * expectancy of pain relief day 1-8", $F_{(38.4, 96.2)} = 1.93, p < .05$. With the exception of the NH group all patients' self-ratings of
20 perceived impairment of movability increased over time as a consequence of expectancies
21 shaped via instruction.

33 Insert Table 5 about here

39 **3.5. Correlation of expected and actual clinical pain reduction over time**

41 Figure 2 (F) shows a significant correlation between the expected and actual pain
42 reduction from day 1 to day 8 (Pearson- $r = 0.72, p < .01$) across the entire study population. In
43 Figure 1G, the variable "expectancy of pain relief day 1-8" was divided into "low
44 expectancy", "medium expectancy" and "high expectancy" and one-way ANOVAs showed a
45 significant effect $F_{(1, 72)} = 24.91, p < .001$ connection between level of expectancy and pain
46 reduction during the experiment. Post hoc comparisons (Bonferroni) revealed a significant
47 difference between "low expectancy" versus "medium expectancy" ($p < .001$), "low
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

expectancy” versus “high expectancy” ($p < .001$) and “medium expectancy” versus “high expectancy” ($p < .01$) in pain reduction during the experiment (start day 1 to end day 8).

3.6. Graded expectancies of pain relief (“low”, “medium” and “high”)

Figure 2G-H shows the back pain ratings for all participants over the 4 time points during the experiment graded into the groups “low”, “medium” and “high” expectancy of pain relief. The results indicate a significant main effect of “time-course”, $F_{(2.56, 179.54)} = 29.11$, $p < .001$ and a significant interaction between “time-course * group”, $F_{(5.13, 179.54)} = 9.56$, $p < .001$. Post hoc multiple comparisons (Bonferroni corrected) showed a significant difference between “low expectancy” and “high expectancy” in pain reduction during all time points ($p < .05$). Significant reductions of clinical back pain were only present across the groups that had a “medium expectancy of pain relief”: $F_{(2, 52)} = 19.53$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .43$; and a “high expectancy of pain relief”: $F_{(3, 72)} = 28.22$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .54$. The group with a “low expectancy of pain relief” had a slight but not significant increase of back pain ratings : $F_{(1.7, 34.2)} = 2.45$, $p = .11$, $\eta_p^2 = .11$).

For the long-term placebo/nocebo effects (“pre day 1” to “pre day 8”) it was shown that in case of the “low expectation of pain relief”-group a slight increase of back pain ratings (nocebo effect) was observed, however, this was not significant: $F_{(1, 20)} = 3.07$, $p = .09$, $d = .13$. The “medium expectancy of pain relief”-group showed a significant long-term placebo effect: $F_{(1, 26)} = 6.58$, $p < .05$, $d = .20$. The “high expectancy of pain relief” group showed a strong long-term placebo effect: $F_{(1, 24)} = 21.31$, $p < .001$, $d = .47$.

Figure 3 (I) displays the back pain ratings for the NOC group over the 4 time points during the experiment with the groups “low”, “medium” and “high” expectancy of pain relief. Significant reductions of clinical back pain were only present in the groups that had a

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

“medium expectancy of pain relief”: $F_{(3, 30)} = 8.57, p < .001$ and a “high expectancy of pain relief”: $F_{(3, 9)} = 4.3, p < .05$. The group with a “low expectancy of pain relief” had a slight but not significant increase of back pain ratings: $F_{(3, 15)} = 2.7, p = .08$. Post hoc multiple comparisons (Bonferroni) showed a significant difference between the groups “low expectancy” and “high expectancy” in pain reduction during all time points ($p < .01$).

Insert Figure 3 (I) about here

Figure 3: Patients’ placebo effect on chronic back pain for the NOC group (N=21): **(I)** Placebo effect on chronic back pain in the “low, medium and high expectancy” group. Time course during the experiment: 4 time points (pre day 1, post day 1, pre day 8, post day 8). The NOC group (N= 21) was subdivided into three expectancy groups. The range of the difference values of expected pain reduction from pre day 1 to post day 8 was NRS (-8 – 2). The more negative the score, the more pain reduction was expected. Positive values indicate an expected pain increase. “Low expectancy” (NRS 2-0), “medium expectancy” (NRS (-1) – (-2)), “high expectancy” (NRS (-3) – (-8)). Mean values, SDs, and effect sizes are presented in the corresponding Tables 2-5.

4. Discussion

This experimental study examined short and long-term effects of a sham opioid infusion, administered in an open perceptible manner, in patients with chronic back pain. The sham opioid infusion was coupled with an instruction to shape expectancies of healing and in 2 groups in addition coupled with classical conditioning of pain increase (nocebo) or pain decrease (placebo). We investigated the development and course of the patients' expectancies related to the instruction and the conditioning and subsequently their influence on the perception of their chronic back pain, functional capacity, moving disability due to back pain and experimental pain. Our study showed that pain perception and pain behavior is highly affected by the treatment expectations induced in the patients.

The treatment "sham opioid Infusion" compared to no treatment (natural history group) produced significant placebo effects indicated in a decrease of their chronic back pain, an increase in their functional capacity and lowering of moving disability due to their back pain. The overall reduction in back pain ratings (difference between ratings before the experiment on day 1 and end of the experiment on day 8) of all three sham opioid infusion groups was of significant clinical relevance. The effect size was high with a Cohen's *d* of 1.11 (NRS 5.36 (SD 1.67) to NRS 3.15 (SD 2.31)). The sham opioid effect remained stable over 1 week indicating its prolonged effect. Its magnitude was comparable to verum medication treatments for back pain⁴⁶ and is in line with previous data supporting strong effects sizes of sham opioid treatment in chronic back pain patients⁴⁴.

Against our hypothesis based on current evidence^{3, 7, 18, 20, 45}, NOC produced also placebo rather than the expected nocebo effects. Further analyses showed that patients back pain intensity and their pain related functional disability was influenced by their expectancies,

1 which represent their prognosis on day 1 about their pain relief on day 8 of the experiment.
2 Higher expectancy of pain relief also appeared in NOC, which shaped a placebo effect
3 although the patients had experienced an increase of painful stimulation during
4 conditioning. However, an analysis of all 3 infusion groups together showed that a low
5 expectancy of pain relief led to an elimination of the placebo effect, which could be
6 interpreted as a type of nocebo effect. NOC showed a higher loss of expectancies of pain
7 relief over time (day 1 to day 8) than the PLAC and the EXP. Interestingly, compared to the
8 placebo and nocebo conditioned groups, the “opioid-instructed” group without conditioning
9 showed the most pronounced effects, which were represented in significant reductions in
10 clinical pain (Eta-square: .56 vs. .38 (PLAC) .21 (NOC)), functional capacity (Eta-square: .27
11 vs. .15 (PLAC) .2 (NOC)), moving disability due to back pain (Eta-square: .44 vs. .2 (noc.),
12 acute pain (Cohen’s *d*: .20 vs. .06 (PLAC) und .00 (NOC.)). This group also did not show a
13 reduction of their expectation for pain relief from day 1 to day 8 (Cohen’s *d*: .13 vs. .23
14 (PLAC) and .42 (NOC).

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36 The natural history group that received neither conditioning nor instructions that shape
37 expectancies showed in fact no treatment expectancies of pain reduction over the course of
38 the experiment. Thus, they also did not display any significant decrease in back pain, no
39 increase of functional capacity, and no reduction of their moving disability or acute pain.
40
41
42
43
44
45
46 This study demonstrates that clinically relevant placebo effects were shaped and could be
47 maintained over one week in chronic back pain patients by influencing their expectations of
48 pain relief.
49
50
51
52
53

54 Based on the previous literature on placebo and nocebo effects, which suggest that the
55 experience of pain is highly influenced by what a patient or study participant experiences in
56 a conditioning trial ^{15, 16, 59}, NOC was expected to result in pain increase, PLAC in pain
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 reduction. However, in this study, patients who received the nocebo conditioning
2 experienced also reduced back pain, similar to the results of the patients receiving placebo
3 conditioning. NOC may have experienced divergent information: while they were told to
4 expect pain reduction, they received a painful stimulus. This situation could be seen as
5 creating a 'prediction error' ⁷², which in turn leads to an updating of expectations. In line
6 with this view, another study in low back pain patients showed that the expectation of pain
7 does not induce (more) pain, but rather generates a rapid adaptation of the
8 pain expectation, (receiving more pain let the participants expect more pain) ²³. Another
9 reason for the unexpected positive effect of nocebo conditioning on pain could be that the
10 context, in which the sham infusion was applied, provided significant cues (e.g. sight, smell
11 of the doctor's office, white coats of the staff) that shape strong positive expectancies, which
12 subsequently may have overpowered the effects of the conditioning. Our setup consists of
13 many visual and olfactory stimuli relating to medical technology such as syringes, white
14 coats, the smell of disinfectant as well as the experimental instructions that are associated
15 with healing. This context may reactivate earlier pain-relieving experiences of the patients.
16 There is strong evidence from studies from neuroscience that humans judge and perceive
17 things compared to their recent context ⁴⁹.

18 To experience negative stimuli (NOC) in a positive context is a situation of divergence and
19 could be seen as a state of dissonance in terms of Festinger's theory of dissonance^{27, 29}. The
20 stronger an individual experiences a dissonance (deviation between behavior, cognition and
21 emotion), the more likely he or she tries to reduce it. One possibility to do so is to disregard
22 bodily sensations or information or to selectively perceive information ^{28, 29, 66, 73}.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

In their meta-analysis of 27 studies Peerdeman et al. ⁵⁹emphasized the power of expectation on pain reduction. They concluded that patients' pain can be relieved with expectation interventions and that verbal suggestion in particular was found to be effective for acute procedural pain. Our results support this evidence and moreover, they broaden the role of expectancies to chronic pain and functional capacity. In line with other studies ^{9, 22, 33, 53, 65}, which showed the important influence of expectations on the outcome of analgesic treatments, in our study the patient's expectation of pain reduction was highly positively correlated with pain reduction and the reduction of pain-related disability. Matsuoka et al. ⁵¹ showed that patients with an expectation for pain decrease on day 1 had a significantly lower pain intensity on day 8. In their prospective study they also investigated the effects of an expectation of a change in pain before morphine (opioid) treatment on pain scores 1 week later in opioid-naive patients. ⁵¹

It has been shown that learning effects from previous treatments could influence current treatments ⁵⁷. In our experiment, day 1 provides the prior experience for day 8. In both conditioning groups, the expectation of pain relief decreases significantly from day 1 to day 8 ($p < .05$ (PLAC); $p < .01$ (NOC)). NOC had the largest reduction of their expectancies, more than PLAC, however, NOC already had expectancies of pain reduction. EXP maintained their expectancy, during the experimental procedure they received always the same pain stimuli, a fact that may have led to higher certainty compared to NOC (increased pain) and PLAC (decreased pain). Patients in PLAC experienced a pain relief in the conditioning phase followed by a pain increase due to the experimental protocol to determine the result of conditioning. We assume that the difference between the reduced pain level and the individual pain level was too high and led the patients reason a loss of the infusions effectiveness.

1
2
3
4 **Limitations**
5
6
7

8
9 One limitation of our study is that the musculus trapezius at the back was not the optimal
10 place for an electrical conditioning paradigm. We chose this location to condition the site of
11 pain. However, the back is less well represented in the somatosensory homunculus in
12 contrast to the fingers and is less sensitive ^{10, 34, 55, 56} .
13
14
15
16
17
18
19
20

21 Another limitation of our study was the ambiguity of the instruction about the sham opioid
22 we offered to the patients. It provided twofold statements, one shaping a positive
23 expectation, one shaping a negative expectation. A verbal instruction can be employed to
24 have patients reactivate previously learned associations .^{40 37} Colloca and Benedetti ^{11, 12}
25 found that the prior experience of a beneficial effect of a drug led to a higher placebo
26 response than the experience of a drug being ineffective.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

39 **Outlook**
40
41
42

43 This study showed that expectation has a strong influence on the development of placebo
44 effects even if patients experience pain increase during the intervention. The substantial
45 effect sizes of the placebo effects related to shaping expectancies in a clinical sample of
46 patients with chronic back pain suggest that they can be beneficially applied in clinical
47 settings. Placebo mechanisms can thus increase the efficacy of other pain-reducing
48 treatments ⁴³. It is ethically viable to positively influence expectancies of verum pain
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 treatments by adding placebo components^{11, 14, 31, 41}. In times of opioid overuse and massive
2 adverse effects, placebos could help to reduce dosage and frequency of use.
3
4
5

6 7 **Acknowledgements**

8
9 This research was funded by grants by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (FOR 1328/1
10 to R.K. (KI 1350/3-1) and (KI 1350/3-2) and H.F. (FI 156/33-1)) and SFB1158/B03 to HF.
11
12
13

14 **Conflict of interests:** No conflicts of interest to be claimed.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

5. References

1. Bąbel P, Bajcar EA, Adamczyk W, Kicman P, Lisińska N, Świder K, Colloca L. Classical conditioning without verbal suggestions elicits placebo analgesia and nocebo hyperalgesia. *PLoS One*. 12:e0181856, 2017
2. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 287:622-627, 2002
3. Bartels DJ, van Laarhoven AI, Haverkamp EA, Wilder-Smith OH, Donders ART, van Middendorp H, van de Kerkhof PC, Evers AW. Role of conditioning and verbal suggestion in placebo and nocebo effects on itch. *PLoS One*. 9:e91727, 2014
4. Benedetti F. Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *Physiological Reviews*. 93:1207-1246, 2013
5. Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A. Increasing uncertainty in CNS clinical trials: the role of placebo, nocebo, and Hawthorne effects. *The Lancet Neurology*. 15:736-747, 2016
6. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 147:260-271, 2007
7. Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Reports*. 2:e585, 2017
8. Bromm B., W. M. The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 6:405-410, 1984
9. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk TJ, Kirsch I. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 157:2766, 2016
10. Catley MJ, Tabor A, Wand BM, Moseley GL. Assessing tactile acuity in rheumatology and musculoskeletal medicine—how reliable are two-point discrimination tests at the neck, hand, back and foot? *Rheumatology*. 52:1454-1461, 2013
11. Colloca L, & Benedetti, F. Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosc*. 6:545–552, 2005
12. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 124:126-133, 2006
13. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 144:28-34, 2009
14. Colloca L, Enck, P., & De Grazia, D. Relieving pain using dose-extending placebos: A scoping review. *J Pain*. 157:1590-1598, 2016
15. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 307:567-568, 2012

16. Colloca L, Klinger, R., Flor, H., & Bingel, U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*. 154:511, 2013
17. Colloca L, Miller FG. The Nocebo Effect and Its Relevance for Clinical Practice. *Psychosom Med*. 2011
18. Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. 151:430-439, 2010
19. Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. 2010
20. Colloca L, Sigaudo M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*. 136:211-218, 2008
21. Colloca L, Tinazzi M, Recchia S, Le Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, Valeriani M. Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*. 139:306-314, 2008
22. Cormier S, Lavigne GL, Choinière M, Rainville P. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain*. 157:329-338, 2016
23. Crombez G, Vervaeke L, Baeyens F, Lysens R, Eelen P. Do pain expectancies cause pain in chronic low back patients? A clinical investigation. *Behaviour Research and Therapy*. 34:919-925, 1996
24. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 59:195-206, 2008
25. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*. 12:191-204, 2013
26. Faul F, Erdfelder, E., Lang, A. & Buchner, A. *Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Meth*. 39:175-191, 2007
27. Festinger L. A theory of cognitive dissonance. *Evanston, Il: Row, Peterson*. 1957
28. Festinger L. Cognitive dissonance. *Scientific American*. 207:93-106, 1962
29. Festinger L: A theory of cognitive dissonance, Stanford University Press, 1962.
30. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain*. 114:3-6, 2005
31. Finniss DG, Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 375:686-695, 2010
32. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F. Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials. *Pain and Therapy*. 6:107-110, 2017
33. Haanstra TM, Kamper SJ, Williams CM, Spriensma AS, Lin C-WC, Maher CG, de Vet HC, Ostelo RW. Does adherence to treatment mediate the relationship between patients' treatment outcome expectancies and the

1 outcomes of pain intensity and recovery from acute low back pain? *Pain*.
2 156:1530-1536, 2015

- 3 **34.** Hall JE: Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book, Elsevier
4 Health Sciences, 2015.
- 5 **35.** Hautzinger M, Bailer M: Allgemeine Depressions Skala (ADS). Deutsche
6 Form der "Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).
7 [General Depression Scale (ADS). German version of the Center for
8 Epidemiologic Studies Depression Scale].", Beltz Test GmbH, Göttingen,
9 1993.
- 10 **36.** Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk
11 TJ, Burstein R. Altered Placebo and Drug Labeling Changes the Outcome
12 of Episodic Migraine Attacks. *Science Translational Medicine*. 6, 2014
- 13 **37.** Kessner S, Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., & Bingel, U. The effect of
14 treatment history on therapeutic outcome: An experimental approach.
15 *JAMA Intern Med*. 173:1468–1469, 2013
- 16 **38.** Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and
17 behavior. *American Psychologist*. 40:1189-1202, 1985
- 18 **39.** Kirsch I. Response expectancy theory and application: A decennial
19 review. *Applied and Preventive Psychology*. 6:69-79, 1997
- 20 **40.** Kirsch I, Lynn, S. J., Vigorito, M., & Miller, R. R. The role of cognition in
21 classical and operant conditioning. *J Clin Psychol*. 60:369–392, 2004
- 22 **41.** Klinger R, Colloca, L., Bingel, U., & Flor, H. Placebo analgesia: Clinical
23 applications. *Pain*. 155:1055, 2014
- 24 **42.** Klinger R, Flor H. Clinical and Ethical Implications of Placebo Effects:
25 Enhancing Patients' Benefits from Pain Treatment. *Handbook of*
26 *experimental pharmacology*. 01/2014:217-235, 2014
- 27 **43.** Klinger R, Flor H: Clinical and Ethical Implications of Placebo Effects:
28 Enhancing Patients' Benefits from Pain Treatment. In:
29 Placebo.(Benedetti, F., Enck, P., Frisaldi, E., Schedlowski, M., Eds.),
30 Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2014, pp. 217-235.
- 31 **44.** Klinger R, Kothe R, Schmitz J, Kamping S, Flor H. Placebo effects of a
32 sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with
33 chronic low back pain. *Pain*. 158:1893-1902, 2017
- 34 **45.** Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S,
35 Enck P. Gender and the nocebo response following conditioning and
36 expectancy. *J Psychosom Res*. 66:323-328, 2009
- 37 **46.** Koes BW, van Tulder, M., Lin, C. W. C., Macedo, L. G., & McAuley, J.,
38 Maher, C. An updated overview of clinical guidelines for the
39 management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*.
40 19:2075–2094 2010

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
47. Kohlmann T, & Raspe, H. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R) [Hannover functional questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by back-ache]. *Die Rehabilitation*. 35:I-VIII, 1996
 48. Laux L, Spielberger CD: Das State-Trait-Angstinventar: STAI. [The State-Trait Anxiety Inventory: STAI]. Beltz Test, Göttingen, 2001.
 49. Levari DE, Gilbert DT, Wilson TD, Sievers B, Amodio DM, Wheatley T. Prevalence-induced concept change in human judgment. *Science*. 360:1465-1467, 2018
 50. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 350:834-843, 1997
 51. Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Makimura C, Fujita Y, Tsurutani J, Sakai K, Sakamoto R, Nishio K, Nakagawa K. Expectation of a Decrease in Pain Affects the Prognosis of Pain in Cancer Patients: a Prospective Cohort Study of Response to Morphine. *International Journal of Behavioral Medicine*. 24:535-541, 2017
 52. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, Bartoletti R. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 4:1708-1712, 2007
 53. Mondloch MV, Cole DC, Frank JW. Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes. *Canadian Medical Association Journal*. 165:174-179, 2001
 54. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*. 72:107-113, 1997
 55. Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabilitation and neural repair*. 26:646-652, 2012
 56. Müllbacher W: Neuroplastizität. In: Klinische Neuropsychologie, Springer, 2011, pp. 611-625.
 57. Müller M, Kamping S, Benrath J, Skowronek H, Schmitz J, Klinger R, Flor H. Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*. 20:1530–1541, 2016
 58. P. B: Pain and the brain: from nociception to cognition., Raven Press, New York, 1995.
 59. Peerdeman KJ, van Laarhoven, A. I., Keij, S. M., Vase, L., Rovers, M. M., Peters, M. L., & Evers, A. W. Relieving patients' pain with expectation interventions: A meta-analysis. *J Pain*. 157:1179-1191, 2016

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
60. Petrovic P. Placebo analgesia and nocebo hyperalgesia--two sides of the same coin? *Pain*. 136:5-6, 2008
61. Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. *Pain*. 102:125-133, 2003
62. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 59:565-590, 2008
63. Roesse I, Kohlmann, T., & Raspe, H. Measuring functional capacity in backache patients in rehabilitation: A comparison of standardized questionnaires. *Rehabilitation*. 35:103-108, 1996
64. Roland M, & Morris, R. A study of the natural history of back pain. Part I: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine*. 8:141-144, 1983
65. Sohl SJ, Schnur JB, Montgomery GH. A meta-analysis of the relationship between response expectancies and cancer treatment-related side effects. *Journal of pain and symptom management*. 38:775-784, 2009
66. Totman RG. Cognitive dissonance in the placebo treatment of insomnia -- a pilot experiment. *Br J Med Psychol*. 49:393-400, 1976
67. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature medicine*. 16:1277, 2010
68. Vase L, Riley JL, 3rd, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 99:443-452, 2002
69. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. Conditioned placebo responses. *J Pers Soc Psychol*. 48:47-53, 1985
70. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain*. 38:109-116, 1989
71. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*. 43:121-128, 1990
72. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*. 354:584-587, 2016
73. Zanna MP, Cooper J. Dissonance and the pill: an attribution approach to studying the arousal properties of dissonance. *Journal of personality and social psychology*. 29:703, 1974

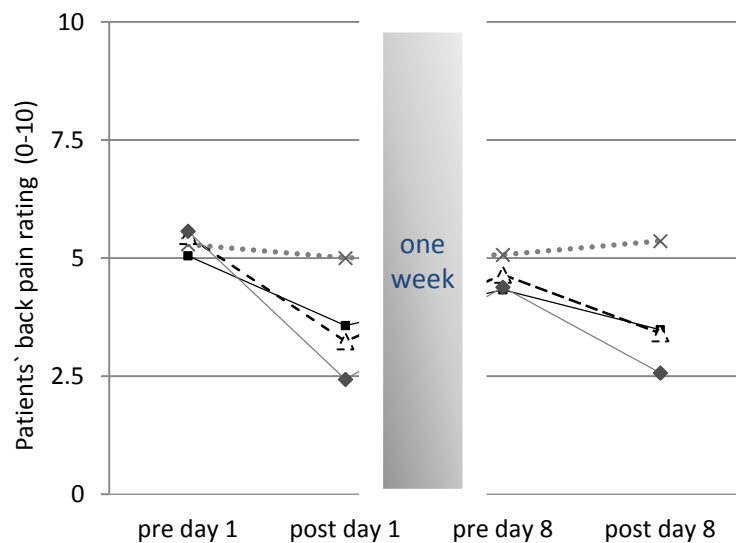
Summary

Sham opioid infusions when coupled with positive treatment expectations improve clinical back pain and ability to move in patients suffering from chronic back pain.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

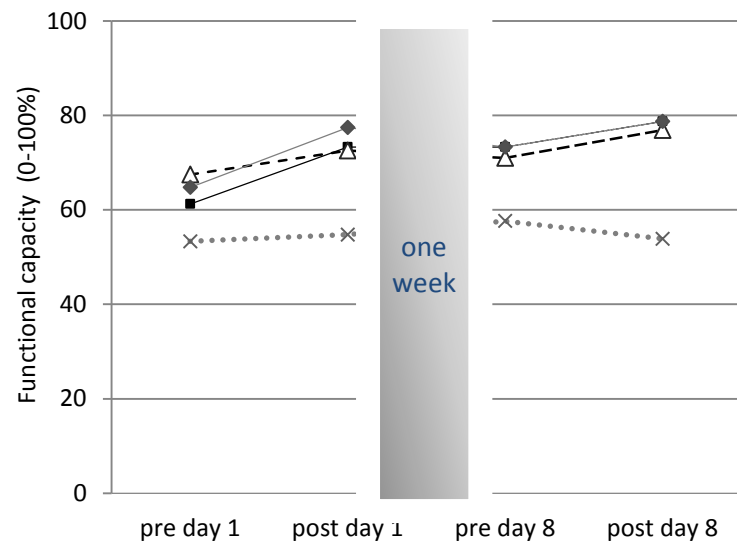
Figure 1-3

Placebo effect on back pain



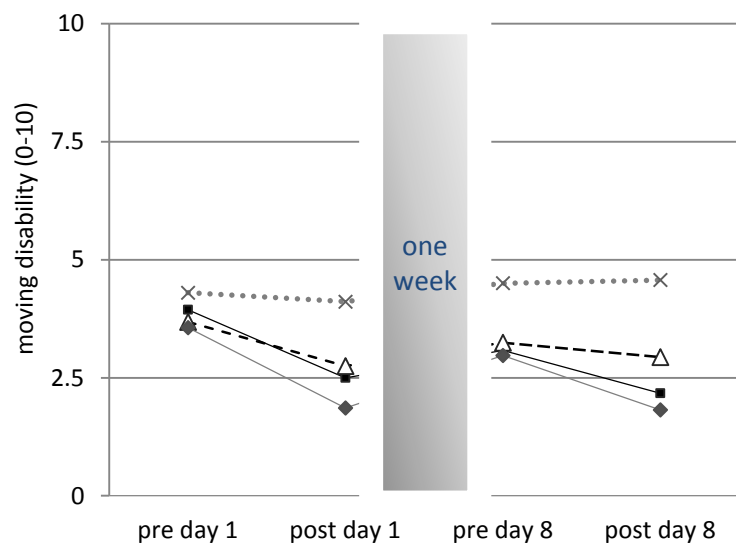
A

Placebo effect on pain behavior: Self-ratings of functional capacity (0-100%)



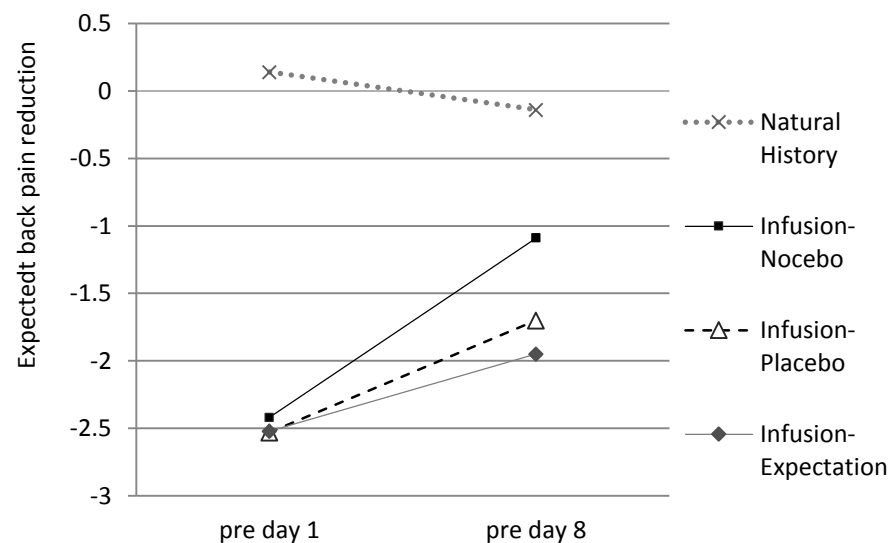
B

Pain behavior: Self-ratings of perceived impairment of moveability



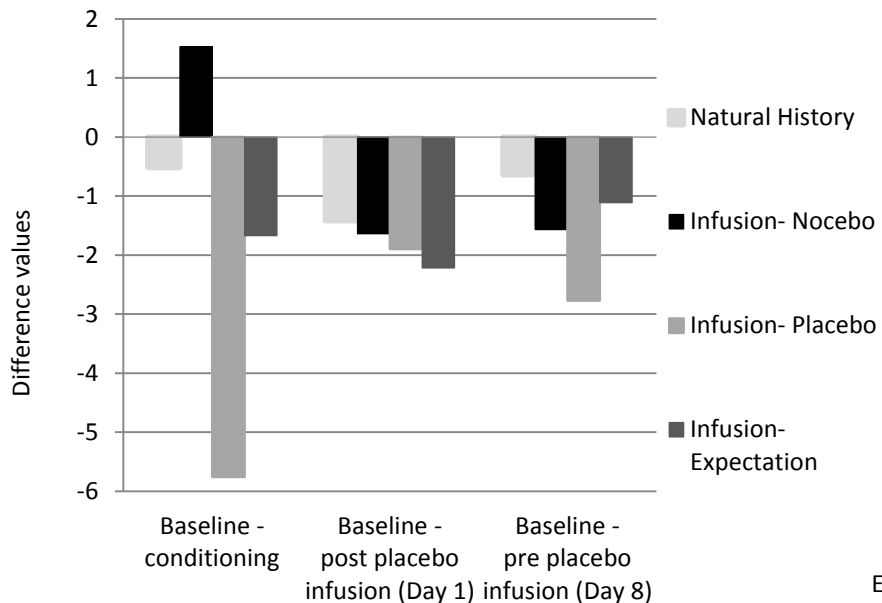
C

Expectancy of back pain reduction



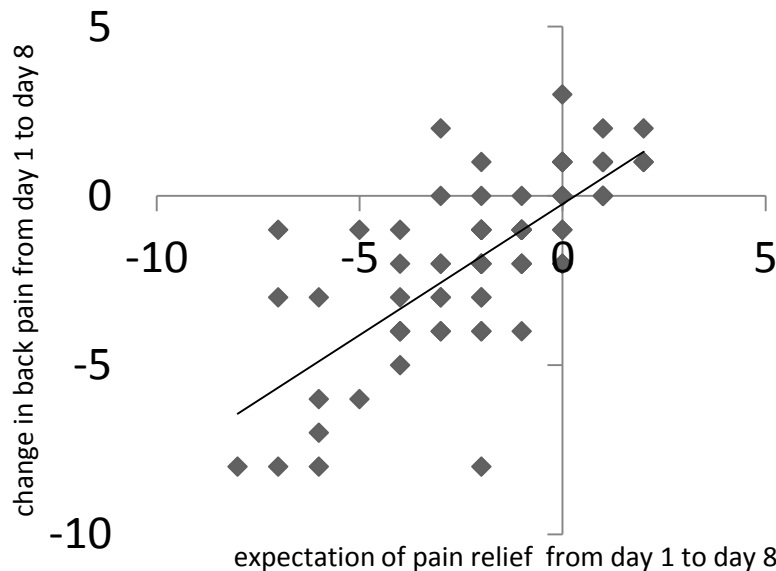
D

Placebo effect on acut pain ratings



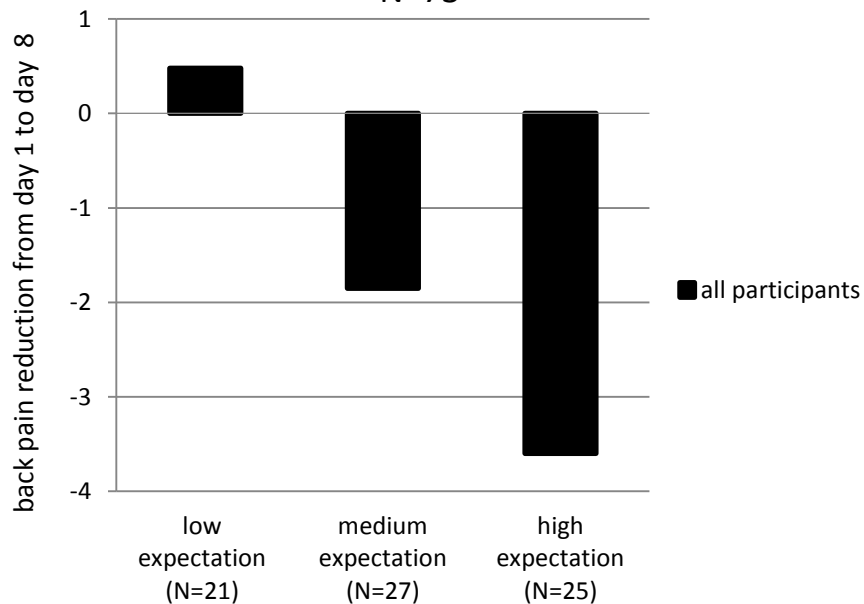
E

Correlation expected and real pain reduction over time N=73



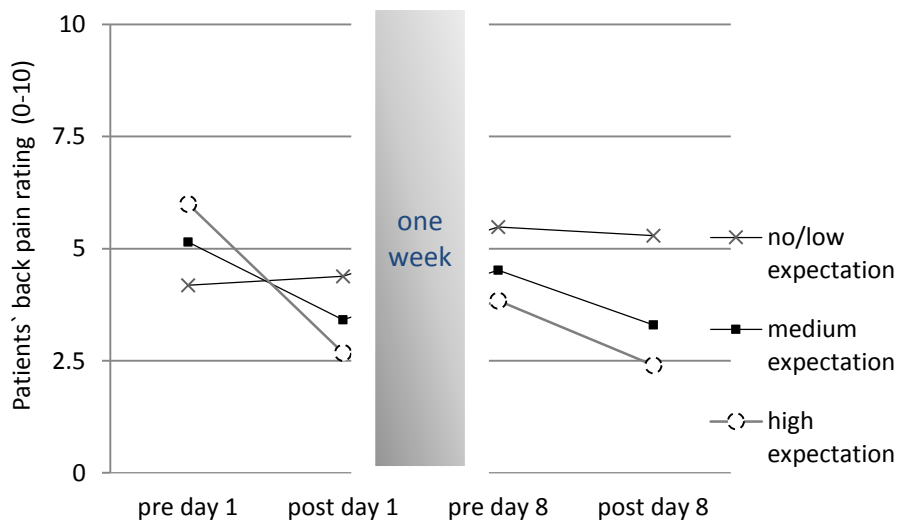
F

Back pain reduction via expectation N=73



G

Placebo effect on back pain N=73



H

Placebo effect on back pain "Infusion- nocebo conditioning", N=21

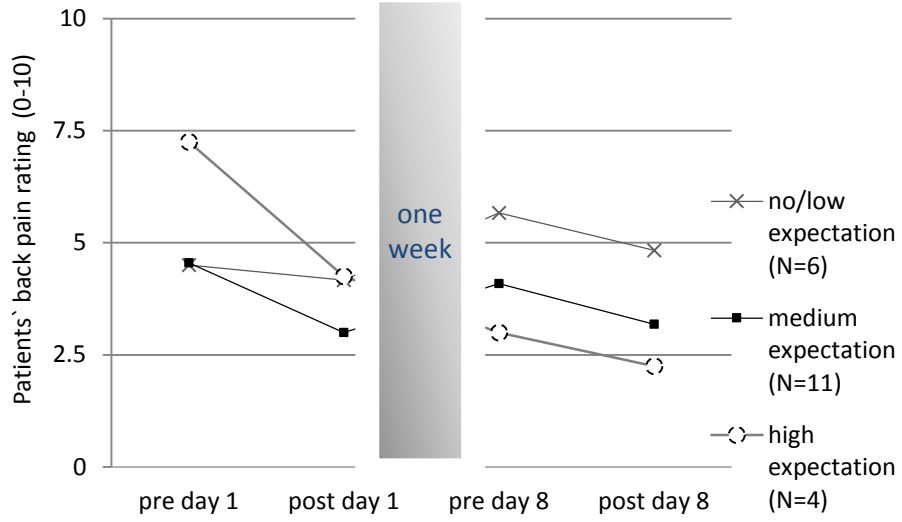


Table 1 Baseline demographic, clinical and pain characteristics ¹⁾

	Sham Infusion – placebo conditioning (n=17)	Sham Infusion – no conditioning (n=21)	Sham Infusion – nocebo conditioning (n=21)	Natural History (n=14)
Demographic characteristics				
Age (years)	47.29 (12.17)	55.48 (10.72)	49.35 (12.91)	48.07 (8.49)
Sex: Male	10 (13.70%)	5 (6.85%)	11 (15.07%)	6 (8.22%)
Sex: Female	7 (9.59%)	16 (21.92%)	10 (13.70%)	8 (10.96%)
Clinical characteristics				
Back pain duration in total (months)	121.12 (126.32)	222.38 (143.33)	164.38 (124.51)	111.86 (92.05)
Back pain duration of current intensity (months)	2.94 (0.24)	2.95 (0.22)	2.95 (0.21)	2.93 (0.26)
Disability through by back pain	4.24 (2.63)	4.81 (1.43)	5.45 (1.93)	5.00 (1.71)
Back pain intensity (average last 3 months)	5.65 (1.80)	6.29 (1.34)	6.00 (1.48)	5.43 (1.74)
Back pain intensity strongest pain last 3 months)	7.94 (1.14)	8.05 (1.24)	7.90 (1.25)	8.14 (0.86)
Pain characteristics (Milliampere mA)				
Day 1 Detection threshold	0.48 (0.39)	0.62 (0.77)	0.30 (0.14)	0.37 (0.16)
Day 1 & 8 Pain stimulus baseline	1.90 (1.90)	1.74 (1.23)	1.50 (1.70)	1.70 (1.51)
Day 1 Pain threshold	2.32 (1.79)	2.00 (1.38)	2.04 (2.14)	2.74 (2.44)
Day 1 Stimulus, condi. ²⁾	0.62 (0.57)	Baseline stimulus	3.14 (2.36)	Baseline stimulus

¹⁾ Data are mean values (SD), n (%) or n. None of the variables revealed significant differences between groups.

²⁾ Pain stimulus, condi. = Conditional pain stimulus during phase of conditioning; individual pain stimuli were reduced to detection threshold level in Placebo conditioning and to Pain threshold level in nocebo conditioning. The non-conditional group and the NH received their original pain stimulus (baseline).

Table 2

Patients' back pain ratings: Mean values, standard deviations, and effect sizes of the placebo effect according to the different instructions, conditioning conditions and expectation of pain relief

Experimental manipulation			↓ Infusion						↓ one week						
			expectation of pain relief day 1-8		pain ratings pre day 1 ¹⁾		pain ratings post day 1		pain ratings pre day 8		pain ratings post day 8		repeated measures pre day 1 - post day 1- pre day 8 - post day 8		
Instruction	Conditioning	Group	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	F ²⁾	p	Eta ³⁾
Infusion	Placebo	1	-2.47	1.87	5.47	1.70	3.24	2.48	4.65	2.62	3.41	2.52	(3, 48) 9.94	<.001	0.38
	without	2	-2.76	2.11	5.57	1.63	2.43	1.88	4.38	1.91	2.57	2.22	(2.01, 40.27) 25.65	<.001	0.56
	Nocebo	3	-1.90	2.82	5.05	1.68	3.57	2.27	4.33	1.88	3.48	2.18	(2.07, 41.40) 5.45	< .01	0.21
Natural History	without	4	-0.35	1.64	5.29	1.54	5.00	2.35	5.07	1.90	5.36	1.98	(1.83, 23.80) 0.16	=.92	0.01
Differences between groups/time/expectation of relief			F _(3,69) = 3.63 p < .05		F _(3,69) = .39 p = .75		F _(3,69) = 3.77 p < .05		F _(3,69) = .42 p =.73		F _(3,69) = 4.38 p < .01				

¹⁾ Baseline. Patients' ratings of back pain, numerical rating scale from 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable).

²⁾ Analysis of variance repeated measures: before day 1 –after day 1 –before day 8- after day 8.

³⁾ Eta-Quadrat: Effect size repeated measures

Table 3

Self-ratings of functional capacity (0-100%) and of perceived impairment of movability caused by back pain: Mean values, standard deviations, and effect sizes of the placebo effect according to the different instructions, conditioning conditions

Experimental manipulation			↓ Infusion		↓ one week		↓ Infusion		repeated measures					
Instruction	Conditioning	Group	functional capacity pre day 1 ¹⁾	SD	functional capacity post day 1	SD	functional capacity pre day 8	SD	functional capacity post day 8	SD	F ²⁾	p	Eta ³⁾	
Infusion	Placebo	1	67.45	28.17	72.54	29.23	70.98	31.35	76.86	29.16	(3, 48)	1.60	<.05	0.15
	without	2	64.76	21.61	77.46	21.44	73.33	22.31	78.73	22.47	(2.07, 41.42)	7.38	<.01	0.27
	Nocebo	3	61.26	22.07	73.33	23.19	73.33	15.91	78.73	17.96	(1.84, 36.92)	5.01	<.05	0.20
Natural History	without	4	53.33	21.56	54.76	23.70	57.61	22.58	53.86	23.01	(1.81, 23.58)	0.43	=.63	0.03
Differences between groups/time/expectation of relief			F _(3,69) = 1.04 p = .37		F _(3,69) = 2.65 p = .055		F _(3,69) = 1.61 p = .19		F _(3,69) = 4.20 p <.01					
			Impairment movability pre day 1¹⁾		Impairment movability post day 1		Impairment movability post day 8		Impairment movability post day 8		repeated measures pre 1- post 1- pre 8- post 8			
Instruction	Conditioning	Group	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	F ²⁾	p	Eta ³⁾	
Infusion	Placebo	1	3.68	3.46	2.75	3.12	3.24	3.46	2.94	3.19	(1.66,25.56)	1.60	=.20	0.09
	without	2	3.56	2.11	1.86	1.95	2.97	2.46	1.82	2.32	(3,60)	15.79	< .01	0.44
	Nocebo	3	3.94	2.52	2.50	2.60	3.08	2.08	2.17	1.73	(1.96,39.33)	5.10	< .05	0.20
Natural History	without	4	4.30	2.14	4.11	2.64	4.50	2.77	4.57	2.38	(2.07,26.92)	0.60	= .56	0.04
Differences between groups/time/expectation of relief			F _(3,69) = .25 p = .85		F _(3,69) = 2.19 p = .09		F _(3,69) = 1.13 p =.34		F _(3,69) = 4.07 p =.01					

¹⁾ Baseline. Patients' ratings of functional capacity (0= no functional capacity, 100: max. functional capacity) and impairment of movability (0= no disability, 10: inability of movability).

²⁾ Analysis of variance repeated measures: pre day 1 –post day 1 –pre day 8- post day 8.

³⁾ Eta-Quadrat: Repeated measurements 4 time points.

Table 4

Table 4

Patients' acute pain ratings: Difference values and standard deviations of the placebo effect relating to the different instructions and conditioning conditions

Experimental manipulation			day 1		day 8		repeated measures					
Instruction	Conditioning	Group	Difference 1 st baseline – conditioning/ without		Difference 1 st baseline - 1 st result ¹⁾		Difference 1 st baseline - 2 st result ²⁾		Difference day 1 - Difference day 8			
			M	SD	M	SD	M	SD	F ³⁾	P	d ⁴⁾	
Infusion	Placebo	1	-5.76	1.10	-1.90	2.06	-2.77	2.32	(1,16) 1.01	= .32	.06	
	without	2	-1.67	1.50	-2.22	1.70	-1.11	2.32	(1,20) 5.16	< .05	.20	
	Nocebo	3	1.53	0.96	-1.64	2.12	-1.57	2.95	(1,20) 0.02	= .88	.00	
Natural History	without	4	-0.52	0.96	-1.42	1.24	-0.64	2.61	(1,13) 0.88	= .36	.06	
Differences between groups/time			F _(3,69) = 124.65 p < .001		F _(3,69) = .61 p = .60		F _(3,69) = 2.06 p = .11					

¹⁾ Infusion had occurred/ or waiting time by Natural History followed by conditioning or without conditioning.

³⁾ Baseline. Patients' ratings of experimental pain from 0 no pain to 14 strongest pain.

³⁾ Analysis of variance repeated measures: Difference values between day 1- and day 8.

⁴⁾ Cohens d: Repeated measurements 2 time points.

Table 5

Patients' expectations of pain relief due to the infusion

		Expectation of pain relief (difference from current to prognosticated back pain)											
		expectation pain relief day 1 ¹⁾		expectation pain relief day 8 ²⁾		longterm expectation pain relief day 1-8 ³⁾		Difference day 1 to day 8 ⁴⁾		repeated measures pre day 1 - pre day 8			
Instruction	Conditioning	Group	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	F ⁵⁾	p	d
Infusion	Placebo	1	-2.53	0.94	-1.70	1.49	-2.47	1.87	-0.82	1.55	(1,16) 4.79	<.05	.23
	without	2	-2.52	1.36	-1.95	1.62	-2.76	2.11	-0.57	1.50	(1,20) 3.03	=.09	.13
	Nocebo	3	-2.42	1.69	-1.09	1.54	-1.90	2.82	-1.33	1.59	(1,20) 14.73	<.01	.42
Natural History	without	4	0.14	0.94	-0.14	1.70	-0.35	1.64	-0.28	1.48	(1,13) 0.51	=.48	.03
Differences between groups/time point			F _(3,69) = 15.03 p < .001		F _(3,69) = 4.14 p = .009		F _(3,69) = 3.63 p = .017		F _(3,69) = 3.18 p = .029				

¹⁾ Before Infusion on day 1 difference values: Expectation of pain relief from current pain on NRS on day 1 to expected pain on NRS on day 1.

²⁾ Before Infusion day on 8 difference values: Expectation of pain relief from current pain on NRS on day 8 to expected pain on NRS on day 8.

³⁾ Before Infusion day on 1 difference values: Expectation of pain relief from current pain on NRS on day 1 to expected pain on NRS on day 8.

⁴⁾ Difference between expectation on day 1 and expectation on day 8.

Supplement 1 CONSORT Flow Diagram

Enrollment

Assessed for eligibility (n= 154)

Excluded (n= 58)

- pilot patient (n= 1)
- not meeting inclusion criteria (diagnoses; n= 20)
- not meeting inclusion criteria (back pain < 3; n= 8)
- declined to participate (n=29)

Randomized (n=96)

Allocation

Allocated to PLAC (n= 24)

- Received allocated intervention: n= 20
- Did not receive allocated intervention / dropped out
n=1 due to personal reason
n= 2 due to side-effects after 1st infusion
n= 1 due to intolerance to the electrical impulse

N= 20

Allocated to EXP (n= 24)

- Received allocated intervention: n= 24
- Did not receive allocated intervention
n= 0

N= 24

Allocated to NOC (n= 24)

- Received allocated intervention: n= 24
- Did not receive allocated intervention
n= 0

N= 24

Allocated to NH (n= 24)

- Received allocated waiting time: n= 17
- Did not receive allocated waiting time
n= 1 failed to appear to the experiment
n= 3 declined after allocation to the NH
n= 3 declined after day 1 of the experiment

N= 17

Analysis

Analysed (n= 17)

- Excluded from analysis (n= 3 due to back pain rating at assessment < 3)

Analysed (n= 21)

- ◆ Excluded from analysis (n= 3 due to back pain rating at assessment < 3)

Analysed (n= 21)

- ◆ Excluded from analysis (n= 3 due to back pain rating at assessment < 3)

Analysed (n= 14)

- ◆ Excluded from analysis (n= 3 due to back pain rating at assessment < 3)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1, 2, 5, 7
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	5, 6, 7, 9
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	4,5
	2b	Specific objectives or hypotheses	5
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	9, 11, 12
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	-
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	6, 7
	4b	Settings and locations where the data were collected	6, 9
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	8, 9, 10, 11
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	16 - 23
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	6, 7
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	6, 7
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	6, 7
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	6, 7
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	7
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	11

		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	-
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	14, 15
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	15
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	6
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	"
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	"
	14b	Why the trial ended or was stopped	"
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	included
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	included
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	included
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	included
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	--
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Not applicable
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	28
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	28, 29
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	24 - 27
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	8
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	8
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	29

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming; for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

9.3. Studie III

Müller, M., Kamping, S., Benrath, J., Skowronek, H., Schmitz, J., Klinger, R., & Flor, H. (2016). Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 20(9), 1530–1541. doi: 10.1002/ejp.877

ORIGINAL ARTICLE

Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients

M. Müller^{1,2,#}, S. Kamping^{1,3,#}, J. Benrath², H. Skowronek¹, J. Schmitz³, R. Klinger³, H. Flor¹

1 Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany

2 Department of Anesthesiology, Center of Pain Therapy, University Medical Center Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany

3 Department of Anesthesiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Correspondence

Herta Flor

E-mail: herta.flor@zi-mannheim.de

[#]Both authors contributed equally.

Funding sources

This work was supported by grants of the Deutsche Forschungsgemeinschaft (FOR 1328/1) to HF (FI 156/33-1) and RK (KI 1350/3-1).

Conflicts of interest

None declared.

Accepted for publication

28 February 2016

doi:10.1002/ejp.877

Abstract

Background: Placebo analgesia refers to the reduction in pain due to the administration of an inert treatment. It is induced by expectations of pain relief which are enhanced by learning mechanisms. In healthy humans, prior positive experiences enhance the placebo response. However, the effects of patients' prior experiences with treatment on placebo responses have not yet been examined. This study investigated how verbal information, learning and treatment history influence the magnitude of placebo analgesia in chronic pain.

Methods: We administered a pharmacological placebo intervention in a sample of chronic pain patients ($n = 49$) who were seeking treatment in an outpatient pain clinic. Analyses were based on placebo responders.

Results: We found that verbal information about a potent pain-relieving effect of the intervention induced a large placebo analgesic response to both acute experimental ($F(1,44) = 43.35$, $p < 0.001$) and chronic pain ($F(1,44) = 37.72$, $p < 0.001$). However, the placebo responses to experimental and chronic pain were not significantly related ($r = 0.012$, $p = 0.95$). An additional conditioning procedure did not significantly enhance placebo analgesia. Treatment history modulated the magnitude of the placebo response: patients with a more negative pain-related treatment history reported significantly larger placebo responses to their own chronic pain ($\tau = 0.271$, $p = 0.044$).

Conclusions: We could show that placebo responses to both acute and chronic pain are high in pain treatment settings and that treatment history modulates this effect. Different mechanisms might underlie placebo responses to acute and chronic pain. Our findings highlight the necessity of considering placebo responses and treatment history in the treatment of chronic pain.

What does this study add?:

- Placebo analgesia following verbal information of potent pain relief is high in chronic pain patients in a clinical setting.
- It is modulated by treatment history.
- Different mechanisms might underlie placebo analgesia to acute and chronic pain.

1. Introduction

Placebos are pharmacologically inert substances or sham treatments that can induce positive treatment effects. Placebo effects are complex psychobiological phenomena not only active in clinical trials but also important in clinical practice as they modulate patients' responses to active treatments (Colloca et al., 2004). The placebo response is defined as a person's improvement in symptoms following the application of a placebo (Enck et al., 2013). Placebo analgesia refers to the pain-relieving effect induced by a placebo.

The behavioural and neurobiological mechanisms of placebo analgesia have been studied in detail (for review, see Colloca et al., 2013) with expectancy of a positive treatment outcome and classical conditioning as the key psychological mechanisms. Expectancy is thought to mediate the effects of verbal instructions and is believed to reduce anxiety (Petrovic et al., 2005; Zhang et al., 2013) and stress (Flaten et al., 2011). It has been induced by verbal information (e.g. 'powerful painkiller'). Conditioning has been induced by the reduction in the intensity of an experimental painful stimulus after the administration of a placebo (Price et al., 1999), thus associating the placebo with the experience of pain reduction. Both mechanisms influence the magnitude of the placebo response. In healthy subjects, verbal information plus conditioning produce larger and longer lasting placebo effects than verbal information alone (Voudouris et al., 1990; Colloca and Benedetti, 2006; Colloca et al., 2008).

Research on experimental placebo effects in patients has been sparse. For example, in patients with irritable bowel syndrome (Vase et al., 2003) reductions in experimental pain ratings after placebo administration have been reported. In patients with atopic dermatitis (Klinger et al., 2007), conditioning enhanced expectancy-induced placebo analgesia to acute pain and produced longer lasting effects than verbal information alone.

In healthy subjects, Kessner et al. (2013) experimentally manipulated treatment history and reported that positive treatment history enhanced subsequent analgesic responses to a new, unrelated treatment. As chronic pain patients often experience repeated treatment failures, their treatment history may negatively affect their response to new treatments. To optimize the effectiveness of analgesic treatments in clinical settings, it is important to experimentally examine placebo responses to chronic

pain and to investigate if the same mechanisms that underlie placebo responses to acute experimental pain also modulate placebo responses to chronic pain. In this study, we examined chronic pain patients during their visit to an outpatient clinic and tested placebo responses to both acute experimental and chronic pain. To mimic the natural clinical setting we focused on inducing expectancy by verbal information and additionally introduced conditioning. We hypothesized that patients would show placebo analgesia to both acute and chronic pain to the instruction that a potent pain killer would be applied. We assumed that these expectancy-induced placebo responses would be enhanced by classical conditioning and that patients with a positive treatment history would show larger placebo responses than those with a negative treatment history.

2. Methods

2.1 Patients

We recruited 50 patients at the outpatient pain clinic (OPC) of the Pain Treatment Center, Department of Anesthesiology, University Medical Center Mannheim, Germany. Recruited were male and female volunteers with chronic persistent pain due to abnormal functioning of the musculoskeletal system (cf. International Association for the Study of Pain, 2012), with a pain duration of at least 6 months, aged between 18 and 75. Excluded were patients with pain due to abnormal functioning of the nervous system, of the respiratory and cardiovascular systems, of the cutaneous and subcutaneous and associated glands, of the gastrointestinal system, of the genito-urinary system or of other organs or viscera (International Association for the Study of Pain, 2012). Patients with acute or chronic psychotic disorders were excluded; further, insufficient language proficiency in German, cognitive impairment, intake of tranquilizers, current medication or substance abuse or addiction, suicidal tendencies or tendencies to harm others, and pregnancy were defined as exclusion criteria. During data analyses, one patient was excluded as the size of the placebo response for experimentally induced pain exceeded three times the standard deviation (SD) of the mean of the other subjects. The analyses were thus based on a total of 49 patients. The patients were told that the objective of the study was to investigate pain perception under the influence of a potent transdermal analgesic

patch. They received a pharmacological placebo intervention (treatment group) along with the instruction that the intervention had a potent pain-relieving effect [verbal instruction (VI)]. Half of the patients in the treatment group underwent an additional classical conditioning procedure [verbal instruction + classical conditioning (VI + CC)]. The patients were randomly assigned either to the VI or to the VI + CC treatment groups, resulting in 25 patients in the VI and 24 patients in the VI + CC group. To control for possibly confounding factors like regression to the mean or natural fluctuations of chronic pain, we additionally included a matched control (non-treatment) patient group [natural history (NH), $n = 10$]. Variability in chronic pain was limited by investigating only patients with chronic musculoskeletal pain. Patients in the treatment and non-treatment groups did not significantly differ in relevant demographic and disease characteristics (see Table 1; see also Supporting Information Table S1 for primary and secondary pain localizations).

Written informed consent was obtained from all patients prior to participation. The Ethics Committee of the Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany, approved the study. All patients were informed about the purpose of the study and signed informed consent. The patients were not requested to interrupt their treatment regimen and continued their usual medication intake

while participating in the study (see Supporting Information Table S2 for details on medication intake at the time of the experiment and Supporting Information Results S1 for details on the relationship between classes of analgesic medication taken at the time of the experiment and magnitude of the placebo analgesic responses).

2.2 Experimentally induced pain

Pressure-pain stimuli were applied manually to the thenar of the left hand through a pressure algometer (Wagner Force One FDIX RS 232; Wagner Instruments, Greenwich, UK). For stimulus calibration, stimuli with rising magnitudes were applied through the algometer in three ascending series. Within each series, stimuli were given until patients indicated that the stimulus was 'just painful' by giving a sign, then the series was stopped. The individual pain threshold was determined as the mean value of the last stimuli of the last two stimulus series. To determine the individual stimulation magnitude for the experiment, we added a constant of 30 kilopascal (kPa) to the individual pain threshold. This stimulus magnitude was then applied and the patients rated its pain intensity on a visual analogue scale (VAS), 100 mm in length, anchored with the endpoints 'no pain' to the left and 'worst pain imaginable' to the right. All ratings were later converted to a 0–100 scale. When the reported VAS value corresponded to

Table 1 Baseline demographic and disease characteristics. Data are presented for 49 chronic musculoskeletal pain patients in the treatment arm assigned to the verbal instruction (VI) and verbal instruction + classical conditioning (VI + CC) experimental groups, and for 10 chronic musculoskeletal pain patients in the non-treatment arm (NH, natural history) [means (M), standard deviations (SD), number of patients (n)].

	VI (n = 25)	VI + CC (n = 24)	NH (n = 10)	
Sex (n (%) male/n (%) female)	11 (44)/14 (56)	13 (54.2)/11 (45.8)	3 (30)/7 (70)	$\chi^2(2) = 1.72, p = 0.42^a$
Duration of pain				
$n < 1$ year	8	5	1	$\chi^2(4) = 2.56, p = 0.63$
$n < 5$ years	12	12	6	
$n > 5$ years	4	6	3	
	<i>M ± SD (range)</i>	<i>M ± SD (range)</i>	<i>M ± SD (range)</i>	
Age (in years)	56.92 ± 15.91 (28–87)	58.54 ± 13.35 (33–81)	55.90 ± 6.06 (47–68)	$F(2, 56) = 0.16, p = 0.85$
Education (in years)	9.92 ± 2.22 (3.5–13)	10.30 ± 2.40 (5–14)	10.80 ± 1.62 (9–13)	$F(2, 55) = 0.59, p = 0.56$
Intensity of chronic pain before placebo intervention (VAS 0–100) ^b	45.40 ± 19.67 (16–80)	44.63 ± 22.07 (17–78)	38.10 ± 17.77 (15–74)	$F(2, 56) = 0.49, p = 0.62$
Depression inventory CES-D ^c	18.87 ± 11.15 (1–38)	22.85 ± 12.05 (1–45)	18.40 ± 9.70 (8–41)	$F(2, 50) = 0.84, p = 0.44$

^aAll p two-tailed.

^bMeasured with a visual analogue scale (VAS), 100 mm in length, with the endpoints 'no pain' to the left and 'worst pain imaginable' to the right; ratings were later converted to a 0–100 scale. See Supporting Information Table S1 for primary and secondary pain localizations.

^cMeasured with the German version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (Hautzinger & Bailer, 1993).

a pain rating of 50 ± 15 mm, the calibration procedure was complete.

2.3 Pharmacological placebo intervention

Patients in the treatment groups (VI and VI + CC) received the pharmacological placebo intervention, which consisted of an adhesive patch (OPSITE Post-OP Visible; Smith & Nephew, London, UK) placed on the upper back of the patient, along with an infusion device. The infusion line was connected to a bag of saline solution. This bag was injected via a syringe with a second (saline) solution that was labelled 'Taroxin – hydromorphone, 1 mL = 10 mg' and the patients were instructed that this was the potent analgesic ingredient. The combined 'analgesic' solution was dripped underneath the patch to deliver the 'analgesic' through the skin and into the bloodstream ('transdermal application'). Delivery of the 'analgesic' solution into the patch caused a distinct local cold sensation. The patients were told that the analgesic patch, although applied locally at the upper back, would be acting centrally and thus be very effective in causing pain relief from both chronic pain and experimentally induced pressure pain after an exposure time of 5 min.

2.4 Experimental design

Conditioning in the VI + CC group was performed by reducing the magnitude of the pressure-pain stimuli after application of the pharmacological placebo to the value corresponding to the pain threshold, thus inducing an additional learning experience (see Fig. 1). The non-treatment group (natural history, NH) underwent the same paradigm of painful experimental stimulation as the treatment groups (but without the conditioning procedure).

2.4.1 Assessment of treatment history

Before the experiment, treatment history was assessed by a standardized interview (Flor and Turk, 2011) where patients were asked to indicate every pain medication currently and previously taken. For each medication, its effectiveness in relieving chronic pain was rated on a seven-point numerical Likert-scale ranging from '-3 = pain was much worse' to '0 = no change' to '+3 = pain was much better'.

2.4.2 Pre-treatment block (baseline) and post-treatment block

Immediately prior to the first block of pressure-pain stimuli (baseline), the patients rated the intensity and

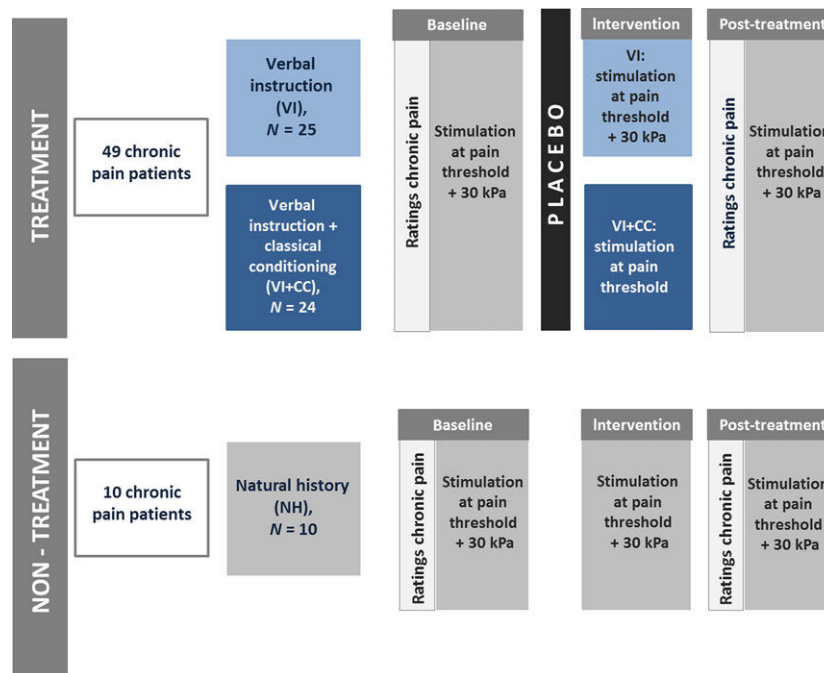


Figure 1 Experimental design. Patients in the treatment arm were randomly assigned to either the verbal instruction (VI) or the verbal instruction + classical conditioning (VI + CC) group. In the non-treatment arm, the natural history (NH) of pain perception was controlled. The NH group underwent the same experimental pressure-pain stimulation as the treatment groups, but without conditioning and without any pharmacological placebo intervention. kPa, kilopascal.

unpleasantness of their chronic pain on a 100-mm VAS (endpoints 'no pain/not unpleasant' – 'worst pain imaginable/most unpleasant'). The patients received five successive pressure-pain stimuli at the predetermined magnitude that corresponded to their VAS rating of 50 ± 15 mm during calibration. The pain intensity of each stimulus was rated immediately after application on the VAS. At the end of the block, the patients additionally rated the overall unpleasantness of all five pressure-pain stimuli on the VAS. The pain unpleasantness of the pressure stimuli was rated only once due to time restrictions. The post-treatment block was identical to the baseline block.

2.4.3 Placebo-treatment block: intervention

Prior to the second block of pressure-pain stimuli, the 'analgesic' solution was delivered into the patch in the treatment groups (VI and VI + CC). After the exposure time of 5 min (NH: 5 min of waiting), all patients again received five successive pressure-pain stimuli. In the VI (and the NH) group, the same stimulus magnitude was applied as in the baseline block (corresponding to VAS 50 ± 15 mm during calibration). In the VI + CC group, however, classical conditioning was performed by reducing the stimulus magnitude (unknown to the patients) to the value that corresponded to their pre-determined pain threshold. The rating procedure of pressure-pain stimulus intensity and unpleasantness was identical to baseline.

2.4.4 Manipulation check and debriefing

The NH group was debriefed immediately after completion of the experimental procedure. The patients in the treatment groups were contacted by phone after completion of the entire study for manipulation check and debriefing. Of the 50 patients in the treatment groups, 38 were reached in total (76%) 4 months after study participation (mean = 19.97 weeks, SD = 2.79, range 14–26). The patients were asked to report in their own words what the objective of the study had been (manipulation check) and were then asked if they believed they had been given a true analgesic within the framework of the study ('yes' – 'no' – 'do not know'). Finally, the patients were debriefed about the actual background of the study.

2.5 Statistical analyses

In the treatment groups, placebo responses were determined for every patient as the difference between ratings in post-treatment relative to the baseline block. Larger (i.e. more negative) differences

in ratings for the contrast reflect larger placebo responses, positive differences pain aggravation. Patients in the treatment arm were then dichotomized into placebo 'responders' and 'non-responders': a responder was defined as showing a reduction in intensity ratings (<0) from baseline to post-treatment. Patients reporting a reduction in intensity of experimentally induced pain from baseline to post-treatment were defined as 'responders to experimentally induced pain' ($n = 37$), and patients reporting a reduction in intensity of chronic pain were defined as 'responders to chronic pain' ($n = 37$; see Supporting Information Table S3 for illustration of numbers and percentages of responders and descriptives of the placebo response). We decided to include only placebo responders in the primary analyses of our data, as we were particularly interested if and how treatment history influences the magnitude of placebo analgesia. To ensure completeness of data analyses and interpretation, results for all subjects (i.e. including non-responders; $n = 49$) are additionally reported in the results section and are addressed in the discussion and conclusions section. Baseline demographic and disease characteristics for placebo responders and non-responders are reported in the Supporting Information Tables S4 and S5.

To analyse effects of the placebo intervention (treatment vs. non-treatment) and of the experimental manipulation in the treatment arm (VI vs. VI + CC) on experimentally induced pain, (mean) ratings of intensity and unpleasantness were entered into two factorial repeated measures-analyses of variance (ANOVA) with the between-subject factor 'group' ('VI' vs. 'VI + CC' vs. 'NH') and the within-subject factor 'time' ('baseline' vs. 'post-treatment'). In the treatment groups, only placebo responders to experimentally induced pain were included. A significant effect of 'time' was followed-up by post-hoc *t*-tests for paired samples, and in case of a significant main or interaction effect of 'group', post-hoc *t*-tests for independent samples were performed. For the analyses of effects of the experimental manipulation on chronic pain, only placebo responders to chronic pain were included. Ratings of intensity and unpleasantness of chronic pain were again entered into two separate repeated-measures ANOVA with the factors 'group (2)' and 'time (2)' and followed-up by post-hoc *t*-tests for paired or independent samples. Effect sizes for the placebo responses (Cohen's *d*) were calculated as the mean ratings at baseline minus the mean ratings at post-treatment, divided by the pooled SD. Positive values for *d* indicate lower pain ratings post-treatment.

Only significant placebo responses to intensity or unpleasantness of acute experimental or chronic pain were followed-up by analyses of the relationship between these two types of responses. Only responders to both experimentally induced and chronic pain ($n = 30$) were included in the analyses and Pearson's correlations were calculated. The amount of shared variance between the placebo responses to experimentally induced and chronic pain was examined by calculating coefficients of determination (R^2).

To assess treatment history, a variable was calculated based on reports in the Pain Interview, where the patients rated the effectiveness of pain-relieving medications they had previously taken. Mean scores served as the variable 'treatment history' (responders to experimentally induced pain: $M = 1.55$, $SD = 0.94$, range 0–3, $n = 30$; responders to chronic pain: $M = 1.56$, $SD = 0.91$, range 0–3, $n = 31$). Significant placebo responses to experimentally induced or to chronic pain were followed-up by analyses of the relationship between the placebo responses and treatment history; Kendall's tau τ was calculated. IBM SPSS Statistics (version 20) was used for all data analyses. Two-tailed p -values are reported for all analyses.

3. Results

3.1 Placebo response to experimentally induced pain

For placebo responders, we found a significant main effect of 'time' for the intensity of experimentally

induced pain ($F(1, 44) = 43.35$, $p < 0.001$). Pain intensity ratings differed significantly between the three groups (interaction effect time \times group: $F(2, 44) = 5.93$, $p = 0.005$). A significant reduction in pain intensity ratings from baseline to post-treatment was observed in both VI + CC (-27% ; $t(16) = 6.21$, $p < 0.001$; $d = 1.51$) and VI (-31% ; $t(19) = 6.38$, $p < 0.001$; $d = 1.43$), but not in NH (-4.5% ; $t(9) = 0.61$, $p = 0.55$; $d = 0.19$). This reduction in pain ratings ('placebo response') differed significantly between groups: the placebo response was significantly higher in VI (mean (M) = -13.06 , $SD = 9.16$; $t(28) = -2.52$, $p = 0.018$) and VI + CC ($M = -17.82$, $SD = 11.84$; $t(25) = -3.08$, $p = 0.005$) compared to the NH group ($M = -2.60$, $SD = 13.39$; see Fig. 2A). However, VI and VI + CC did not significantly differ ($t(35) = -1.38$, $p = 0.18$). For unpleasantness of experimentally induced pain, we did not find any significant main or interaction effects (time: $F(1, 40) = 1.08$, $p = 0.31$; time \times group: ($F(2, 40) = 0.57$, $p = 0.57$), indicating that no significant reduction in unpleasantness ratings occurred due to our placebo intervention.

When all subjects (including non-responders) were analysed, a significant main effect of 'time' for the intensity of experimentally induced pain was observed ($F(1, 56) = 10.76$, $p = 0.002$), with a significant reduction in pain intensity ratings from baseline to post-treatment (-14% ; $t(58) = 4.13$, $p < 0.001$; $d = 0.54$). No significant main or interaction effects were found for group (all $p > 0.22$), however, which indicates that the placebo interven-

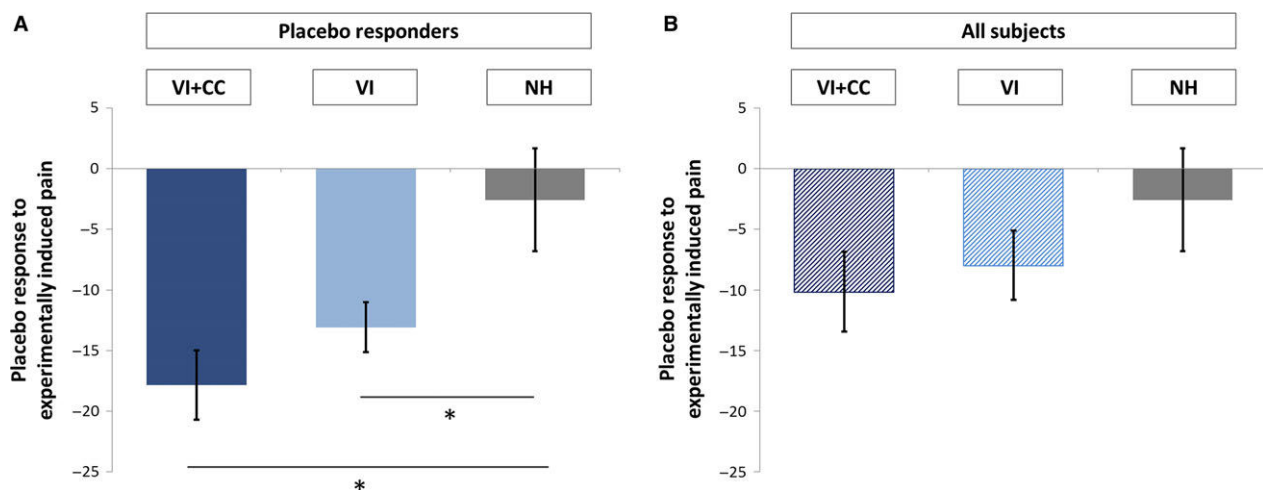


Figure 2 Placebo response to experimentally induced pain. The placebo response was defined as the reduction in pain ratings from baseline to post-treatment (large negative numbers indicate a large, smaller negative numbers a smaller pain reduction). (A) Placebo responders. (B) All subjects (i.e. including non-responders). Mean placebo responses for verbal instruction + classical conditioning (VI + CC) and verbal instruction (VI) and mean pain reduction for natural history (NH) are presented. Error bars refer to the standard error of the mean. * $p < 0.05$.

tion in the treatment groups VI and VI + CC did not result in a significant reduction in intensity of experimentally induced pain beyond the reduction observed in NH (see Fig. 2B). For unpleasantness of experimentally induced pain, no significant main or interaction effects were observed (all $p > 0.40$), indicating that no significant reduction in unpleasantness ratings occurred.

Since we did not find any differential effects of our experimental manipulation for experimentally induced pain, the VI and VI + CC experimental groups were pooled and analysed jointly for all effects on experimentally induced pain.

3.2 Placebo response to chronic pain

For placebo responders, we found a significant main effect of 'time' for the intensity of chronic pain ($F(1,44) = 37.72, p < 0.001$). A significant interaction of time \times group ($F(2,44) = 11.61, p < 0.001$) indicated a significant reduction in pain intensity ratings from baseline to post-treatment in both VI (-43% ; $t(16) = 5.43, p < 0.001; d = 1.32$) and VI + CC (-41% ; $t(19) = 6.55, p < 0.001; d = 1.47$), but not in NH ($+6.8\%$; $t(9) = -1.17, p = 0.27; d = -0.37$). This reduction in pain intensity ratings (placebo response) differed between groups, with the placebo response being significantly higher in VI ($M = -18.77, SD = 14.24; t(25) = -4.41, p < 0.001$) and VI + CC ($M = -18.65, SD = 12.73; t(27.57) = -5.88, p < 0.001$) compared to

the NH group ($M = 2.60, SD = 7.04$; see Fig. 3A). However, again no significant difference was found between VI and VI + CC ($t(35) = 0.026, p = 0.98$), indicating that the additional conditioning procedure did not significantly increase the placebo response to the intensity of chronic pain.

A significant main effect of 'time' was also observed for unpleasantness of chronic pain ($F(1,44) = 22.30, p < 0.001$), however, no main or interaction effects for treatment group were significant (all $p > 0.19$), indicating that the placebo intervention in the treatment groups VI and VI + CC did not result in a significant reduction in unpleasantness of chronic pain beyond the reduction observed in NH.

For all subjects including non-responders, a significant main effect of 'time' for the intensity of chronic pain ($F(1,56) = 11.85, p = 0.001$) was found. A significant interaction of time \times group ($F(2,56) = 4.43, p = 0.016$) indicated a significant reduction in pain intensity ratings from baseline to post-treatment in both VI (-23% ; $t(24) = 3.04, p = 0.006; d = 0.61$) and VI + CC (-32% ; $t(23) = 4.63, p < 0.001; d = 0.95$), but not in NH ($+6.8\%$; $t(9) = -1.17, p = 0.27; d = -0.37$). This reduction in pain intensity ratings (placebo response) differed between groups, with the placebo response being significantly higher in VI ($M = -10.56, SD = 17.35; t(33) = -2.31, p = 0.027$) and VI + CC ($M = -14.42, SD = 15.26;$

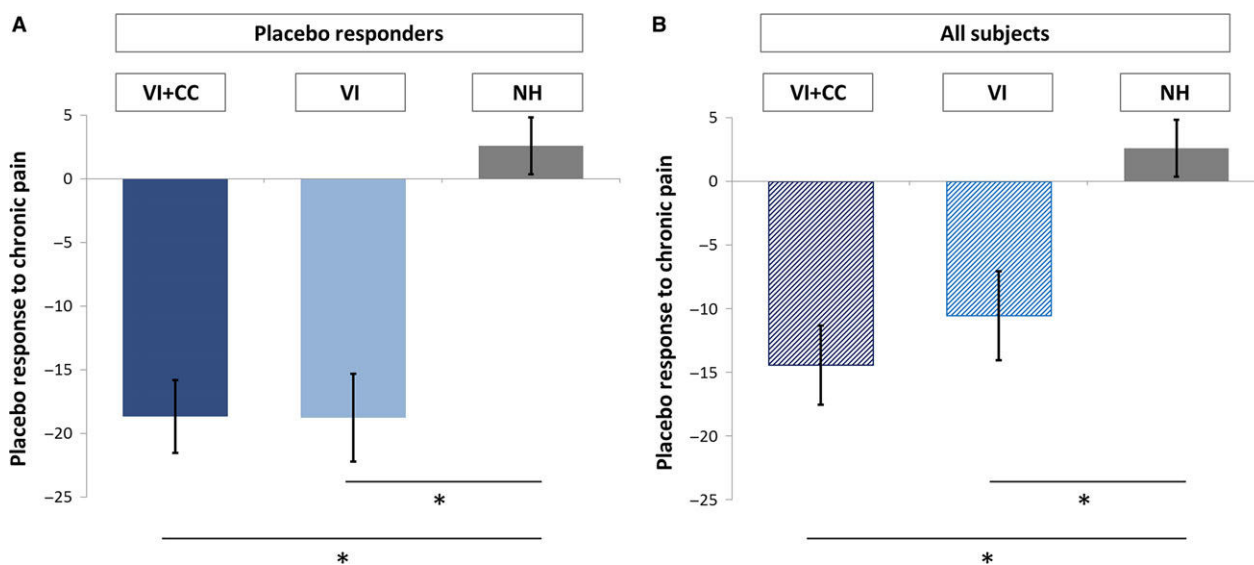


Figure 3 Placebo response to chronic pain. The placebo response was defined as the reduction in pain ratings from baseline to post-treatment (large negative numbers indicate a large and smaller negative numbers a smaller pain reduction). (A) Placebo responders. (B) All subjects (i.e. including non-responders). Mean placebo responses for verbal instruction + classical conditioning (VI + CC) and verbal instruction (VI) and mean pain reduction for natural history (NH) are presented. Error bars refer to the standard error of the mean. * $p < 0.05$.

$t(31.49) = -4.44$, $p < 0.001$) compared to the NH group ($M = 2.60$, $SD = 7.04$; see Fig. 3B). No significant difference was found between VI and VI + CC ($t(47) = -0.83$, $p = 0.41$). A significant main effect of 'time' was also observed for unpleasantness of chronic pain ($F(1,56) = 11.65$, $p = 0.001$), however, no main or interaction effects for treatment group were found (all $p > 0.62$).

Since we did not find any differential effects of our experimental manipulation for chronic pain, the VI and VI + CC experimental groups were pooled and analysed jointly for all subsequent analyses of effects on chronic pain.

3.3 Relationship between the two placebo responses

To examine how the placebo responses obtained in our sample were related, we correlated the placebo responses to the intensity of experimentally induced pain and the intensity of chronic pain. For placebo responders, we did not observe any significant correlation ($r = 0.012$, $p = 0.95$, $R^2 < 0.001$, $n = 30$; see Fig. 4A). When all subjects (i.e. also non-responders) were included, a significant correlation was observed ($r = 0.292$, $p = 0.042$, $R^2 = 0.085$; see Fig. 4B).

3.4 Influence of treatment history on the magnitude of the two placebo responses

For placebo responders, we observed a significant positive correlation between the placebo response to the intensity of chronic pain and treatment history: a more negative treatment history was associated

with larger placebo responses ($\tau = 0.271$, $p = 0.044$, $n = 31$; see Fig. 5A). No significant relationship was found between the placebo response to intensity of experimentally induced pain and treatment history ($\tau = -0.166$, $p = 0.21$).

When all subjects including non-responders were analysed, no significant correlations were observed between treatment history and either the placebo response to intensity of chronic pain ($\tau = 0.052$, $p = 0.65$; see Fig. 5B) or to the placebo response to intensity of experimentally induced pain ($\tau = -0.107$, $p = 0.35$; $n = 41$).

3.5 Manipulation check

All patients in the treatment groups believed they had received a true analgesic within the framework of our study; no patient suspected that he or she had taken part in a placebo analgesia study.

4. Discussion and conclusions

In our study on chronic pain patients, placebo responders reported a significant reduction in the intensity of experimentally induced pressure pain and chronic pain after a placebo intervention in a clinical setting. These placebo responses were not related to natural decreases in pain over time as evident in absence of change in the natural history control group that was tested twice without a placebo intervention. The use of conditioning did not increase the expectation-induced placebo response. Placebo responses to experimentally induced and

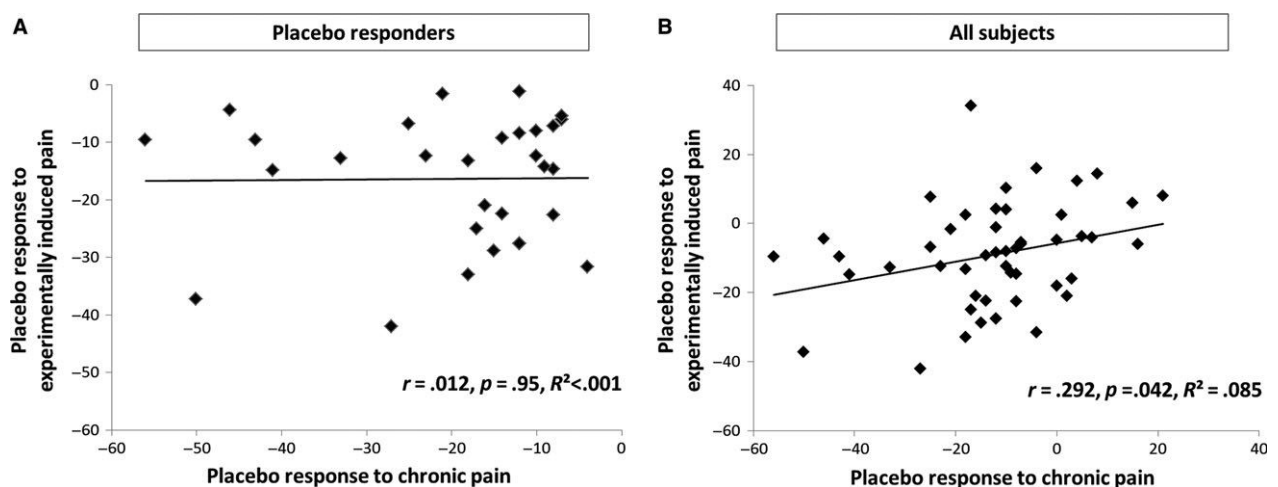


Figure 4 Correlation between the placebo responses to experimentally induced pain and to chronic pain. The placebo response was defined as the reduction in pain ratings from baseline to post-treatment, with large negative numbers indicating a large pain reduction and smaller negative numbers a smaller pain reduction. (A) In placebo responders. (B) In all subjects (i.e. including non-responders).

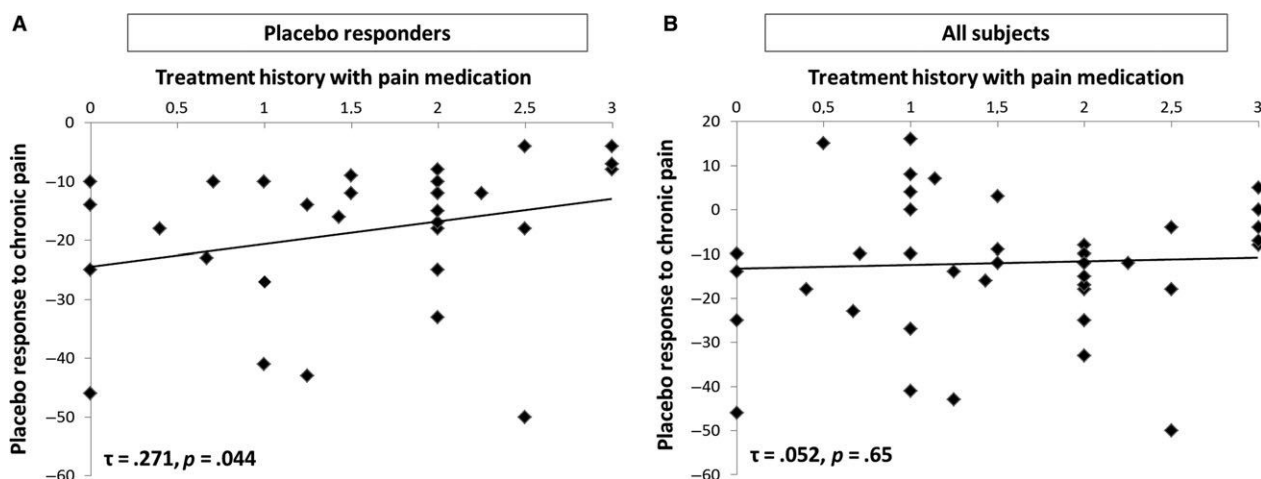


Figure 5 Correlation between the placebo response to chronic pain and treatment history. The placebo response was defined as the reduction in pain ratings from baseline to post-treatment (large negative numbers indicate a large, smaller negative numbers a smaller pain reduction). Treatment history was assessed via a pain interview (higher mean scores indicate a positive treatment history with pain medication, i.e. high efficacy). (A) In placebo responders. (B) In all subjects (i.e. including non-responders).

chronic pain were not significantly correlated. Patients with a more negative treatment history showed larger placebo responses to chronic pain than patients with a positive treatment history.

4.1 Placebo responses in chronic pain patients

For placebo responders, we found a 29% placebo-induced reduction in experimentally induced pain with an effect size of 1.47, comparable to published results on placebo analgesia in experimental pain. Vase et al. (2002) summarized effect sizes of placebo analgesia for experimental studies on healthy subjects (mean effect size 0.95) and for clinical trials in patients that contained a placebo group (mean effect size 0.15). An analysis of clinical trials on the treatment of neuropathic pain in the USA (Tuttle et al., 2015) observed an increase in responses to sham treatments in clinical trials since 1990, making it more difficult to demonstrate the superiority of a medication over placebo. Vase et al. (2002) reported no significant differences in effect sizes for experimental versus clinical trials, indicating that the placebo response to experimental pain was similar in magnitude for patients and controls. Only few experimental studies on placebo analgesia examined patients outside of clinical trials with experimental pain reductions ranging from 30% (Vase et al., 2005; Craggs et al., 2007) to more than 40% (Vase et al., 2005; Klinger et al., 2007; Lee et al., 2012).

We observed a placebo-induced reduction in chronic pain of 42% with an effect size of 1.40 in placebo responders. Pain reduction in chronic low

back pain patients ranged from 8% (Wasan et al., 2006) to 60% (Hashmi et al., 2012) when they were assigned to placebo control groups. Overall the size of the placebo response to experimentally induced pain in our chronic pain patient sample of placebo responders was comparable to that of healthy control subjects and chronic pain patients reported in the literature. When we included all subjects in the analyses ($n = 49$), we still observed a considerable placebo-induced reduction in chronic pain (–28% with an effect size of 0.78). Additional analyses further revealed that current intake of anticonvulsive medication or NSAIDs accounted for a small part of the variance (about 8%) of placebo analgesia to chronic pain (see Supporting Information Results S1 for details). Future studies should collect medication intake and further analyse its possible influence.

In our study design, possible sex differences (Aslaksen et al., 2011) or the effects of menstrual cycle in the female participants were not explicitly considered. Future studies on placebo analgesia should also investigate such effects.

4.2 Verbally-induced expectation alone versus additional classical conditioning

The additional conditioning procedure did not result in larger expectancy-induced placebo responses in our study in contrast to studies on healthy subjects (e.g. Amanzio and Benedetti, 1999). Analyses of the pressure intensity applied showed that the VI + CC group did indeed receive significantly less pressure

than the VI group (see Supporting Information Results S2 for details on the analyses). However, all patients experienced a pain reduction from baseline to intervention in our study, regardless of whether the magnitude of pressure-pain stimuli was reduced or not. This might have been related to our strong verbal instruction of pain relief. As previous research has shown, strong verbal instructions increase the magnitude of placebo analgesia (Pollo et al., 2001), and they might also reactivate earlier stimulus associations (Klinger et al., 2007). Thus our additional conditioning procedure may not have been able to increase expectancy-induced placebo responses any further. Possibly patients are more prone to the effects of verbal information than healthy subjects especially in positive treatment settings (but see Klinger et al., 2007). However, as we were mainly interested in the influence of expectancy on the placebo response, conditioning was only used as an adjunct. We thus realized the manipulation of verbal instructions and conditioning in sequence and did not control for order effects. Future studies will need to counterbalance the order of verbal instructions and conditioning in order to differentiate their differential contributions to the expectation of pain relief.

4.3 Relationship between the two placebo responses

We did not find any significant correlations for the two placebo responses to experimental and chronic pain. Kong et al. (2013) had healthy subjects undergo different placebo manipulations (placebo pill, sham acupuncture and cue conditioning effects) and found that the placebo responses were not significantly associated. Geuter et al. (2013) examined the effects of two different placebo treatments, one with a 'weak' and one with a 'strong' analgesic, in healthy controls also without significant correlations (Pearson's $r = 0.11$, $p = 0.49$), possibly related to a small sample size. In our sample of 30 placebo responders, the explained variance was below 1%. When we calculated the correlation for all subjects (i.e. including non-responders, $n = 49$), the explained variance rose to 8.5% (Pearson's $r = 0.292$, $p = 0.042$, $R^2 = 0.085$). However, this still only accounts for a small part of the variance, and the observed increase may be attributable to statistical factors. Thus, the observed lack of a meaningful correlation could be interpreted as a sign of different mechanisms that might underlie the placebo responses to experimental and chronic pain.

4.4 Influence of treatment history

The therapeutic context can determine treatment outcome, and prior experience with treatment is an important factor that modulates treatment efficacy (Colloca et al., 2008; Kessner et al., 2013). Previous studies defined treatment experience as prior experience of healthy persons with painful stimulation or with a specific placebo analgesic (Colloca and Benedetti, 2006). Colloca and Benedetti (2006) applied a conditioning paradigm where painful stimulation was reduced after the placebo administration for half of the subjects, creating the learning experience of an effective analgesic treatment. In the subjects with pain reduction, the placebo effect was larger than in those who did not experience pain relief. Kessner et al. (2013) investigated how prior experience with one treatment influenced treatment efficacy of a subsequent different treatment. Healthy subjects received an inert patch, and in half of the subjects, the experimenter induced a positive treatment experience (i.e. the patch reduced pain). The other half of the subjects had a negative treatment experience (i.e. the patch did not reduce pain). On the following day, subjects were treated with a new, unrelated 'analgesic'. A positive treatment history resulted in a larger pain reduction for the new 'analgesic' than a negative treatment history, suggesting that treatment history generalizes across different treatments.

It is important to note that we did not experimentally manipulate prior treatment experience, but assessed the patients' treatment history by interview. Thus, we examined treatment history of chronic pain acquired in natural clinical settings. In our sample of placebo responders, patients with a negative treatment history showed larger placebo responses than patients with a positive treatment history. This seems at first surprising, but we also found a negative correlation of treatment history and chronic pain intensity ($\tau = -0.413$, $p = 0.002$). Patients who reported high pain intensities also reported a more negative treatment history, which can be interpreted in terms of prior treatment failures. Even though our results might be confounded by statistical artefacts (regression to the mean), they may also be interpreted as a positive effect of a new treatment context: patients who often experienced treatment failures may be the ones profiting most from a new, potentially more positive, treatment context as provided by our placebo induction. When the relationship between treatment history and the placebo response to chronic pain was examined in the entire sample (i.e.

including non-responders), no significant correlation was observed ($\tau = 0.052$, $p = 0.65$). Hence, it appears that treatment history influences the magnitude of the placebo response to chronic pain, but it may not have a differential influence on whether a placebo response to chronic pain develops or not.

4.5 Summary and conclusions

We found that chronic pain patients displayed strong placebo responses to both experimentally induced and chronic pain following a pharmacological placebo intervention. These expectancy-induced responses were not enhanced by an additional conditioning procedure. Placebo responses to experimentally induced and chronic pain were unrelated. Treatment history modulated the magnitude of the placebo response to chronic pain. Our findings suggest that placebo responses are different for chronic and experimentally induced pain. This may have implications for clinical practice and research, as findings from studies investigating placebo responses to experimental pain in healthy subjects might not be transferable to placebo responses in chronic pain populations. Although our results on the modulation of placebo analgesia by treatment history require replication, we believe that these findings highlight the necessity of assessing prior treatment experience both in clinical practice and in placebo analgesia research.

Acknowledgements

We thank the patients of the outpatient clinic for participating in our study and Carina Meyer and Christoph Hauber for help with data collection.

Author contributions

All the authors have discussed the results and commented on the manuscript. HF, MM, SK, JS and RK derived the original design of the experiment; MM, JB and HS acquired the data; MM analysed the data; MM, SK and HF drafted the original manuscript and JB, HS, JS, and RK revised the manuscript.

References

Amanzio, M., Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 19, 484–494.

Aslaksen, P.M., Bystad, M., Vambheim, S.M., Flaten, M.A. (2011). Gender differences in placebo analgesia: Event-related potentials and emotional modulation. *Psychosom Med* 73, 193–199.

Colloca, L., Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 124, 126–133.

Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3, 679–684.

Colloca, L., Sigauco, M., Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 136, 211–218.

Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154, 511–514.

Craggs, J.G., Price, D.D., Verne, G.N., Perlstein, W.M., Robinson, M.M. (2007). Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia. *NeuroImage* 38, 720–729.

Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: Minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 12, 191–204.

Flaten, M.A., Aslaksen, P.M., Lyby, P.S., Bjorkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366, 1818–1827.

Flor, H., Turk, D.C. (2011). *Chronic Pain: An Integrated Biobehavioral Approach*. (Seattle, WA: IASP Press).

Geuter, S., Eippert, F., Hindi Attar, C., Buchel, C. (2013). Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *NeuroImage* 67, 227–236.

Hashmi, J.A., Baliki, M.N., Huang, L., Parks, E.L., Chanda, M.L., Schnitzer, T., Apkarian, A.V. (2012). Lidocaine patch (5%) is no more potent than placebo in treating chronic back pain when tested in a randomised double blind placebo controlled brain imaging study. *Mol Pain* 8, 29.

Hautzinger, M., Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala (ADS) [Center for Epidemiological Studies Depression Scale]*. Beltz Test, Weinheim, Germany.

International Association for the Study of Pain (2012) Scheme for coding chronic pain diagnoses. In *Classification of Chronic Pain*, 2nd edn (Revised; Part I: Topics and Codes). Retrieved from <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>.

Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., Bingel, U. (2013). The effect of treatment history on therapeutic outcome: An experimental approach. *JAMA Intern Med* 173, 1468–1469.

Klinger, R., Soost, S., Flor, H., Worm, M. (2007). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 128, 31–39.

Kong, J., Spaeth, R., Cook, A., Kirsch, I., Claggett, B., Vangel, M., Gollub, R.L., Smoller, J.W., Kaptchuk, T.J. (2013). Are all placebo effects equal? Placebo pills, sham acupuncture, cue conditioning and their association. *PLoS ONE* 8, e67485.

Lee, H.F., Hsieh, J.C., Lu, C.L., Yeh, T.C., Tu, C.H., Cheng, C.M., Niddam, D.M., Lin, H.C., Lee, F.Y., Chang, F.Y. (2012). Enhanced affect/cognition-related brain responses during visceral placebo analgesia in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 153, 1301–1310.

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.

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.

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.

Tuttle, A.H., Tohyama, S., Ramsay, T., Kimmelman, J., Schweinhardt, P., Bennett, G.J., Mogil, J.S. (2015). Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain. *Pain* 156, 2616–2626.

Vase, L., Riley, J.L. 3rd, 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 contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects

- in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* 105, 17–25.
- Vase, L., Robinson, M.E., Verne, G.N., Price, D.D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain* 115, 338–347.
- Voudouris, N.J., Peck, C.L., Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 43, 121–128.
- 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 Med* 7, 217–228.
- Zhang, W., Guo, J., Zhang, J., Luo, J. (2013). Neural mechanism of placebo effects and cognitive reappraisal in emotion regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 40, 364–373.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

Results S1. Relationship between medication intake and placebo analgesia

Results S2. Execution of the experimental manipulation

Table S1. Pain localizations fitted separately for the verbal instruction (VI) and verbal instruction + classical conditioning (VI + CC) experimental groups, and for the natural history (NH) group [number of patients (N)].

Table S2. Medication intake at the time of the experiment.

Table S3. Placebo responders and placebo response in the treatment groups.

Table S4. Baseline demographic and disease characteristics separately for placebo responders and non-responders to experimentally induced pain.

Table S5. Baseline demographic and disease characteristics separately for placebo responders and non-responders to chronic pain.