

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Bernd Löwe

Warum wirken Placebos ohne Täuschung? Erklärungsansätze und Erfahrungen von Studienteilnehmerinnen mit menopausalen Hitzewallungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Miriam Lea Frank

aus Göttingen

Hamburg 2021

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.08.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Holger Schulz

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Theorieteil	3
2.1. Open Label Placebo – Aktueller Forschungsstand.....	3
2.2. Vermutete Wirkmechanismen von OLP.....	5
2.3. Menopausale Hitzewallungen und Behandlungsmöglichkeiten.....	14
2.4. Erfahrungen von Frauen während der Menopause.....	17
2.5. Wahrnehmung von Hitzewallungen während der Menopause.....	20
3 Material und Methoden	21
3.1. Einleitung.....	21
3.2. Stichprobe	22
3.3. Fragestellungen.....	23
3.4. Leitfragen	24
3.5. Studiendurchführung	26
3.6. Auswertungsmethode: Interpretative Phenomenological Analysis	27
4 Ergebnisse	33
4.1. Wofür stehen die Hitzewallungen? – Bedeutung und Bewertung	37
4.2. Wie umgehen mit den Hitzewallungen? - Coping bei Hitzewallungen.....	38
4.2.1 Kognitives Coping.....	38
4.2.2 Verhaltensorientiertes Coping	39
4.3. Was tun gegen die Hitzewallungen? - Einstellung zu Medikamenten.....	39
4.4. Was verändert OLP bei Hitzewallungen?.....	40
4.5. Welche Rolle spielen Hoffnungen und Erwartungen?.....	41
4.6. Welche subjektiven Theorien haben die Frauen zu Wirkmechanismen von OLP?.....	43
4.7. Subjektive Theorien zu Wirkfaktoren.....	47
5 Diskussion	50
5.1. Welche Erfahrung haben Frauen mit der OLP Behandlung gemacht?	50
5.2. Wie lässt sich die Symptomverbesserung durch Placeboeinnahme begründen?	55
5.3. Stärken und Limitationen.....	61
5.4. Konklusion.....	62
6 Zusammenfassung/Summary	63
7 Anhang	65
7.1. Information und Einwilligungserklärung für Studienteilnehmerinnen.....	65
7.2. Leitfaden OLP qualitatives Interview	71
8 Referenzen	84

9	Abkürzungsverzeichnis.....	94
10	Danksagung	95
11	Lebenslauf	96
12	Eidesstaatliche Erklärung	97

1 Einleitung

Hitzewallungen bei Frauen in der Menopause stellen eines der am häufigsten mit dieser hormonellen Umstellungsphase assoziierten Symptome dar (Freeman et al., 2014, Beecher, 1955). Trotz des großen Anteils betroffener Frauen weltweit, sowie der im Schnitt 7,4 Jahre andauernden Symptomatik, steht bisher keine Therapie zur Verfügung, die für alle Frauen geeignet ist (Avis et al., 2015, Stearns et al., 2002). Als bisher effektivste Behandlung bei menopausalen Hitzewallungen gilt die Hormonersatztherapie (MacLennan et al., 2004). Durch die in den letzten Jahren verstärkt bekannt gewordenen Nebenwirkungen wie dem erhöhten Brustkrebs-Risiko (Lancet, 1997), der Gefahr von Thrombosen (Grady et al., 2002) sowie dem Schlaganfall-Risiko und erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen (Writing Group for the Women's Health Initiative, 2002), ist das Interesse von Frauen an risikoärmeren und alternativen Behandlungsmethoden für ihre Beschwerden gestiegen (Bair et al., 2008, Cardini et al., 2010, Hill-Sakurai et al., 2008). Neben Studien zu komplementär-alternativen medizinischen Behandlungen für Hitzewallungen stellten sich zudem Placebos in einer Studie bereits als wirksam heraus (Borud et al., 2009, Leach and Moore, 2012, Freeman et al., 2015). Placeboeffekte in randomisiert kontrollierten Studien können jedoch nicht als Beweis für die Wirksamkeit von Placebos gelten, da hier eine Kontrollgruppe ohne Behandlung fehlt. Der Placeboeffekt ist somit nicht von anderen beeinflussenden Faktoren zu trennen und statistische Artefakte wie Regression zur Mitte werden nicht einberechnet (Finniss et al., 2010).

Die Wirkung von Placebos konnte lange Zeit nicht in Einklang mit ethischen Werten gebracht werden, da ihre Verabreichung, um positive Effekte zu erzielen, mit einer mangelhaften Aufklärung der Patienten/-innen einherging. Dies hat sich durch mehrere Studien zu offen verabreichten Placebos in den letzten Jahren geändert. Die Wirkung von Open Label Placebo (OLP) konnte in Studien zum Reizdarmsyndrom, Schmerzen im unteren Rücken, Migräne, Depressionen, allergischer Rhinitis und krebsbedingter Fatigue aufgezeigt werden (Kaptchuk et al., 2010, Carvalho et al., 2016, Kam-Hansen et al., 2014, Kelley et al., 2012, Schaefer et al., 2016, Hoenemeyer et al., 2018).

Bisher sind die zugrundeliegenden Mechanismen für die Wirksamkeit von OLP noch unklar sowie die Anzahl der bisherigen Studien gering. Es besteht daher die Notwendigkeit zur weiteren Erforschung der Wirksamkeit von OLP über die bisher untersuchten Erkrankungen und Symptome hinaus. Zugleich bieten qualitative Interviews mit einer kleinen Untergruppe der Frauen, die von OLP profitiert haben, einen tieferen Einblick in subjektive Erfahrungen

der Studienteilnehmerinnen und dadurch Zugang zu einem besseren Verständnis der Wirkmechanismen von OLP.

Kenntnis darüber, welche Erfahrungen Frauen mit ihren Hitzewallungen und vorhandenen Behandlungsoptionen bisher gemacht haben, kann helfen zu verstehen, ob und wie OLP hier ansetzen und dazu beitragen kann die Symptome zu lindern. Was hat den Frauen zufolge eine Symptomverbesserung durch OLP herbeigeführt? In den Interviews werden diese Fragen adressiert und eruiert, welche Mechanismen, gegebenenfalls auch miteinander verbunden, zur Wirkung von OLP bei Hitzewallungen in der Menopause geführt haben könnten.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, dies, anhand von acht Interviews mit Frauen in der Menopause mit Hitzewallungen, zu untersuchen.

2 Theorieteil

2.1. Open Label Placebo – Aktueller Forschungsstand

Bereits Beecher erwähnte 1955 in seinem Artikel „The Powerful Placebo“ die erfolgreiche Nutzung von Placebos in der praktischen Medizin (Beecher, 1955). Die Wirkung von Placebos ging allerdings damit einher, dass die Patienten/-innen in Unkenntnis über den fehlenden wirksamen Inhaltsstoff gelassen wurden. In der Praxis stehen Placebos ebenfalls vor dem Problem, dass die Wirkung des Placebos daran geknüpft ist, dass Patienten/-innen nicht über das Placebo an sich aufgeklärt und damit im Unklaren gelassen werden. Demnach ist ihre Nutzung kritisch in Bezug auf ethische Werte bei der Nutzung in der klinischen Praxis einzuordnen (Fässler et al., 2010). Mehrere Studien haben nun gezeigt, dass Placebos auch positive Wirkungen mit sich bringen können, wenn sie offen, also mit Kenntnis über das Fehlen des Wirkstoffes, verabreicht werden. Besonders interessant sind hierbei auch die Folgen für den klinischen Alltag und eine mögliche Nutzung des Placeboeffekts.

In der ersten randomisiert-kontrollierten Studie zu Open Label Placebo (OLP) bei Reizdarmsyndrom stellte sich heraus, dass Placebos ohne Täuschung eine reduzierte Schmerzintensität, sowie signifikante Schmerzerleichterung bei Patienten/-innen mit Reizdarmsyndrom erzielen können (Kaptchuk et al., 2010). Zudem konnte OLP bei Schmerzen im unteren Rücken zu einer Reduktion der Schmerzen, sowie den damit verbundenen Einschränkungen führen. Carvalho et al. führen in der Diskussion positive Erwartungen als mögliche Erklärung für die Wirkung der Placebo-Pille ohne aktiven Wirkstoff in ihrer Studie an (Carvalho et al., 2016). Des Weiteren wurden positive Wirkungen von OLP bei gesunden Probanden mit allergischen Entzündungen der Nasenschleimhaut nachgewiesen (Schaefer et al., 2018). Eine Studie mit Depressionspatienten/-innen deutete auf eine symptomverbessernde Wirkung hin; diese konnte jedoch aufgrund einer zu kleinen Studienpopulation nicht mit einer statistischen Signifikanz nachgewiesen werden (Kelley et al., 2012).

In einer der aktuellsten Studien zu OLP bei allergischer Rhinitis konnte nachgewiesen werden, dass die subjektive Lebensqualität durch positive Erwartungen in Bezug auf OLP verbessert werden kann, jedoch ohne Einfluss auf die Symptome der Teilnehmer/-innen (Schaefer et al., 2018).

Die Wirksamkeit von Open Label Placebo konnte des Weiteren bei Patienten/-innen mit Migräne, chemotherapeutisch bedingter Fatigue, sowie Juckreiz aufgezeigt werden (Kelley et al., 2012, Charlesworth et al., 2017, Hoenemeyer et al., 2018, Meeuwis et al., 2019). Schaefer et al. konnten die Wirkung von OLP zusätzlich bei gesunden Probanden feststellen, die eine Verbesserung ihrer Selbstmanagement-Kompetenzen sowie Reduktion von Prüfungsangst durch OLP angegeben haben (Schaefer et al., 2019).

Sandler et al. zeigten in einem modifizierten Design die Wirksamkeit von OLP bei Kindern mit ADHS nach einem dreimonatigen Konditionierungszeitraum auf. Den betroffenen Kindern wurde zusätzlich zu ihrer normalen Dosis an Medikament für drei Monate eine Placebo-Pille zur Einnahme ausgehändigt. Die Bezeichnung des Placebos als „dose extender“, sowie die Diskussion möglicher positiver Wirkungen zusammen mit einer Aufklärung von Eltern und Kindern über Placebo, OLP und die möglichen Wirkweisen gingen der Einnahme voraus. Nachdem im zweiten Monat die Dosis des Medikaments in zwei von drei Gruppen halbiert wurde, verstärkten sich die ADHS-Symptome in der Gruppe ohne Placebo-Einnahme. Währenddessen erging es der Placebo-Gruppe weiterhin genauso gut wie einer Gruppe ohne Placebo-Einnahme, die den kompletten Zeitraum über die volle Dosis des Medikaments zu sich nahm (D. Sandler et al., 2008). Als Mechanismus, über den OLP wirken kann, ist Konditionierung hier bewusst eingesetzt worden, während in den meisten anderen Studien zu OLP der Wirkmechanismus nach wie vor unklar ist.

Bisher sind noch keine eindeutigen Mechanismen für die Wirkweise von OLP erforscht. Die zugrundeliegenden Mechanismen für die Wirkung von OLP lassen sich möglicherweise zum Teil aus der Placebo-Forschung ableiten. Dabei werden in der Literatur folgende Mechanismen vorgeschlagen: insbesondere klassische Konditionierung und Erwartungen, sowie Verlangen nach Erleichterung (motivationale Komponente), soziales Lernen, Hoffnung, Unsicherheit, predictive error processing (PEP) und die Arzt-Patient-Beziehung (Price and Vase, 2013, Schedlowski et al., 2015, Charlesworth et al., 2017, Kaptchuk, 2018). Einige Mechanismen wirken vermutlich über die Modulierung von Erwartungen und sind diesen damit unterzuordnen. Unsicherheit als Mechanismus wurde bisher lediglich von Kaptchuk vorgeschlagen und nicht als Placebo-Mechanismus in Studien untersucht. Zudem lassen sich Ergebnisse aus Laborstudien nicht automatisch auf klinische Studien übertragen, sodass bereits untersuchte Mechanismen lediglich Hinweise auf die mögliche Wirkweise von OLP liefern.

Der Bedarf weiterer Evidenz hinsichtlich der Effektivität von OLP im Allgemeinen wird zudem deutlich durch die bisher noch geringe Anzahl an Studien zu Wirkung und Wirkmechanismen von OLP. Weiterhin ungeklärt ist bisher, welche Rolle das Briefing der Teilnehmer/-innen zu Beginn der OLP-Studien für die Wirksamkeit der Behandlung spielt. Bisher wurden Teilnehmer/-innen in Studien über die mögliche Wirksamkeit von OLP vor Beginn der Einnahme aufgeklärt, wodurch möglicherweise bereits eine Erwartungsinduktion stattgefunden hat. Durch den zusätzlichen qualitativen Teil unserer Studie sollen die genauen Mechanismen näher untersucht und verstanden werden. Durch weitere Einblicke in die genaue Wirkweise von OLP kann möglicherweise in Zukunft Frauen mit menopausalen Hitzewallungen sowie auch anderen Beschwerden, durch die Gabe von offen verabreichtem Placebo, geholfen werden.

2.2 Vermutete Wirkmechanismen von OLP

2.2.1 Konditionierungseffekt

Wird ein neutraler Stimulus (bspw. Placebo-Pille) zusammen mit einem aktiven Medikament als unkonditionierten Stimulus eingenommen, entfaltet sich die Wirkung des Medikaments als unkonditionierte Antwort. Nachdem dies mehrfach wiederholt wurde, kann der neutrale Stimulus zu einem konditionierten Stimulus werden, der dieselbe Wirkung hervorruft, wie zuvor in Kombination mit dem unkonditionierten Stimulus (Pavlov, 1927, Ballou et al., 2017, Price et al., 2008). Konditionierungseffekte wurden, neben Erwartungen, bisher am häufigsten als Mechanismen von Placebo- und Nocebo-Effekten angeführt (Stewart-Williams and Podd, 2004, Finniss et al., 2010, Wager and Atlas, 2015).

Positive Vorerfahrungen mit der Einnahme von Medikamenten könnten über Konditionierung in der Folge die Erwartung an die Placebo-Pille erhöhen. Hierbei würden sich Konditionierung und Erwartungshaltung ergänzen.

Erwartungen, wie z.B. Vorstellungen von dem späteren Behandlungsergebnis, spielen eine entscheidende Rolle bei der Wirkung von Placebos (Schwarz et al., 2016). Ein Zusammenhang von Erwartungen und Outcome bei Placebo-Behandlungen konnte von Vase et al. in Studien zu Schmerz sowie dem Reizdarmsyndrom aufgezeigt werden (Vase et al., 2003, Vase et al., 2005, Price and Vase, 2013).

Konditionierung kann den Autoren nach daher als Prozess gesehen werden, der Erwartungen in Bezug auf das Behandlungsergebnis erzeugt. Konditionierung würde demnach bei Placeboeffekten über bewusst zugängliche und nicht wie bisher angenommen nur über

implizite Erwartungen wirken (Jensen, 2018). Ein Mechanismus über klassische Konditionierung sowie Erwartungen bei offener Placebo-Gabe wurde von Schafer et al. bei der Untersuchung von Schmerz aufgezeigt (Schafer et al., 2015). Schafer und Kollegen haben zudem untersucht, ob die konditionierte Schmerzlinderung durch Placebos nach Aufklärung der Patienten/-innen über die Placebo-Einnahme weiter fortbestehen kann. Nach Konditionierungsphasen von jeweils nur einem Tag oder vier Tagen wurden die Patienten/-innen zu einem späteren Zeitpunkt über die Placebo-Einnahme aufgeklärt. Anschließend wurde geprüft, ob die Schmerzreduktion bei Placebo-Gabe ohne Täuschung fortbestand. Ein positiver Effekt konnte auch dann erzielt werden, als die Patienten/-innen wussten, dass sie ein Placebo erhielten. Zudem trat der weiterhin bestehende schmerzlindernde Effekt nur nach vorheriger längerer Konditionierungsphase von vier Tagen im Vergleich zu einer kurzen Konditionierung von einem Tag auf (Schafer et al., 2015). Mehrmalige Konditionierungsphasen können demnach auch dann zu einer anhaltenden Schmerzlinderung führen, wenn die wahre Natur des Placebos nicht für die Teilnehmer/-innen verborgen ist. In einem Briefing zu Beginn der Studie zu OLP bei Reizdarmsyndrom wurde von Kaptchuk et al. unter anderem auf Pavlovs Konditionierungseffekt hingewiesen und dieser damit als ein möglicher Wirkmechanismus von OLP aufgeführt (Kaptchuk et al., 2010, Pavlov, 1927). Kaptchuk weist acht Jahre später jedoch darauf hin, dass viele Teilnehmer/-innen der bisherigen Studien zu OLP frustrierende Therapieversuche hinter sich hätten und Symptome trotz Medikamenten wieder aufgetreten wären, sodass er Konditionierung als Erklärung für die Wirksamkeit von OLP für unwahrscheinlich hält (Kaptchuk, 2018, J Kaptchuk and G Miller, 2018). Im Gegensatz zu Ergebnissen von Schafer et al. sind Frauen mit Hitzewallungen, die bereits negative Erfahrungen gemacht haben, nicht positiv konditioniert, sodass Konditionierung als Mechanismus für die Wirksamkeit nahezu ausgeschlossen werden kann.

2.2.2 Erwartungen

Neben Konditionierungseffekten wurden Erwartungen bisher am häufigsten als Mechanismen von Placebo- und Nocebo-Effekten angeführt (Charlesworth et al., 2017, Schedlowski et al., 2015, Kaptchuk, 2018).

In einem Cochrane Review kommen Hayden et al. zu dem Schluss, dass individuelle Erwartungen an die Behandlung und Heilung in Zusammenhang mit klinisch relevanten Outcomes bezüglich der Genesung stehen könnten. Untersucht wurden hierbei Erwartungen von Patienten/-innen mit unspezifischen Schmerzen im unteren Rückenbereich (Hayden et

al., 2019). Auf der Basis von qualitativen Interviews mit Patienten/-innen auf der Suche nach komplementären und alternativen Behandlungsansätzen bei unteren Rückenschmerzen, weisen Hsu et al. weiterhin auf die Komplexität von Erwartungen an den Outcome einer Behandlung hin. Ebenfalls auffällig war die häufig geringe Differenzierung zwischen Erwartungen und Hoffnung in Bezug auf den Outcome sowie eine Zurückhaltung der Teilnehmer/-innen aus Sorge bei zu stark zugelassenen und geäußerten Erwartungen am Ende enttäuscht zu werden (Hsu et al., 2014).

Sherman et al. zeigten in einer Studie zu Erwartungen und Präferenzen als Prädiktoren des Outcomes bei chronischen Rückenschmerzen, dass Erwartungen zu Beginn der Behandlung keine Aussagekraft über den Outcome hatten. Jedoch fanden die Autoren eine Modulation der Erwartungen der Teilnehmer/-innen im Verlauf der Behandlungsdauer. Nach der Anpassung der Erwartungen konnten diese nun mit einer Voraussage über den Outcome, bezogen auf Symptome sowie Funktionalität, assoziiert werden (Sherman et al., 2010). Erwartungen lassen keine vollständige Aussage über den Outcome einer (CAM-)Behandlung zu und müssten aufgrund ihrer Komplexität in allen Bestandteilen, sowie in Bezug auf OLP weiterhin untersucht werden.

In einer Studie von Linde et al. wurden Erwartungen an das Ergebnis von Akupunkturbehandlungen bei chronischen Schmerzpatienten/-innen untersucht. Die Autoren fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Erwartungen zu Beginn der Studie und einer Verbesserung der Beschwerden (Linde et al., 2007). Bei der Untersuchung des Einflusses von Erwartungen auf die Verbesserung von menopausalen Hitzewallungen durch Akupunktur in einer weiteren Studie konnte jedoch keine Korrelation von Symptomverbesserung und vorherigen höheren Erwartungen an das Ergebnis aufgezeigt werden (Ee et al., 2017).

Rief et al. definieren Erwartung als zukunftsorientierte Kognition, die sich auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zukünftigen Ereignissen fokussiert (Rief et al., 2015). In Bezug zu Placebo äußern sich positive Erwartungen in Form von Zuversicht in die voraussichtliche Antwort infolge einer Behandlung. Dabei sind Erwartungen kontextspezifisch und können sowohl Schmerzintensität als auch die emotionale Verarbeitung beeinflussen (Price et al., 2008, Finniss et al., 2010).

Vase et al. vermuten, dass Erwartungen unter anderem über Emotionen moduliert werden, die sich wiederum direkt auf den Placeboeffekt auswirken (Price and Vase, 2013). Wie Geers et al. hervorheben, können Erwartungen noch in andere psychologische Mechanismen wie

Angstreduktion oder positive Affektivität aufgetrennt werden (Geers and Miller, 2014). Vase et al. zeigen in einer Studie zum Reizdarmsyndrom auf, wie über verbale Suggestion die Erwartungshaltung gegenüber der Schmerzreduktion verändert und eine Besserung erreicht werden kann. Dazu wurden Patienten/-innen in drei Gruppen aufgeteilt, die entweder ein Placebo (Salzlösung), Lokalanästhetikum (Lidocain) oder gar keine Behandlung erhalten haben. Den Patienten/-innen in der Placebo- und Lidocain-Gruppe wurde suggeriert, dass ihre Schmerzen durch die ihnen zugeteilte Behandlung stark vermindert werden könnten. Es zeigte sich daraufhin eine reduzierte Schmerzbewertung in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied zwischen Placebo oder Lidocain (Vase et al., 2005). Durch verbale Suggestion könnten ebenfalls negative Emotionen reduziert und damit eine sich selbst verstärkende Schmerzreduktion erreicht werden (Vase et al., 2011, Price and Vase, 2013). Dabei konnte sich ein starkes Verlangen nach Schmerzreduktion bei Patienten/-innen mit Reizdarmsyndrom weiterhin positiv auf den Placeboeffekt auswirken (Vase et al., 2003).

Ballou et al. weisen darauf hin, dass Studienteilnehmer/-innen Erwartungen abseits ihrer bewussten Wahrnehmung erleben könnten. In ihrer retrospektiven Analyse zu OLP bei Reizdarmsyndrom sowie weiteren Studienergebnissen von Carvalho et al. zu OLP bei chronischen Rückenschmerzen, gaben Studienteilnehmer/-innen an, keine oder nur sehr geringe Erwartungen an die Behandlung gehabt zu haben. Trotz fehlender positiver Erwartungen an das Behandlungsergebnis konnten beide Studien signifikante Symptomverbesserungen durch OLP aufzeigen (Ballou et al., 2018, Carvalho et al., 2016). Parallel dazu wird auch für Placebo vermutet, dass es durch Erwartungen moduliert werden kann, die außerhalb der für die Teilnehmer/-innen erlebten, bewussten Wahrnehmung liegen (Jensen et al., 2012, Jensen et al., 2015b, Jensen et al., 2015a).

Studienergebnisse von Schafer et al. weisen darauf hin, dass keine expliziten berichteten Erwartungen notwendig seien, damit der schmerzlindernde Effekt auch nach Offenlegung des Placebos noch wirkt. Nachdem Teilnehmer/-innen nach Konditionierung offengelegt wurde, dass sie lediglich ein Placebo erhalten hatten, blieb, trotz von nun an fehlender positiver Erwartungen, die Schmerzlinderung durch das Placebo erhalten (Schafer et al., 2015).

Kaptchuk kritisiert Erwartungen, als dominante Theorie für den Placebo-Effekt, auch ohne Weiteres bei OLP anzunehmen. Er merkt an, dass Teilnehmer/-innen bei OLP nicht getäuscht, sondern offen und ohne Suggestion über das Placebo informiert werden. Zudem

haben viele von ihnen wenig positive Vorerfahrungen mit bisherigen Behandlungen. Erwartungen, wie sie bei Placebo mit Täuschung eine Rolle spielen, lassen sich scheinbar nicht eins zu eins auf OLP übertragen (Kaptchuk, 2018).

Studien zu OLP bei allergischer Rhinitis und Schmerz weisen zudem bereits darauf hin, dass Erwartungen nicht Bedingung für die Wirksamkeit von OLP sind (Schaefer et al., 2016, Kam-Hansen et al., 2014, Locher et al., 2019). Abhängig von der Induktion positiver Erwartungen durch Aufklärung zu OLP, konnten keine Unterschiede zwischen allergischen Symptomen festgestellt werden. Es gab keine Unterschiede in der Gruppe mit weiteren Informationen zu OLP im Vergleich zu der Gruppe ohne zusätzliche Informationen (Schaefer et al., 2018). Schaefer et al. vermuten, dass die dennoch messbare Verbesserung der Lebensqualität Folge sich erhöhender positiver Erwartungen während der Studienteilnahme, die unabhängig von dem Grad an Information über das Placebo sind, ist (Schaefer et al., 2018).

Kam-Hansen et al. zeigen auf, dass Placebo auch dann noch wirksam gegen episodische Migräne ist, wenn Teilnehmer/-innen darüber aufgeklärt sind, dass sie kein aktives Medikament zu sich nehmen (Kam-Hansen et al., 2014). Bei Placebos mit Täuschung bleibt eine Unsicherheit der Teilnehmer/-innen vorhanden, die Erwartungen in das Placebo erzeugen kann. Diese Erwartungen wurden bei Schaefer et al. und Kam-Hansen et al. heruntergesetzt, da die verabreichten Medikamente gekennzeichnet waren. Ungeachtet dessen blieb die Wirkung des nun offen verabreichten Placebos (Kam-Hansen et al., 2014, Schaefer et al., 2018).

In einer Studie von Locher et al. wurde untersucht, ob die Aufklärung über das Placebo an sich bereits positive Erwartungen generiert (Locher et al., 2019). Zur Aufklärung wird erklärt, dass der Placebo-Effekt stark ist und der Körper auf das Placebo wie Pavlov's Hund (mit Speichel beim Klingeln der Futter ankündigenden Glocke) reagieren kann. Sowie die Information, dass eine positive Einstellung hilfreich für die Wirkung des Placebos sein kann, aber nicht notwendig ist und die gewissenhafte Einnahme entscheidend ist (Kaptchuk et al., 2010, Pavlov, 1927). Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen der Gruppe ohne weitere Erklärung zum Placebo und einer Gruppe, die weitere Informationen über das Placebo erhielt, festgestellt werden. Die Teilnehmer/-innen bewerteten subjektiv Hitze-Schmerzreize unter den Aspekten wie unangenehm der Reiz und wie stark die Intensität wahrgenommen wird. In Folge konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen vorherigem Optimismus und den beiden OLP-Gruppen in Bezug auf die Schmerzminderung festgestellt werden. Im

Gegensatz dazu wurde dieser Zusammenhang in der Placebo-Gruppe sowie in der Gruppe ohne Behandlung aufgezeigt. Positive Erwartungen und Optimismus bei OLP scheinen daher nicht über vorherige Aufklärung erzeugt zu werden oder wie bei Placebo den Behandlungsverlauf zu beeinflussen (Locher et al., 2019). Kaptchuk sieht die Begründung der OLP-Gabe gegenüber den Patienten/-innen zudem als notwendig an, um Nocebo-Effekte zu verhindern (J Kaptchuk and G Miller, 2018).

Auch Saunders et al. konnten keinen zwingenden Zusammenhang zwischen positiven Erwartungen an die Behandlung mit OLP und den Ergebnissen in ihrer Studie feststellen. In der Studie zur Auswirkung von OLP auf die Leistung von Frauen beim Rad-Zeitfahren absolvierten 28 Frauen nach einer OLP-Intervention mit Einnahme von OLP-Pillen oder Kontrolleinheit (20min Pause) eine 1km-Trainingseinheit und wurden dabei medizinisch überwacht. Die Teilnehmerinnen, welche keine solchen Erwartungen bezüglich der OLP-Behandlung angegeben hatten, stellten später teilweise ebenso eine Verbesserung ihrer Aktivität fest, wie die Gruppe mit explizit positiven Erwartungen zu Beginn (Saunders et al., 2019).

2.2.3 Soziales Lernen

In einer Studie haben Colloca et al. Gruppen nach möglichen Wirkmechanismen wie Konditionierungseffekt, soziales Lernen sowie Erwartung durch verbale Suggestion aufgeteilt. Die erste Gruppe lernte durch Demonstration der schmerzlindernden Wirkung des Placebos an einer anderen Person, welchen positiven Effekt das Placebo auf Schmerzen haben kann. In dieser Gruppe wirkte daraufhin das Placebo ebenso schmerzreduzierend wie in der Gruppe, welche den Effekt durch vorherige Konditionierung selbst erfahren hatte. Vermutlich spielen daher verschiedene Formen des sozialen Lernens ebenfalls eine Rolle bei der Placebo-Wirkung, wohingegen verbale Suggestion allein nicht ausreichte, um ähnlich starke Effekte zu erzielen (Colloca and Benedetti, 2009).

2.2.4 Individuelle Eigenschaften

Der Placeboeffekt wurde auch in Bezug auf individuelle Eigenschaften und weitere temporäre Variablen untersucht. In einigen Studien konnte der Placeboeffekt mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Optimismus und Pessimismus sowie Extraversion und hohen Werten auf der sozialen Erwünschtheitsskala assoziiert werden (Geers et al., 2005, Haanstra et al., 2015, Morton et al., 2009, Kelley et al., 2009, Gelfand et al., 1965). Es scheint zudem Unterschiede in der Beeinflussung von Placeboeffekten durch persönlichkeitsassoziierte Faktoren zu geben, die abhängig davon sind, ob das Placebo offen (OLP) oder nicht

(deceptive placebo) verabreicht wird. Die zugrundeliegenden Persönlichkeitsmerkmale, wie z.B. Optimismus, unterscheiden sich in ihrem Einfluss auf den Outcome bei OLP und Placebo nach Locher et al. und führen möglicherweise zu einer anders definierten Gruppe von Placebo-Respondern, abhängig vom Verabreichungsweg. Optimismus hatte zwar einen Einfluss auf die Symptomlinderung bei der Anwendung von Placebo, jedoch nicht bei OLP. Daher weisen die Autoren daraufhin, dass sich anhand ihrer Studienergebnisse bisher kein „OLP-Responder“-Profil ableiten lasse, da bisher kein Marker oder exakter Mechanismus aufgezeigt werden konnte, über den allein OLP funktioniert (Locher et al., 2019).

2.2.5 Hoffnungen

Kaptchuk vermutet Hoffnung als unterstützenden Faktor für die Placebo-Wirkung. Er stellt deutlich klar, dass Hoffnung allein jedoch nicht der einzige Mechanismus sein kann über den OLP möglicherweise wirkt (Kaptchuk, 2018). Hoffnung wird in der Literatur beschrieben als Streben nach einem bestimmten Ziel (erwünschte Wirkung) und der Erwartung, wie diese Ziele erreicht werden können (Wege dorthin) (Kube et al., 2019). Kaptchuk postuliert in Bezug auf OLP, dass Hoffnung als Modulator für Erwartungen fungiert. Erwartungen beziehen sich auf Ereignisse in der Zukunft, werden jedoch stark abhängig von Vorerfahrungen moduliert. Hoffnung generiert sich aus der Situation in der Gegenwart, lässt gleichzeitig aber noch Platz für neue Erfahrungen und kann hierüber wiederum Erwartungen modulieren (Kaptchuk, 2018).

Mattingly beschreibt als „paradox of hope“ eine Einstellung von Patienten/-innen. Diese nehmen potenziell hilfreiche Behandlungen zwar in Anspruch, da noch genug Hoffnung vorhanden ist, allerdings sind auch genügend Vorbehalte vorhanden, um nicht zu stark enttäuscht werden zu können (Mattingly, 2010). Besonders Patienten/-innen mit chronischen Erkrankungen und/oder einem langen Leidensweg haben möglicherweise weniger Erwartungen in neue Behandlungen als eine Hoffnung, die unter anderem durch Verzweiflung über bisherige erfolglose Behandlungsversuche entsteht. Teilnehmer/-innen einer Studie zum Reizdarmsyndrom beschreiben, wie sie weniger Hoffnung zulassen wollen in Bezug auf das Placebo als Schutz vor späterer Enttäuschung, falls es zu keiner Besserung der Beschwerden führt (Kelley et al., 2009). Skepsis gegenüber der OLP-Behandlung scheint zu Beginn Teilnehmer/-innen zu hemmen, hohe oder vermeintlich unrealistische Erwartungen für sich zu formulieren und stattdessen eher Hoffnung zuzulassen. Eaves et al. haben in einer Studie zu Patienten/-innen mit chronischen Schmerzen die verschiedenen Formen von Hoffnung untersucht (Eaves et al., 2016). Anders als von den Autoren vermutet,

war die von den Patienten/-innen berichtete Hoffnung weder abhängig von vorher geäußerten Erwartungen an die (TCM-)Behandlung, noch wurde sie vom Erfolg oder Misserfolg dieser beeinflusst. Die Autoren vermuten, dass die Wahrnehmung von Hoffnung und Reflexion darüber die Erwartungshaltung der Patienten/-innen eher noch im Verlauf moduliert und beeinflusst haben könnte, sodass neue Erwartungen entstanden, die von den initialen Erwartungen abweichen konnten (Eaves et al., 2016).

Vase et. al. fanden des Weiteren einen Zusammenhang zwischen dem Wunsch nach Erleichterung und der Wirksamkeit von Placebo-Analgesie. Sie vermuten hier eine Reduktion negativer Emotionen bei stärkerem Wunsch nach Erleichterung als Modulator (Vase et al., 2005, Vase et al., 2003).

2.2.6 Unsicherheit und Predictive Coding

Unsicherheit in die OLP-Wirkung und Behandlungsmethode zu Beginn ist ein weiterer denkbarer Mechanismus, der zur Wirksamkeit von OLP beiträgt. In einer Studie mit Parkinson-Patienten/-innen konnten Lidstone und Kollegen zeigen, dass die Gabe eines Placebos stärker wirksam ist, wenn die Patienten/-innen unsicher darüber sind, ob sie das Medikament oder ein Placebo erhalten. Wurde den Patienten/-innen mitgeteilt, dass das Placebo ein wirksames Medikament sei, zeigten diese ein schlechteres Ansprechen auf das Placebo in der Bildgebung (Lidstone et al., 2010). Ähnliche Resultate zeigt auch eine Studie von Kam-Hansen et al., in der ein Medikament gegen Migräne oder Placebo unterschiedlich beschriftet (Placebo; Medikament XY; Placebo oder Medikament XY) den Teilnehmern/-innen ausgehändigt wurde. Überraschenderweise stellten die Autoren fest, dass eine größere Wirksamkeit des Medikaments bei uneindeutiger Kennzeichnung vorhanden war (Placebo oder Medikament XY). Entgegen der Erwartungen der Autoren zeigte sich das Migräne-Medikament bei richtiger Beschriftung nicht effektiver, als wenn eine Unsicherheit darüber vorhanden war, ob es sich um das Medikament oder ein Placebo handelte (Kam-Hansen et al., 2014).

Damit einher geht auch das sogenannte „prediction and error processing“ (PEP) als Modell für das unbewusste Zusammenwirken von Kognition und physiologischen Reaktionen des Körpers. Beim „predictive coding“, der zugrundeliegenden Erkenntnistheorie, werden vorhandene Informationen genutzt, um Erwartungen bezüglich der Wahrnehmung von Ereignissen in der Zukunft zu erzeugen. Es wird fortlaufend ein mentales Modell erzeugt und mit sensorischem Input abgeglichen und aktualisiert (Friston, 2003). Weicht die Realität von den Erwartungen ab, sollte dies als Fehlermeldung registriert werden, damit das Modell

verändert werden kann. Dieses Modell erklärt beispielsweise auch Schmerz nicht als direkte Sinneswahrnehmung des Körpers, sondern als unsere Vorhersage davon. Ongaro und Kaptchuk zeigen anhand eines Beispiels von Ästen in einem Wald voll mit Schlangen, wie unser Gehirn durch die Vorhersage von Schlangen uns auf den ersten Blick die Äste als Schlangen wahrnehmen lässt, solange, bis die anfängliche Hypothese durch neue Signale und sensorischen Input angepasst wird. Das Gehirn nutzt Vorerfahrungen sowie subtile kontextuelle Hinweise, um seine Voraussage zu verbessern. Uneindeutige visuelle Hinweise können durch diese zuvor möglichst präzise getroffene Prognose fehlgedeutet werden (Ongaro and Kaptchuk, 2019).

Vermutlich verändern sich Erwartungen an eine Behandlung auch im Verlauf der Behandlungsdauer, da sie jederzeit adjustiert werden, sobald Abweichungen von der Realität auftreten (Wiech, 2016). Farrar et al. definieren dementsprechend Placebo als mind-body-effect, welcher durch den Glauben an eine Therapie und die darauffolgenden physiologischen Veränderungen entsteht. Solche Veränderungen führen über das zentrale Nervensystem zu einer veränderten Wahrnehmung eingehender sensorischer Signale (Farrar, 2014). Dabei scheint eine stärkere Variabilität bei der Angabe der Schmerzstärke vor Beginn der Studie (baseline) positiv mit der Wirkung des Placebos zu korrelieren (Farrar, 2014, Ballou et al., 2018). Je mehr unregelmäßiger sensorischer Input und ungenau vorgefestigte Einstellungen, desto mehr Raum ist vorhanden für die Wahrnehmung von neuen Informationen und Fehlern im Sinne des PEP (Kaptchuk, 2018). Sensorische Signale des Körpers sind uneindeutig. Wenn Patienten/-innen dann positive Zeichen verstärkt wahrnehmen, da sie aufmerksam auf ihren Körper hören, können diese als Nachweis für die Wirksamkeit der Behandlung gedeutet werden. Dabei ist es unerheblich, ob eine Behandlung mit Placebo oder aktivem Medikament stattfindet (Price and Vase, 2013).

Kaptchuk beschreibt bei OLP die Diskordanz zwischen dem klinischen Kontext (Placebo-Pille), in welchem sich Beschwerden verändern könnten, und dem Wissen über die Placebo-Einnahme verbunden mit der Aufklärung über den fehlenden Inhaltsstoff der Pille. Diese ambivalenten Informationen führen kombiniert zu keiner eindeutigen Vorhersage. Über PEP Prozesse müsste neurokognitiv nun eine unbewusste Entscheidung fallen, interozeptive Signale so zu deuten, dass eine der beiden Vorhersagen (wirksam oder nicht) bestätigt wird. Der Körper könnte nun, moduliert durch sensorischen Input, unbewusst mit der Wahrnehmung der Symptome als verbessert oder nicht verbessert reagieren (Kaptchuk, 2018). Interessant und weiter zu untersuchen bleibt, welche Voraussetzungen eher zur

Wahrnehmung einer Symptombesserung oder -verschlechterung beziehungsweise keiner Veränderung führen. Kaptchuk vermutet den Fokus der OLP-Mechanismen verstärkt auf unbewussten neurologischen Ereignissen anstelle eines top-down Ereignisses vom Kopf (Geist) hin zum Körper (Kaptchuk, 2018).

2.2.7 Kontextfaktoren

Die Arzt-Patient-Beziehung kann sich als Kontextfaktor in jeder Placebo-Studie auf die Ergebnisse auswirken (Miller and Kaptchuk, 2008, Benedetti et al., 2011, Kaptchuk et al., 2008, Blasini et al., 2018, Kelley et al., 2009). Die Art und Weise, wie Ärzte etwas übermitteln, z.B. mit mehr oder weniger Empathie, kann sich auf die Gesundheit ihrer Patienten/-innen auswirken (Colloca and Howick, 2018, Friedman et al., 1997). Da dieser Faktor allerdings auch bei OLP in beiden Gruppen identisch gehalten wird, reicht sein Effekt allein nicht aus, um die Wirkung von Placebo oder OLP zu erklären. Eine Interaktion mit anderen Mechanismen, über die OLP wirkt, ist dennoch wahrscheinlich, da jedes körperliche nonverbale Signal zur Beziehung zwischen Behandler und Patient/-in beiträgt sowie das Vertrauen in die Behandlung stärken kann (Kaptchuk, 2011).

2.3 Menopausale Hitzewallungen und Behandlungsmöglichkeiten

Zwei Drittel aller Frauen leiden mit Beginn der Menopause an Hitzewallungen. Bei einem Drittel der Frauen halten diese über fünf Jahre lang an (Stearns et al., 2002). Die Hitzewallungen sind definiert durch Hitzegefühl, Schwitzen, beklemmende Gefühle sowie Flushing (Erröten) und dauern etwa 1-5 min. Sie verursachen, besonders wenn sie stark und langanhaltend sind, Leidensdruck bei den betroffenen Frauen (Bansal and Aggarwal, 2019, de Zambotti et al., 2014, Freeman et al., 2014).

2.3.1 Pathophysiologie

Trotz der zumeist als sehr belastend wahrgenommenen Symptomatik, sind die den Hitzewallungen während der Menopause zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt. Grundsätzlich entstehen Hitzewallungen durch Vasodilatation peripherer Gefäße, welche Hitze abgeben, um im Hypothalamus die thermoneutrale Zone zu regulieren. Der Blutfluss in den Gefäßen steigt an und hat eine Hyperthermie in großen Teilen des Körpers zur Folge. Das Schwitzen und Hitzegefühl während der Hitzewallungen sind vasodilatorische Antworten des Körpers auf einen Anstieg der Körperkerntemperatur. Frauen in der Menopause reagieren frühzeitiger auf einen Anstieg der Körperkerntemperatur

als andere Frauen. Kälteschauer nach der Hitzewallung sind eine kompensatorische Reaktion, durch die der Körper versucht, die durch Vasodilatation gesenkte Körperkerntemperatur erneut auf ein normales Level zu bringen. Ursache der abweichenden Körperkerntemperatur und damit ausschlaggebend für die Hitzewallung ist ein Ungleichgewicht thermoregulatorischer Mechanismen im Hypothalamus (Bansal and Aggarwal, 2019).

Der Östrogen-Mangel in der Menopause wird als ein Faktor angenommen, welcher weiterhin Gegenstand aktueller Forschung ist (Sturdee et al., 2017). Es wird angenommen, dass auch der Transmitter Noradrenalin im Gehirn eine Rolle bei der Entstehung von Hitzewallungen spielt. Östrogen beeinflusst die Serotoninproduktion und reduziert die Konzentration an Serotonin nach der Menopause auf 50%. Dies hat die Erhöhung des Transmitters Noradrenalin im Gehirn zur Folge, der die Temperaturregulation im Hypothalamus durcheinanderbringt (Sturdee et al., 2017, Bansal and Aggarwal, 2019). Für die Beteiligung von Serotonin und Noradrenalin sprechen zudem positive Behandlungsversuche mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Clonidin (Runterregulation von Noradrenalin) sowie die Verstärkung der Hitzewallungen durch Yohimbine (erhöht Noradrenalin-Konzentration) (Freedman, 1998, Seminara et al., 2003, Sturdee et al., 2017).

Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin (KNDy-System) und der Genese von Hitzewallungen hergestellt (Seminara et al., 2003). KNDy-Neuronen im Hypothalamus stimulieren die Sekretion des Wachstumshormons Gonadotropin-Release-Hormon (GnRH) und reagieren sensibel auf das sinkende Östrogen. Es wurde aufgezeigt, dass Neurokinin B bei prämenopausalen Frauen Hitzewallungen induzieren kann. Das sinkende Östrogen in der Menopause unterdrückt weniger stark als zuvor die Neurokinin B und Kisspeptin Expression (Abbildung 1) (Sturdee et al., 2017, Jayasena et al., 2015).

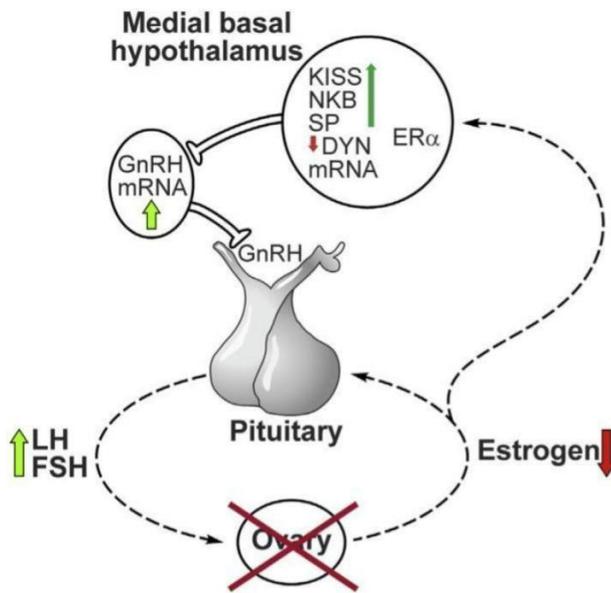


Abbildung 1: Auswirkungen des sinkenden Östrogens auf Peptide im medialen basalen Hypothalamus, abgedruckt mit Erlaubnis von Rance et al.

Ein weiterer Neurotransmitter, Calcitonin gene-related peptide (CGRP) wird als wirksamer Vasodilatator in Verbindung mit der Entstehung von Hitzewallungen gebracht (Sharma et al., 2010). Sowohl die Verteilung von CRGP entlang sensibler Nerven passt zu den von Hitzewallungen am meisten betroffenen Bereichen als auch die Entdeckung von erhöht exprimierten CGRP im abdominalen subkutanen Fett postmenopausaler Frauen im Vergleich mit prämenopausalen Frauen (Sturdee et al., 2017).

2.3.2 Epidemiologie

Mit 85% erlebt der Großteil der Frauen in der Menopause in diesem Zeitfenster Hitzewallungen, die im Schnitt zwischen 4 bis 7,4 Jahren andauern (Col et al., 2009, Politi et al., 2008, Hunter et al., 2012, Avis et al., 2015). Frauen in Europa sind laut einer Studie von Makara et al. nach Frauen aus der Türkei (97%) und Australien (83%) mit einer Prävalenz von 76,5% mit am stärksten von Hitzewallungen betroffen (Makara-Studzinska et al., 2014) 4). Studien zeigen, dass die Prävalenz menopausaler Symptome mit Fokus auf die verschiedenen Kontinente variiert. Dabei treten Schlafstörungen und depressive Verstimmungen bei Frauen in Europa während der Menopause häufiger auf als bei Frauen anderer Herkunft (Makara-Studzinska et al., 2014).

2.3.3 Behandlungen

Als bisher effektivste Behandlung bei menopausalen Hitzewallungen gilt die Hormonersatztherapie (MacLennan et al., 2004). Durch die in den letzten Jahren verstärkt bekannt gewordenen Nebenwirkungen wie dem erhöhten Brustkrebs-Risiko (Lancet, 1997), der Gefahr von Thrombosen (Grady et al., 2002), sowie dem Schlaganfall-Risiko und erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen (Writing Group for the Women's Health

Initiative, 2002), ist das Interesse von Frauen an risikoärmeren und alternativen Behandlungsmethoden für ihre Beschwerden gestiegen (Bair et al., 2008, Cardini et al., 2010, Hill-Sakurai et al., 2008). Bewegung wie beim Yoga steigert die selbstberichtete Lebensqualität bei Frauen mit menopausalen Hitzewallungen, allerdings ohne eine nachweisbare Reduktion der Hitzewallungen (Booth-LaForce et al., 2007). Allerdings konnte bisher keine der alternativen Behandlungsmethoden annähernd ähnliche Ergebnisse erzielen wie die Hormonersatztherapie (Grant et al., 2015, MacLennan et al., 2004). Akupunktur sowie der Konsum von Tees und anderen Nahrungsergänzungsmitteln sind weitere Formen, die bereits Anwendung finden (Ege et al., 2014). Für die Nutzung von Akupunktur haben sich in Studien quantitative sowie qualitative Verbesserungen bei der Frequenz, Stärke und dem Umgang mit Hitzewallungen für betroffene Frauen ergeben (Dodin et al., 2013). In einer Meta-Analyse von Zhu et al. ließ sich der positive Effekt von Akupunktur bei menopausalen Hitzewallungen je nach Einzelstudie weniger eindeutig oder gar nicht nachweisen (Zhu et al., 2016).

Nichthormonelle Behandlungen mit selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) oder selektiven Norepinephrin Reuptake Inhibitoren (SNRI) stellen eine weitere Option für Frauen mit Kontraindikationen für die HRT dar (Bansal and Aggarwal, 2019). Die sonst als Antidepressiva eingesetzten Medikamente können Nebenwirkungen wie trockene Mundschleimhäute, Übelkeit oder Verstopfung verursachen. Zudem wurde bei einigen Frauen ein erhöhter Blutdruck im Zusammenhang mit der Einnahme von SSRI festgestellt, sodass bei Frauen mit Hypertension besondere Vorsicht gilt. Ebenfalls wird aufgrund von Wechselwirkungen von der Einnahme bei Frauen nach einer Brustkrebsbehandlung mit Tamoxifen abgeraten (Stubbs et al., 2017). Da die Wirksamkeit von HRT jedoch der von SSRI und SNRI überlegen ist, kommt die Behandlung den Leitlinien nach lediglich für Frauen in Frage, welche die Risiken der HRT nicht eingehen wollen oder bei vorliegender Kontraindikation als zweite Behandlungsoption (DGGG Leitlinie: Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen, Stand Januar 2020). Auch in diesem Fall wird in den Leitlinien jedoch explizit darauf hingewiesen, dass SNRI / SSRI den Betroffenen aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht als Standardoption angeboten werden soll.

2.4 Erfahrungen von Frauen während der Menopause

In qualitativen Studien zu Erfahrungen von Frauen während der Menopause ist der Einfluss von psycho-sozio-kulturellen Faktoren auf menopausale Symptome sichtbar.

Einstellungen, Emotionen und Erfahrungen von Frauen zu und mit Hitzewallungen während der Menopause sind bedeutsam, um zu verstehen, ob und wie OLP darüber wirken könnte. Frauen berichten von emotionalen Veränderungen während der Menopause, die in Form von Instabilität ihrer Stimmung, Traurigkeit oder Depression als negativ wahrgenommen werden. Andere heben neuen Mut und ein gestärktes Selbstbewusstsein durch die Menopause positiv hervor (Lindh-Åstrand et al., 2007). Negative Emotionen wie Angst und Unbehagen werden im Zusammenhang mit Schweißausbrüchen und verstärktem Schwitzen während der Menopause genannt (Berterö, 2003). Die Erfahrungen und deren Bewertung mit emotionalen Veränderungen unterscheiden sich hierbei stark von Frau zu Frau (Lindh-Åstrand et al., 2007). In einer Studie zur Lebensqualität mit und Einstellung zur Menopause stimmten 27,5% der Frauen der Aussage „Die Menopause führt zu einem Attraktivitätsverlust bei Frauen.“ zu. Zusätzlich stimmten über 30% der Aussage zu, dass Frauen sich weniger weiblich während dieser Zeit fühlen. Bei Frauen, die den Aussagen zustimmten, sind die Symptom-Scores für vasomotorische, physische, psychosoziale sowie sexuelle Symptome höher als im Vergleich zu Frauen, die den Aussagen nicht zustimmen (Yanikkerem et al., 2012). Daher scheint die Wahrnehmung von Symptomen (wie beispielsweise Hitzewallungen) eine Rolle für die Bewertung und Stärke des Leidensdrucks einer Frau zu spielen. Rotem et al. untersuchten in einer Studie mit 82 Frauen, wie sich die Reduktion negativer Einstellungen zur Menopause auf die Wahrnehmung von Symptomen auswirkt. Die Teilnehmerinnen erhielten Psychoedukation zur Menopause als Intervention. Daraufhin konnte eine Verbesserung der Einstellungen zur Menopause bei allen Teilnehmerinnen sowie eine signifikante Reduktion der wahrgenommenen Schwere physiologischer, psychologischer sowie sozialer Symptome in der Behandlungsgruppe aufgezeigt werden (Rotem et al., 2005). Im qualitativen Interview unserer Studie sollen diese Wahrnehmungen erfasst und besser verstanden werden, um eine mögliche Wirkung von OLP über diesen Weg zu verstehen.

Zudem wird mit Eintritt der Menopause oft für die Frauen ein neuer Lebensabschnitt markiert. Dieser wird kulturell ebenfalls sehr unterschiedlich bewertet. In Kulturen, wo ein traditionelles Frauenbild vorherrscht, steigt der Einfluss und das Ansehen einer Frau während der Menopause zum Teil stark an. Ihr wird der Status einer weisen Frau zugeschrieben. In anderen Kulturen mit traditionellem Frauenbild, in denen der Fruchtbarkeit der Frau eine starke Bedeutung zukommt, sind die Einstellungen zur Menopause negativer (Hall et al., 2007). Negative Einstellungen zur Menopause können die Art und Weise beeinflussen, wie diese erlebt wird. Auf der anderen Seite können auch

Erfahrungen mit der Menopause die Einstellung zu menopausalen Symptomen beeinflussen (Ayers et al., 2010, Nosek et al., 2012). Auch in modernen Gesellschaften sind die Erfahrungen von Frauen mit der Menopause ambivalent. Besonders in der westlichen Gesellschaft wird die Menopause häufig als pathologisch angesehen und mit negativen sowie langanhaltenden Folgen für die Gesundheit der Frau assoziiert (Avis and Crawford, 2008). Bei den einen stehen der Alterungsprozess, Attraktivitätsverlust und Kontrollverlust über störende Symptome, einhergehend mit der Menopause, im Vordergrund. Frauen, welche dem Prozess des Alterns negativ gegenüberstehen und sich mit Auszug der Kinder eher verlassen fühlen, verbinden auch den neuen Lebensabschnitt mit negativen Emotionen. Die Beziehung zu ihren Kindern wurde bei einer von fünf Frauen zu dieser Zeit ebenfalls als negativ beeinflusst durch die Menopause wahrgenommen (Yanikkerem et al., 2012). Frauen äußerten zudem die Befürchtung, der gesamten Familie mit ihren Stimmungsschwankungen zu schaden (Berterö, 2003).

Währenddessen haben andere Frauen einen ganzheitlicheren Blick und sehen die Menopause als natürlichen Prozess des Lebens, verbunden mit dem Ende eines Abschnitts und dem Beginn von etwas Neuem (Lindh-Åstrand et al., 2007). Einige Frauen nutzen auch den neuen Lebensabschnitt, um sich beruflich noch einmal neu auszurichten, mehr für sich und ihre Gesundheit zu tun und die neu gewonnene Zeit, nach der Erziehung von Kindern, für sich positiv zu nutzen (Stotland, 2002, Berterö, 2003). Hinzu kommt die Wahrnehmung vom Ende der Menstruation als Befreiung, die von Frauen in mehreren Studien berichtet wird (Avis and McKinlay, 1991, Pimenta et al., 2011, Berterö, 2003). Dabei berichten Frauen, die eine negative Einstellung zur Menopause haben, über häufiger auftretende Symptome als jene mit einer positiveren Haltung (Yanikkerem et al., 2012).

Bezogen auf ihr Sexualleben gaben fast eine von drei Frauen an, die Menopause beeinflusse den Geschlechtsverkehr mit dem Partner negativ (Pimenta et al., 2011, Yanikkerem et al., 2012). Damit einher gehen Berichte von Frauen, die sich schlapp, müde und allgemein weniger fit fühlen und befürchten, dass sich die reduzierte körperliche Fitness ebenfalls auf ihre Sexualität auswirken könnte (Berterö, 2003). Ergebnisse aus der Study of Woman's Health Across the Nation (SWAN) zeigen jedoch einen stärkeren Einfluss von Beziehungsaspekten, Einstellung zu Sex und Altern, vaginaler Trockenheit sowie dem kulturellen Hintergrund auf die Sexualfunktion als der Übergang in die Menopause (Avis et al., 2005).

Diese Angaben zeigen als ein Ausschnitt, wie sehr die Auswirkungen und Wahrnehmungen der Menopause individuell für jede Frau sind und sind als starke Variationen auch in anderen Studien auffindbar (Hall et al., 2007, Pimenta et al., 2011, Im, 2003).

2.5 Wahrnehmung von Hitzewallungen während der Menopause

Thurston et al. haben genauer untersucht, welche Faktoren mit vasomotorischen Symptomen wie Hitzewallungen in der Menopause zusammenhängen. Sie zeigen auf, dass die Anzahl der Hitzewallungen allein kein ausreichendes Maß für den Leidensdruck und die negative Bewertung durch die Frauen selbst ist. Nicht alle Frauen mit derselben Frequenz an Symptomen leiden gleich stark oder überhaupt darunter (Thurston et al., 2008). Die wahrgenommene Lebensqualität der Frauen korreliert hier viel mehr mit der Wahrnehmung des Ereignisses, daher werden zunehmend mehr die Beeinträchtigung des Alltags oder Belastung durch Symptome wie Hitzewallungen als Outcomes in Studien verwendet (Sturdee et al., 2017, Ayers and Hunter, 2013). Neben der Anzahl der Hitzewallungen werden auch Faktoren wie Stimmung, Symptombdauer, Schlafprobleme, Sensibilität gegenüber den Symptomen sowie Alter und Ethnie mit belastenden Hitzewallungen assoziiert (Thurston et al., 2008). Annähernd ein Drittel aller Frauen sucht während der Menopause ihre/n Arzt/Ärztin auf. Hauptursachen für die Suche nach Hilfe sind verminderte Lebensqualität, Schlafprobleme oder Stimmungstiefs, wobei Frauen mit stärkerer Symptomatik eine höhere Bereitschaft zeigen, Hormonersatztherapie in Anspruch zu nehmen (Avis et al., 2003, Kravitz et al., 2003, Bromberger et al., 2003, Guthrie et al., 2003).

Das qualitative Interview wurde als ergänzender Bestandteil der OLP-Studie ausgewählt, um über ein besseres Verständnis der Erfahrungen einzelner Frauen mit ihren Hitzewallungen nachvollziehen zu können, warum OLP für diese Frau wirksam war. Alle Faktoren im Zusammenhang mit den Hitzewallungen, welche die Lebensqualität der Frauen einschränken, können so berücksichtigt werden und stärker eine Perspektive aus Sicht der Frauen auf ihre Beschwerden ermöglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Einleitung

Als Methode der Wahl zur qualitativen Untersuchung subjektiver Erfahrungen von Frauen mit Hitzewallungen ermöglicht Interpretative Phenomenological Analysis (IPA) ein tieferes Verständnis davon, wie diese ihre Erlebnisse selbst wahrnehmen und interpretieren. Der Interviewer hat die Möglichkeit, während des Interviews auf die Frauen und ihre individuellen Erfahrungen einzugehen sowie auftauchende Themen aufzugreifen und tiefergehend zu hinterfragen. Dieses Merkmal erlaubt es auch, im Zuge der Studiendurchführung die Reihenfolge der Leitfragen zu ändern oder/und den Leitfaden für das Interview zu erweitern, um in die Tiefe zu fragen, wo es sinnvoll erscheint. IPA hat es zum Ziel, detailliertes Wissen darüber zu erlangen, welchen Sinn Personen für sich selbst in ihrem Erlebten sehen und welche Wahrnehmung dem zu Grunde liegt (Smith, 2009).

Beginnend mit der ersten Publikation 1996 von Jonathan Smith in „Psychology and Health“ und der Intention, einen in der Psychologie verankerten qualitativen Zugang zu schaffen, hat sich IPA in den folgenden Jahren besonders in den Human-, Sozial- und Gesundheitswissenschaften etabliert (Smith, 2009). Die Fragestellung hierbei ist: Was macht Ereignisse einzigartig in der Art und Weise, wie sie auftreten? Das „Interpretative“ in IPA bezieht sich auf die Interpretation von Überzeugungen von Menschen und das „Phenomenological“ bezieht sich auf die Akzeptanz der berichteten Erlebnisse, jedoch immer auf eine hinterfragende Art und Weise (Pringle et al., 2011). Der interpretative Ansatz von IPA besteht darin, Menschen als sinnsuchende Organismen anzusehen. Der Untersucher versucht den Sinn, den eine Person für sich in ihren Erlebnissen sieht und der von ihr erlebten Welt möglichst nahe zu kommen. Der als „double hermeneutic approach“ beschriebene Zugang bei IPA ermöglicht gleichzeitig die Entdeckung und Interpretation von Erlebnissen einer Person, während man sich ganz auf sie und ihre Erlebnisse konzentriert. Der Untersucher versucht dabei, möglichst viele Erkenntnisse über die Person zu erlangen, während diese wiederum versucht, möglichst viele Erkenntnisse über das zu erlangen, was ihr widerfahren ist.

In der quantitativen Studie zu OLP bei Hitzewallungen in der Menopause wurden 100 Frauen zu einer OLP-Behandlung oder keiner Behandlung zugeteilt. Um neben der Wirksamkeit von OLP auch die Dauer der Wirkung zu untersuchen, wurden die Frauen nach vier Wochen OLP-Einnahme erneut aufgeteilt, in Einnahmestopp oder weitere vier Wochen Einnahme. Neben einem Placebo-Briefing fand zudem ein ca. 30-minütiges Anamnesegespräch beim ersten von drei Studienbesuchen statt. Im darauffolgenden zusätzlichen qualitativen Teil der Studie

wurden folgende Fragestellungen mit Hilfe von Leitfragen versucht zu beantworten, um Erklärungsansätze für die Wirkung von Placebos ohne Täuschung (OLP) zu finden, sowie die Erfahrungen von Frauen mit Hitzewallungen in der Menopause besser zu verstehen.

Fragestellungen:

- 1. Welche Erfahrungen haben die Frauen mit der Open Label Placebo Behandlung gemacht?**
- 2. Wie begründen sie sich die Symptomverbesserung durch die Einnahme?**

3.2 Stichprobe

Aus der Studienpopulation der fortlaufenden Gesamtstudie wurden Frauen, die auf das OLP angesprochen haben, gefragt, ob sie bereit wären an einem zusätzlichen qualitativen Interview teilzunehmen. Anvisiert war es, mit sechs bis acht Frauen das zusätzliche Interview durchzuführen. Da der qualitative Teil kurz nach Beginn der quantitativen Untersuchungen bereits begann, nahmen aufgrund der bis dahin noch limitierten Anzahl an Respondern bis zum Zeitpunkt der Auswertung der Interviews insgesamt sieben Frauen an dem zusätzlichen qualitativen Teil der Studie teil. Die Frauen stammen aus der OLP-4w (n=2) oder OLP-8w (n=5) Gruppe und hatten insgesamt für vier oder acht Wochen OLP eingenommen. Zudem mussten Frauen für das Interview eine Verbesserung ihrer Beschwerden während des Studienzeitraums angegeben haben. Eine verhältnismäßig kleine Studienpopulation ist bei IPA nicht ungewöhnlich, da der Fokus auf der detaillierten Analyse jedes einzelnen Falls liegt. Da es keine Vorgaben für die Anzahl von Teilnehmer/-innen an einer qualitativen Studie gibt und diese bei IPA im Vergleich mit bestehender Literatur zwischen eins und 20 angegeben wird, liegen die sieben Teilnehmerinnen innerhalb der Norm (Smith and Osborn, 2007). Smith et al. empfehlen zudem eine Population von drei bis sechs Teilnehmer/-innen als ausreichend (Smith, 2009).

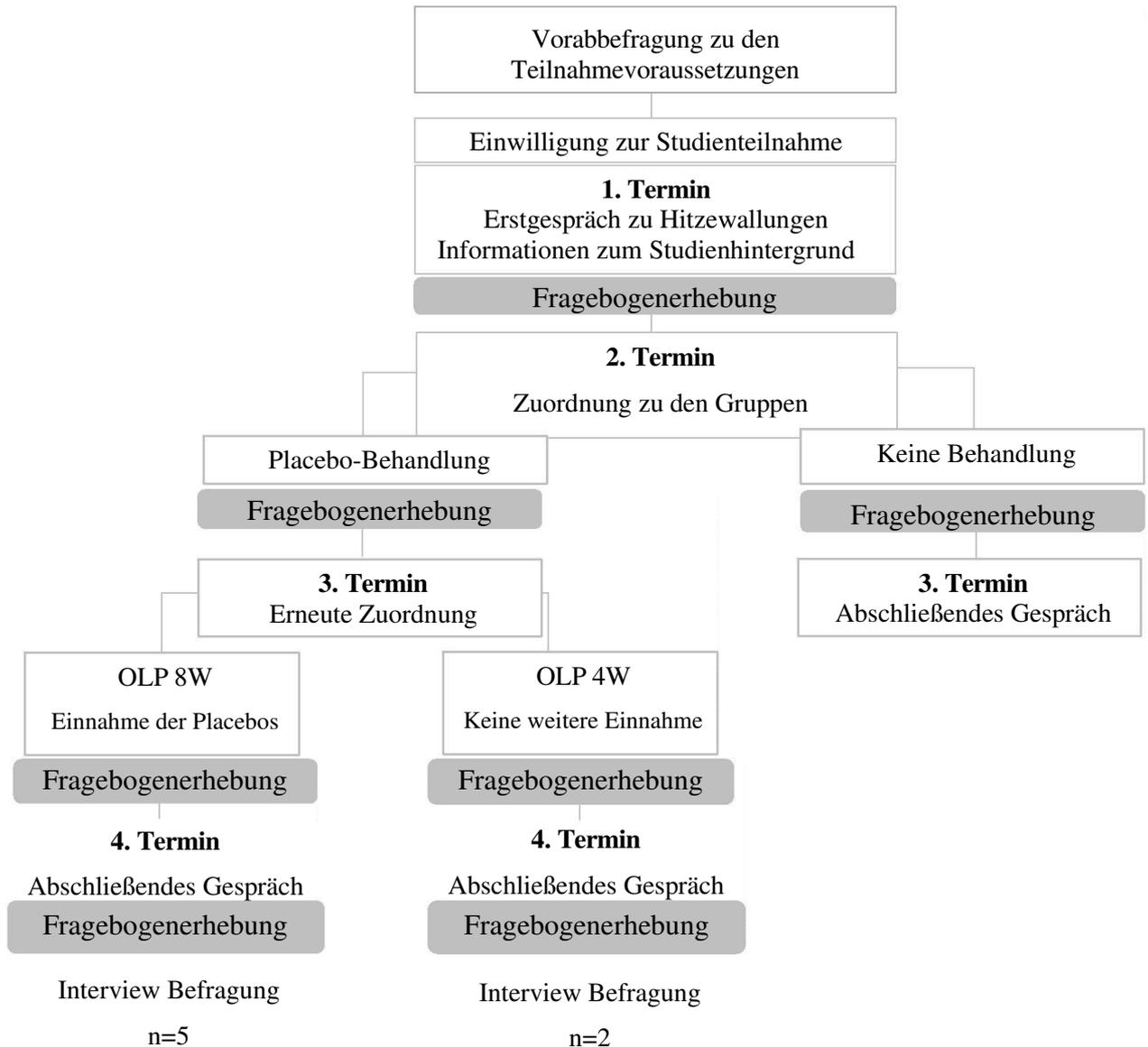


Abbildung. 2: Studienablauf

3.3 Fragestellungen

Die Fragestellungen bilden die Grundlage für die Leitfragen in den Interviews.

- 1. Welche Erfahrungen haben die Frauen mit der Open Label Placebo Behandlung gemacht?**
- 2. Wie begründen Sie sich die Symptomverbesserung durch die Einnahme?**

Da diese Erfahrungen nur im Kontext der Menopause verstanden werden können, werden diese zunächst exploriert.

3.4 Leitfragen

Leitfrage 1: In welcher Situation stören Sie die Hitzewallungen am stärksten, können Sie mir das einmal beschreiben?

Durch das Erfassen der subjektiven Erfahrung der Frauen mit ihren Hitzewallungen kann ein möglicher Leidensdruck erkannt werden, welcher unter Umständen dazu führt, dass die Hoffnung auf Wirkung von OLP zu Studienbeginn sehr groß ist (Price and Vase, 2013, Vase et al., 2003). Belastung und Einschränkung der Lebensqualität durch tägliche Erfahrungen mit den Hitzewallungen können zu einem gesteigerten Leidensdruck mit Sehnsucht nach Linderung führen (Price and Vase, 2013). Zu verstehen, wie die Hitzewallungen den Alltag der Frauen beeinflussen, kann Aufschluss darüber geben, wie stark das Bedürfnis nach Hilfe von außen ist und den Verlauf der Studie möglicherweise beeinflusst. Frauen, die eine Behandlung in Anspruch nehmen, wurden bisher mit geringerem Selbstwertgefühl sowie Kontrollüberzeugung in Verbindung gebracht (Hunter and Rendall, 2007). Neben der Belastung im Alltag werden hier auch unterschiedliche Coping-Strategien der Frauen exploriert, um ihren Umgang mit den Hitzewallungen besser zu verstehen.

Leitfrage 2: Was geht Ihnen so durch den Kopf, wenn Sie eine Hitzewallung haben?

Ein weiterer Aspekt ist die Wahrnehmung der Frauen in Bezug auf ihre Hitzewallungen. Nach dem kognitiven Verhaltensmodell werden Situationen und Ereignisse interpretiert, wobei Gedanken, Einstellungen und Überzeugungen als Mediatoren wirken und in bestimmten Emotionen oder Verhaltensweisen resultieren (Hunter and Rendall, 2007).

Leitfrage 3: Sie hatten Frau Pan (*bei Studienvisiten im quantitativen ersten Teil*) ja schon erzählt, dass Sie [frühere Behandlungen aufzählen] ausprobiert hatten und es war eher nicht/mal mehr mal weniger/nur gering erfolgreich. Vielleicht könnten Sie mir nochmal kurz schildern, wie Ihre Erfahrungen insgesamt waren mit den bisherigen Behandlungen?

Hier werden mögliche Konditionierungen durch Vorerfahrungen genauer betrachtet. Auch die Wahrnehmung der Frau von bisherigen Behandlungsversuchen ist wichtig zu verstehen. Möglicherweise ist die Frustration durch bisherige negative Erfahrungen und fehlende Wirksamkeit der ausprobierten Behandlungen sehr groß oder aber die Frau sieht darin die Chance, ihre Hitzewallungen anzunehmen. Angesprochen werden ebenfalls Voreinstellungen und der bisherige Informationsstand zu Behandlungsmethoden bei Hitzewallungen. Erfahrungen (von anderen) können die Erwartung an Behandlungen modulieren (Berterö,

2003). Interessant ist zudem, wodurch die Frauen zu den bisherigen Behandlungen gekommen sind, da *social learning* ein vermuteter Mechanismus bei OLP ist (Colloca and Benedetti, 2009).

Optionale Leitfrage 4: Bei vielen Frauen fällt die Menopause auch mit anderen Änderungen im Leben zusammen, ist das bei Ihnen auch der Fall?

Bei einigen Frauen stehen neben den Hitzewallungen andere Probleme im Vordergrund, die den Umgang mit den Hitzewallungen erschweren und die eigentliche Ursache für die aktuellen Belastungen darstellen. Diese Frage dient vor allem zur Abgrenzung, falls dieser Eindruck während des Interviews entsteht.

Leitfrage 5: Was hat Sie zur Studienteilnahme bewegt?

Es sollen die Studienmotivation, Hoffnungen und Erwartungen als mögliche Mechanismen für die Wirksamkeit von OLP untersucht werden. Besonders niedrige Erwartungen verbunden mit hohen Hoffnungen werden als Mechanismus vermutet (Kaptchuk, 2018). Die generelle Einstellung zu komplementärer alternativer Medizin (CAM), sowie eine optimistische oder eher skeptische Einstellung zu alternativen Behandlungsmethoden kann die Erwartung an die Studie modulieren (Price and Vase, 2013, Eaves et al., 2014). Viele Frauen wünschen sich zudem einen besseren Umgang mit ihren Hitzewallungen, anstatt einer reinen Medikamentengabe, weshalb ihre Erwartungen an die OLP-Behandlung sich stark unterscheiden könnten von Erwartungen und Einstellungen gegenüber Hormonersatztherapie oder Ähnlichem (Hunter and Rendall, 2007). Sogar Zweifel an der Wirksamkeit können sich gepaart mit Hoffnung positiv auf den Behandlungserfolg auswirken (Kelley et al., 2009, Mattingly, 2010). Unter Umständen wirkt OLP auch deshalb, weil es einen gewissen „Reiz des Neuen“ hat und den Frauen bisher jegliche Erfahrungen sowie Erfahrungsberichte dazu fehlen (Kaptchuk, 2018).

Leitfrage 6: Haben Sie denn eine Idee, warum das Placebo Ihnen geholfen hat?

Für das bessere Verständnis von der Wirkweise von OLP ist es hilfreich zu verstehen, welche subjektiven Erklärungsansätze die Frauen für den Behandlungserfolg haben und dabei die Interaktion von Körper und Psyche zu betrachten.

Leitfrage 7: Haben Sie während der Studie Ihre Hitzewallungen anders wahrgenommen als sonst?

Die Wahrnehmung der Hitzewallungen kann sich zum Beispiel durch das Protokollieren während des Studienzeitraums verändern (Yanikkerem et al., 2012). Interessant ist, ob es

Faktoren gibt, die die Wahrnehmung verändern und welche Auswirkungen das auf die Bewertung der Hitzewallungen für die Frauen hat. Durch mehr Fokus und ein stärkeres Bewusstsein gegenüber dem eigenen Körper könnten mehr Zuversicht und Vertrauen entstehen und damit eine veränderte Wahrnehmung einhergehen, die wiederum Erwartungen an die Behandlung moduliert. Eine starke Fokussierung auf somatische Beschwerden während des Behandlungszeitraums kann die Erwartungshaltung sowie Wahrnehmung der Besserung von Symptomen modulieren (Price and Vase, 2013).

Optionale Leitfrage 8: Wir wissen aus der Placeboforschung, dass der Kontext, in dem eine Behandlung stattfindet, auch etwas ausmacht. Haben die Rahmenbedingungen hier Sie an etwas Bestimmtes erinnert oder Assoziationen an ähnliche Situationen geweckt?

Kaptchuk spricht bei OLP unter anderem von der Arzt-Patient-Beziehung, die sich auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken kann (Kaptchuk et al., 2010, Kelley et al., 2009). Zudem werden hier sozial induzierte Placeboeffekte sondiert, die im klinischen Kontext auftreten können (Colloca and Benedetti, 2009).

3.5 Studiendurchführung

Alle Interviews fanden persönlich vor Ort in Räumen der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am UKE in Hamburg statt. Die Interviewdauer war nach Skript auf 45-60 min anvisiert. Die Interviews fanden überwiegend am späten Nachmittag oder frühen Abend statt, um eine ruhige Umgebung für das Interview zu schaffen. Zu Beginn des Termins wurden die Teilnehmerinnen freundlich begrüßt und in Ruhe über den Ablauf des Interviews, sowie die Einverständniserklärung und Datenschutzunterlagen (siehe Anhang) aufgeklärt. Die Interviewerin hat sich um eine empathische und wertungsfreie Atmosphäre bemüht, um der interviewten Frau später die Möglichkeit zu geben, alle Fragen ausführlich und subjektiv beantworten zu können, da sie Vertrauen in die Interviewerin hat und sich in einer entspannten Situation wiederfindet (Smith, 2009). Die Teilnehmerinnen wurden darüber informiert, dass alles, was sie zu sagen haben, interessant sei für die Studie, weshalb sie gerne offen und ausführlich über ihre Erfahrungen berichten können. Nach dem Ausfüllen aller Unterlagen und dem Klären aller offenen Fragen, wurde das Interview nach Einverständnis der Teilnehmerin mit der Aufzeichnungsfunktion auf einem passwortgesicherten Smartphone aufgenommen.

In jedem Interview sollten möglichst alle Leitfragen beantwortet werden, wobei jede Leitfrage gefolgt werden kann durch tiefergehende Fragen (nicht vorher festgelegt). Die Reihenfolge,

sowie Anzahl der gestellten Interviewfragen können daher innerhalb der Interviews variieren. Das Interview wurde jeweils in zwei Abschnitte aufgeteilt. In der ersten Hälfte ging es vorrangig um die Menopause sowie Erfahrungen der Frauen mit ihren Beschwerden. Der zweite Abschnitt geht stärker auf OLP und die möglichen Gründe dafür, warum es gewirkt hat, ein.

3.6 Auswertungsmethode: Interpretative Phenomenological Analysis

3.6.1 Rolle der Interviewerin

Die Rolle der interviewenden Person ist es, während des Interviews im Hintergrund zu bleiben und durch aufmerksames Zuhören und offene Fragen ein größtmögliches Verständnis der subjektiven Erfahrungen und Erlebnisse der interviewten Person zu erlangen. Ein empathisches Auftreten, sowie ein Zulassen von Pausen und die Fähigkeit, ausreichend Zeit zu geben, um der interviewten Person Freiraum für ihre Antworten zu lassen, waren dabei besonders wichtig. Die Interviewerin hat sich während der Studiendurchführung bemüht, eine Distanz zu dem theoretischen Hintergrund der Forschungsfrage zu schaffen, um unvoreingenommen und ohne bereits zu interpretieren die Aussagen der Frauen aufzunehmen. Die interviewte Frau ist während des Interviews Experte gewesen und die Interviewerin selbst hat das Instrument dargestellt, welches einen Zugang zu den subjektiven Erfahrungen der Frauen ermöglicht.

3.6.2 Datenanalyse

Die Interviews wurden alle fortlaufend von der Interviewerin mit Hilfe von MAXQDA transkribiert. Nonverbale Kommunikation wurde zeitnah nach dem Interview im Transkript notiert, falls vorhanden und von Relevanz für den weiteren Interpretationsprozess (Fade, 2004). Nach Smith et al. ist die Datenanalyse mit IPA ein iterativer Prozess, der mit dem mehrmaligen Lesen der Transkripte beginnt und von drei Schritten des Codierens gefolgt wird. Im Anschluss können dann aus ersten Notizen Themen entstehen, die wiederum zu Clustern zusammengefasst werden und einen Überblick sowie Einblick in die Erfahrungen der Frauen geben (Smith, 2009).

3.6.3 Initiales Lesen

Jedes transkribierte Interview wurde mehrmals durchgelesen, währenddessen angehört und darauffolgend mit ersten Notizen am rechten Rand jeder Seite versehen. Während des Leseprozesses hatte die Untersucherin eine offene Haltung zu den Inhalten und hat alle ersten Impressionen, Verknüpfungen sowie sprachliche Bilder notiert, die ihr aufgefallen sind. Zum Abgleich wurde das erste Interview von zwei Personen unabhängig voneinander analysiert, um

im Anschluss die entstandenen Themen und Cluster miteinander zu vergleichen und sicher zu stellen, dass die Methode verstanden und richtig angewendet wurde.

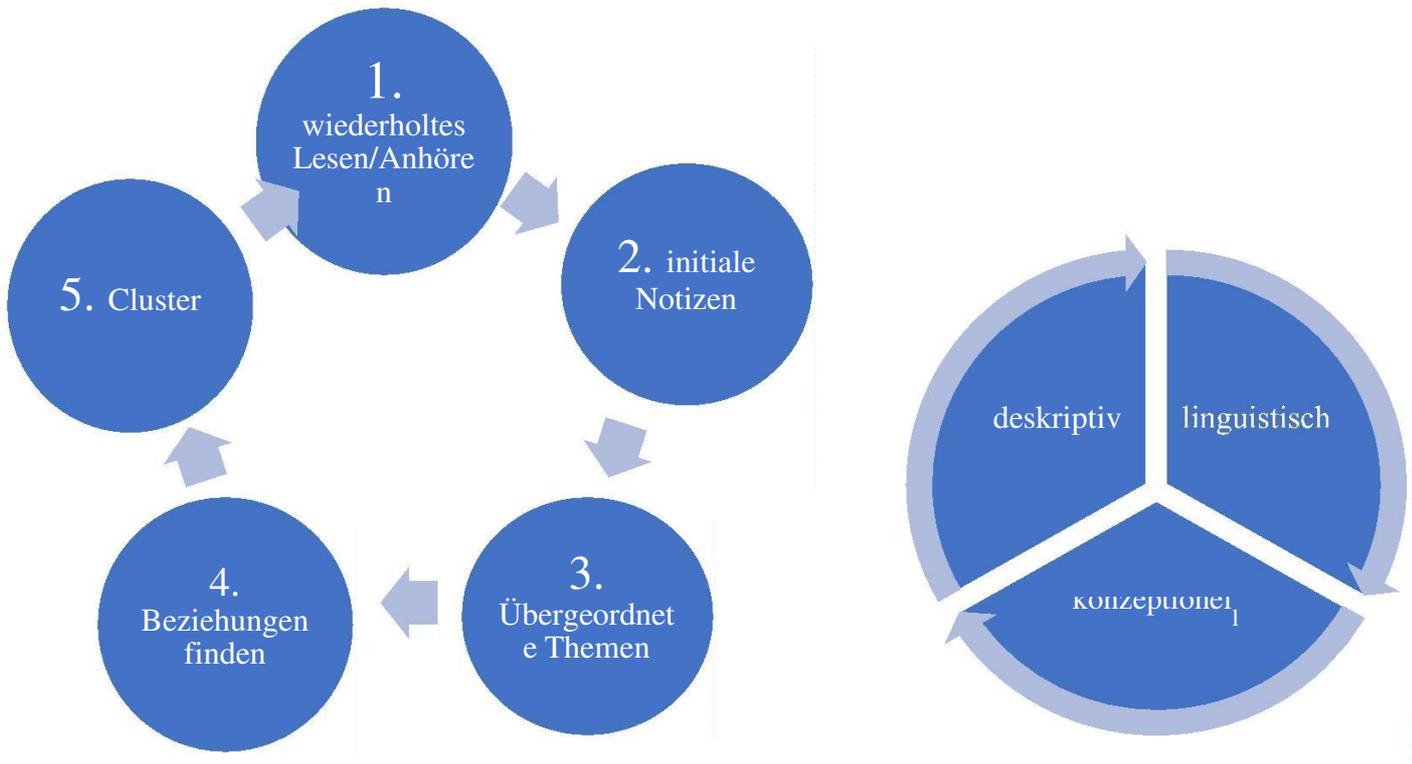


Abbildung 3: Zirkel der Analyse mit Interpretative Phenomenological Analysis

Abbildung 4: Initiale Notizen

3.6.4 Codieren

Die ersten Notizen waren deskriptiver Natur, um ein besseres Verständnis vom Inhalt des Gesagten zu erhalten. Schlüsselwörter, Beschreibungen von Erlebnissen und Erfahrungen sowie Akronyme oder Vermutungen zu erkennen und markieren, kann eine bessere Struktur über die Aussagen der Interviewten geben. Deskriptive Kommentare können in einem späteren Schritt in einen größeren Zusammenhang gebracht werden, wie z.B. der Begriff „alte Frau“ während des Interviews sich später mit Minderwertigkeitsgefühlen und fehlendem Selbstbewusstsein aufgrund der menopausalen Beschwerden in Verbindung bringen lässt.

Es wurden weiterhin linguistische Auffälligkeiten markiert wie Metaphern, Betonung von einzelnen Aussagen, aber auch Lachen und auffällige Pausen. Die benutzte Sprache im

Interview kann Verknüpfungen zwischen deskriptiven und konzeptuellen Notizen herstellen und ist daher wichtiger Bestandteil des Codierens mit IPA.

Konzeptuelle Kommentare können erste interpretative Ansätze darstellen. Es wird versucht, ein Zusammenhang zwischen einzelnen Textabschnitten herzustellen und die Bedeutung einzelner Aussagen auf den größeren Kontext zu beziehen. Konzeptuelles Codieren ermöglicht es, auftauchende Themen zu formulieren, welche die Erlebnisse der einzelnen Frau repräsentieren.

Transkript	Initiale Notizen
<p>(...) übertrieben, aber bei der Recherche, grundsätzlich natürlich, ne, was steckt da eigentlich hinter und und...muss ich ja ganz ehrlich sagen es gibt viel Schlimmeres, also auch in diesem Zusammenhang jetzt, ne? Schlimmeres gibts immer, aber ehm..in diesem Zusammenhang. Und wenn ich dann lese, dass Leute ehm..nicht mehr aufstehen können, weil sie solche, oder Frauen ehm..solche Schmerzen haben in den Gelenken, in den Muskeln..Das ist ja wohl auch anscheinend eine Nebenwirkung, dann denk ich mir: okay, so what? Also dann schwitz ich halt und das ist blöd und es ist trotzdem unangenehm, weils den Schlaf stört. Das hat Konsequenzen irgendwie, ganz klar, aber ehm..diese, diese Schmerzen, die mich dazu bringen nicht mal mehr aufstehen zu können oder sowas, das find ich krass. Also dagegen ist das Schwitzen, also das war schon etwas, diese Erkenntnis, die ich dann glaub ich aber auch für mich mit hab annehmen wollen und müssen irgendwie um es zu relativieren und ehm..dadurch auch dem ein kleines Ok zu geben, was nicht heißt, dass ich nicht trotzdem etwas dagegen tun möchte soweit es irgendwie möglich ist, ne?</p>	<p><i>Hat am Anfang viel zu HW recherchiert hinsichtlich medizinischer Ursache</i></p> <p><i>Relativierung als Coping-Strategie</i></p> <p><i>Dabei herausgefunden, dass für manche Frauen die Wechseljahresbeschwerden viel schlimmer sind.</i></p> <p><i>Ihre HW sind nicht das Schlimmste was einem passieren kann</i></p> <p><i>„Waffenstillstand“ mit eigenem Körper bzw. den HW</i></p> <p><i>Annahme macht den Leidendruck etwas weniger, aber nicht wett. Möchte dennoch Möglichkeiten ausschöpfen, die gegen HW helfen könnten.</i></p> <p><i>Vorsichtiger Versuch HW mehr anzunehmen, ohne sie bedingungslos zu akzeptieren</i></p>

Tabelle 1: Beispiel für erste Notizen (Notizen in der rechten Spalte) – Interview 02

3.6.5 Themen- und Clusterbildung

Um von den auftauchenden Themen aus den Interviews zu größeren Clustern zu gelangen, wurden separate Tabellen gebildet. Von hier an wurde nicht mehr anhand des Transkripts, sondern nur noch mit den Notizen zu jedem Interview und den daraus resultierenden Unterthemen gearbeitet. Die vorherige Arbeit mit dem Skript, sowie die Notizen aus dem ersten und zweiten Schritt ermöglichten nun dem Interviewer einen Abstraktionsprozess, aus welchem die Themennamen hervorgingen. Jedem Unterthema wurden Zitate der Frauen beigefügt, um die Nähe zum Gesagten zu behalten und die Interpretation durch die Autorin nachvollziehbar zu machen.

Themen	Transkript	Notizen
Hilflosigkeit/Machtlosigkeit bei akuter HW (<i>Es nervt. Also..man kann ja nichts machen..damit, ne?</i>)	Joa..ich bin jetzt auch nicht ganz so empfindlich, aber ehm..ja, doch. Es nervt. Also..man kann ja nichts machen..damit, ne? Interviewerin: Was nervt daran so?	<i>Fühlt sich hilflos in Akutsituation</i>
Ungewollte Aufmerksamkeit durch HW in der Öffentlichkeit (<i>man hat das Gefühl alle starren auf einen, weil man plötzlich Schweißperlen überall kriegt</i>) Gefühl von Abwertung ihres Aussehens durch HW	Man schminkt sich morgens (lacht) und geht irgendwie aus dem Haus und..ja..und dann wischt man sich das eigentlich am Tage die ganze Zeit wieder ab und äh..dieses Gefühl ist einfach auch so..man hat das Gefühl alle starren auf einen, weil man plötzlich Schweißperlen überall kriegt und ähm..weil einem heiß wird und so. Also ich,	<i>sich zurecht machen wird durch HW zerstört</i> <i>unangenehme Blicke von anderen während HW</i>

Tabelle 2: Beispiel für Themenfindung (linker Rand, Notizen rechts neben Transkript) – Interview 03

Zwischen den Unterthemen eines Interviews wurden als Nächstes Verknüpfungen, Gemeinsamkeiten und Gegensätze gesucht, um die Verbindung untereinander ausfindig zu machen. Nicht alle Unterthemen mussten in diesem Schritt bestehen bleiben. Sollten sie keine Bedeutung im Zusammenhang mit dem Kontext und Zielen der Studie haben, können sie nach Smith et al. jederzeit wieder gestrichen werden (Smith, 2009). Um alle Unterthemen zu größeren Überthemen, den Clustern, zuzuordnen, wurden alle Themen einzeln ausgeschnitten und zueinander passend geordnet. Bei diesem Prozess wurde der Übergang vom Speziellen zum Allgemeinen von der deskriptiven zu einer interpretativen Arbeit mit den transkribierten Interviews deutlich (Smith, 2009, Smith and Osborn, 2007). Unterstützung bei dieser

Zuordnung zu größeren Clustern erfolgte durch ein Forschungskolloquium mit Kollegen/-innen der Psychosomatik. In Gruppenarbeit wurden die Themen der ersten zwei Interviews zu größeren Überthemen, den Clustern, geordnet. Hierdurch war ein Abgleich von den zuvor durch die Untersucherin definierten Clustern und die Feinjustierung der finalen Zuordnung von Themen zu Clustern möglich.

Bedeutung und Bewertung der Hitzewallungen

Hilflosigkeit/Machtlosigkeit bei akuter HW
 Stress durch unvorhersehbaren Zeitpunkt des Auftretens der HW
 Wechseljahresbeschwerden stark mit Ende der Fruchtbarkeit
 verknüpft
 Menopause und HW natürlicher Prozess, aber auch starke
 Abneigung gegenüber Veränderungen des Alters
 Belastung auf der Arbeit durch in Frage gestellte Fachkompetenz
 Einschränkung sexueller Aktivität
 Abwertung als Frau (Aussehen)

Tabelle 3: Beispiel für ein Cluster mit Unterthemen

Am Ende der Analyse der ersten beiden Interviews nach dieser Methode wurden die Ergebnisse beider unabhängig voneinander analysierten Interviews miteinander verglichen, um Themen und Cluster hinzuzufügen oder bei geringer Relevanz für den Gesamtkontext wieder zu entfernen. Jedes weitere Interview wurde im Folgenden von der Interviewerin analysiert und ausgewertet, wobei ein erneuter Abgleich mit den vorherigen Interviews stattfand. Wie von Fade et al. empfohlen, wurde bei jedem neu auftauchendem Thema mit bereits vorhanden Themen vorheriger Interviews verglichen, um zu überprüfen, ob das Thema in den ersten Analysen übersehen wurde (Fade, 2004).

3.6.6 Verschriftlichung der Analyse

Die Verschriftlichung der Ergebnisse war wichtig, um von den finalen Clustern und Themen zu einer narrativen Darstellung von Erfahrungen der Frauen und der Erörterung von den, in ihren Aussagen liegenden, Bedeutungen zu gelangen (Smith and Osborn, 2007). Schlussendlich wurden, um dem Leser einen Zugang zu den Erfahrungen der Frauen zu ermöglichen, für jedes einzelne Interview spezifische Themen herausgearbeitet und

interpretiert. Für einen Überblick wurde eine Tabelle mit allen herausgearbeiteten Inhalten an den Anfang gestellt. Es wurden zudem Zitate als Ausschnitte aus den Interviews hinzugefügt, damit Leser/-innen klar die Interpretation der Autorin von den Aussagen der interviewten Frau abgrenzen können (Smith, 2009). Fade et al. erinnern daran, dass der Prozess des Schreibens selbst noch Teil der Analyse ist, da währenddessen Interpretationen und teilweise auch neue Verknüpfungen entstehen können (Fade, 2004). Unter Berücksichtigung dessen konnten Themen bis zum Schluss verändert werden. Grundlage für eine solche Entscheidung war nicht die Häufigkeit des Themas in den Interviews, sondern seine Fähigkeit andere Themen zu beleuchten sowie die Aussagekraft von Textausschnitten, für die das Thema stellvertretend stand (Fade, 2004).

4 Ergebnisse

Tabelle 4: angesprochene Themen in den Interviews mit Zuordnung zu den jeweiligen Überthemen

Bedeutung und Bewertung der Hitzewallungen	Grundeinstellungen und Umgang mit Hitzewallungen	Behandlungen gegen Hitzewallungen
Hilflosigkeit/Machtlosigkeit bei akuter HW	<i>Grundeinstellungen</i>	<i>Einstellung gegenüber Medikamenten</i>
Stress durch unvorhersehbaren Zeitpunkt des Auftretens der HW	Bedürfnis nach Aufklärung und Kommunikation	Medikamente als letzte Option
Verstärkung durch Sommerhitze	Divergenz Realitätserleben und Wunschvorstellung	Übergangslösung, nicht langfristig
Wechseljahresbeschwerden mit Ende der Fruchtbarkeit verknüpft	Coping einfacher im privaten Umfeld „Nehmen wie es kommt“ - Weitermachen	Compliance an Einnahmegrund gebunden
Menopause und HW natürlicher Prozess vs. Abneigung gegenüber Veränderungen des Alters	Versuch der Annahme oder Akzeptanz <i>Verhaltensorientiertes Coping</i>	Abneigung – Wunsch nach sanfteren Methoden <i>Einstellung gegenüber Hormonersatztherapie</i>
Belastung auf der Arbeit durch in Frage gestellte Fachkompetenz	Abkühlen durch kühle Luft/Wasser/Decke weg	Skepsis (auch gegenüber erlebter Wirksamkeit)
Einschränkung sexueller Aktivität im Alltag	Aktivität durch Studienteilnahme <i>Wahrgenommene Nützlichkeit der Strategien</i>	Teilweise erfolgreiche Vorerfahrung
Wohlbefinden im eigenen Körper eingeschränkt	Umbewertung durch Verständnis von Zusammenhängen	Leidensdruck muss sehr hoch sein
	Umbewertung durch Erklärung über externe Faktoren	Negative Assoziation mit „Reparatur kaputten Körpers“
	Umbewertung durch positives Erlebnis des Austausches in Gesprächen vor Ort	<i>Bisherige Erfahrungen mit Behandlungen</i>
		positive Erfahrungen trotz geringem Bedarf
		keine Langzeitwirkung
		<i>Einstellung zu Placebo</i>
		Homöopathie vergleichbar mit Placebo
		CAM wirksam, Placebo nicht

Veränderungen und ihre Ursachen

Kontextfaktoren

Vertrauen in med. Fachpersonal

Empathie und Wertschätzung

Abgabe von Verantwortung

Bedürfnis nach Auseinandersetzung mit HW abhängig von Gesprächspartner/-situation

Aufwertung der HW als Forschungsthema

Mehr Selbstvertrauen und Selbstbestätigung im Umgang mit HW

Reduzierte Bewertung – hin zu mehr Akzeptanz

Placebo = Fake-Behandlung mit nachgewiesener Wirkung als Kontrolle in Studien

Beginn von etwas Neuem

Chance für Introspektion

Entlastung durch Raum für HW

Protokollierung hilfreich zur Visualisierung

Subjektive Theorien zu Wirkmechanismen

Offene und neugierige Haltung gegenüber Neuem und nicht Erklärbarem

Steuerung körperlicher Reaktionen über Einstellung (zu OLP)

Geduldiges Abwarten „Nehmen wie es kommt“

Gelassenheit (nicht alles verstehen müssen, um es zu glauben) und Entspannung durch Studienteilnahme

Informationen über OLP und HW hilfreich

Positive CAM-Erfahrungen

Neuartigkeit von OLP

Positive Grundeinstellung gegenüber Placebo

Annahme der HW durch positive Erfahrung mit OLP

Feedback-Funktion der Tagebücher

Unterbewusstsein verstärkt Hoffnungen

Erfahrung von Selbstwirksamkeit

Positiver Zirkel

Hoffnung auf Verbesserung || Bestätigung in Tagebüchern ||

Hoffnung auf Beständigkeit || veränderte Erwartung || verminderte

HW durch veränderte Wahrnehmung || positives Feedback

Hoffnungen, Erwartungen, Wünsche

Situationsgebundene negative Erwartungen an HW durch Erfahrungen

Hoffnungen verknüpft mit Emotionen, Erwartungen eher rational

Selbstzweifel im Umgang mit HW

Hoffnung auf weniger Erschöpfung durch OLP

Positive Erwartung: Symptomverbesserung

Erwartung einer Wirksamkeit von OLP über Studienzeitraum hinaus

Hilflosigkeit in der Akutsituation mit HW

Unsicherheit und Sorgen in Bezug auf die nächsten Jahre mit HW

Globale Hoffnung: Veränderung für alle Frauen möglich durch OLP

Bedürfnis nach mehr Gelassenheit im Umgang mit HW

Positive Vision von Zukunft ohne HW – Wunsch mehr an Gesellschaft teilzuhaben

Hoffnungsvolle Neugierde

Sorge vor zu hohen Erwartungen – Angst vor Enttäuschung

Glaube an, aber auch Skepsis gegenüber OLP

Sorge vor Verschlimmerung der Symptomatik

Frustration nach Einnahmestopp

Vorfriede und Hoffnung in Phasen ohne HW während der Studie

4.1 Wofür stehen die Hitzewallungen? – Bedeutung und Bewertung

Die meisten Frauen sehen ihre Hitzewallung während der Menopause im Kontext des Alterwerdens als einen natürlichen Prozess, der einen Umbruch im Leben als Frau darstellt. Demgegenüber stehen jedoch ambivalente Gefühle von einer starken Abneigung gegen die Veränderungen des Alters bis hin zur Annahme der Situation mit dem Fokus auf besondere Fürsorge sich selbst gegenüber in dieser Zeit.

„(...) es gehört einfach dazu, wenn man älter wird als Frau/als Mann. Es passiert halt einfach und irgendwann kommt da ja jede Frau rein, so. Man merkt halt (...) wie sich alles verändert, der Körper verändert, die Haut verändert, die Haare verändert, eigentlich alles, so. Und äh, das ist schon, dann..joa schon komisch. (lacht) Man denkt so: Neein (langgezogen), das will ich nicht!“ – Frau B. (alle Namen verändert)

Viele der Frauen empfinden eine negative Auswirkung der Hitzewallungen auf ihr äußeres Erscheinungsbild und Wohlbefinden im eigenen Körper. Einhergehend damit erfahren sie auch eine generelle Abwertung als Frau durch die Gesellschaft. Die Menopause ist verknüpft mit dem Ende der Fruchtbarkeit einer Frau; weitere Sorgen vor „Gebrechen des Alters“ spiegeln sich in einem geringeren Selbstwertgefühl bei einigen Frauen. Wenige sehen durch die Hitzewallungen ihre Fachkompetenz auf der Arbeit in Frage gestellt, jedoch empfindet der Großteil den Stress durch unvorhersehbare Hitzewallungen und die Machtlosigkeit in der Akutsituation als Belastung im beruflichen Kontext. Insgesamt ist die von den Frauen angesprochene phasenweise Belastung abhängig von der Jahreszeit (im Sommer deutlich verstärkt), der Situation und auch ihrer Einstellung zu den Hitzewallungen. Viele empfinden Zeitdruck und allgemein Stress als Faktor, der die Hitzewallungen verstärkt, wohingegen Entspannung wie im Urlaub oder im Privaten als angenehm empfunden wird. Die Hitzewallungen schränken oftmals zwar die Sexualität der Frauen ein, allerdings empfinden die meisten dies nicht als besonders störend, wenn es offen mit dem Partner kommuniziert wurde. Am stärksten belastend ist für alle Frauen die nächtliche Belastung durch Hitzewallungen mit darauffolgender Erschöpfung im Alltag. Eine der Frauen mit Schlafstörungen sieht die Hitzewallungen als Verstärker ihrer bereits bestehenden Problematik und auch bei anderen macht sich die fehlende nächtliche Regeneration stark im Alltag bemerkbar.

4.2 Wie umgehen mit den Hitzewallungen? - Coping bei Hitzewallungen

Frauen berichten in den Interviews davon, die Hitzewallungen nicht zerreden zu wollen und eher Weitermachen als Strategie in der Akutsituation zu verfolgen.

„Also naja, ich sag dann was dazu oder, ne? Aber dann..mach ichs eher, dass ich das äh..das ist halt meine Art. Dass dann..so, ich finde man muss dann auch nicht sich damit so weit befassen (...)“

„ (...) meine Strategie ist weiterhin irgendwie ich muss mich wieder aufraffen was zu machen (...) ich bring damit irgendwas wieder zum Starten und kann halt wieder nen bissl machen, ich muss dann aber einfach machen. Solang ich im Machen bin funktioniert halt immer alles“ – Frau B.

Es besteht allgemein ein starkes Bedürfnis nach Aufklärung und Kommunikation über die Hitzewallungen, welchem zum Teil in Form von eigener Recherche, beispielsweise im Internet, nachgegangen wird. Einige Frauen erklären, ihre Beschwerden durch die Hitzewallungen zu relativieren, wenn sie diese im Vergleich mit anderen Frauen und deren Leidensdruck betrachten.

„Und wenn ich dann lese, dass Leute ähm..nicht mehr aufstehen können (...) oder Frauen ähm..solche Schmerzen haben in den Gelenken (...) dann denk ich mir: okay, so what? Also dann schwitz ich halt und das ist blöd (...) aber (...) diese Schmerzen, die mich dazu bringen nicht mal mehr aufstehen zu können oder sowas, das find ich krass.“ – Frau B.

Frau B. beschreibt zudem eine Divergenz zwischen dem körperlichen Erleben der Hitzewallungen und ihrer Wunschvorstellung, diese kognitiv positiv beeinflussen zu können. Bei dem Großteil der Frauen ermöglichen positive Erfahrungen im Umgang mit den Hitzewallungen eine leichtere Annahme dieser. Selbstwirksamkeit spielt eine zentrale Rolle bei der Beeinflussung der Hitzewallungen durch unterschiedliche Einflussfaktoren und Bewältigungsstrategien der Frauen.

4.2.1 Kognitives Coping

Den meisten Frauen fällt es leichter, die Hitzewallungen anzunehmen oder zu akzeptieren, wenn sie die Zusammenhänge verstehen. Diese Umbewertung wird unterstützt durch eine Änderung der Einstellung - weg von einem Kämpfen gegen die Hitzewallungen, hin zu einem „nehmen wie es kommt“. Frau F. fällt es leichter, die Hitzewallung über externe Faktoren wie das Wetter oder körperliche Anstrengung zu erklären und damit weniger negativ zu bewerten, als wenn sie ohne für sie ersichtlichen Grund auftreten. Hinzu kommt das positive

Erlebnis des Austausches in Gesprächen mit der Kollegin oder Schwestern/Freundinnen, ähnlich wie bei den Terminen während der Studie, welches erneut zur Umbewertung der eigenen Hitzewallung beiträgt.

4.2.2 Verhaltensorientiertes Coping

Alle Frauen berichten von ihren praktischen Strategien, wie nachts die Decke weg zu nehmen, Lüften, Abkühlen durch frische Luft oder kaltes Wasser. Dabei werden diese Aktivitäten als einfacher im Sommer empfunden, wo es weniger auffällt, da auch andere Menschen schwitzen. Aktivität verbessert grundsätzlich eher die Hitzewallung als den Fokus nur auf die Fragen nach dem „warum und wieso gerade jetzt?“ zu legen. Unter den Aspekt „mehr Aktivität“ fällt für einige Frauen auch die Studienteilnahme als Wendepunkt, an dem sie raus aus ihrer als unangenehm empfundenen Passivität und Lethargie im Umgang mit den Hitzewallungen finden. In der Partnerschaft überspielt Frau A. die Situationen mit Hitzewallungen häufig, während die anderen Frauen im privaten und oft auch beruflichen Umfeld ihre Hitzewallungen sehr offen kommunizieren und ihnen dann aber möglichst keine weitere Beachtung in der Akutsituation schenken.

„(...) aber dann hab ich beschlossen, dass ich das genauso mache wie bei der Arbeit auch und das einfach aushalte. Vor dem Hintergrund, dass ich so das Gefühl hab, dass wenn man stärker sich damit auch beschäftigt man selber oder ich selber mich damit auch unwohler fühle.“ – Frau A.

4.3 Was tun gegen die Hitzewallungen? - Einstellung zu Medikamenten

Alle Frauen nehmen grundsätzlich Medikamente nur dann ein, wenn es sich nicht vermeiden lässt und sehen Medikamente gegen die Hitzewallungen lediglich als letzte Option für den Fall, dass der Leidensdruck zu stark wird.

„Ja, weil ich das..ähm...für zu riskant halte, also der Leidensdruck ist, denke ich, bei mir nicht hoch genug, um mich diesem Risiko auszusetzen.“ – Frau E.

Die Einnahme von Medikamenten, insbesondere Hormonen bei Hitzewallungen, steht ein Stück weit für die Kapitulation vor dem eigenen Körper. Die Notwendigkeit, Hormone einzunehmen, wird von Frau C. sehr negativ mit der Reparatur eines „kaputten Körpers“ assoziiert.

„Ich mein, ja, ich putz mir auch morgens die Zähne und abends die Zähne und so weiter, aber das ist etwas, das hab ich von Kind auf an. Das mach ich. Aber DAS ist sowas wie ich muss das

jetzt machen, weil irgendwie mein Körper nicht funktioniert und das ist im Kopf nochmal was anderes.“ – Frau C.

Die Abneigung gegenüber Medikamenten geht einher mit dem Wunsch nach sanfteren und natürlicheren Behandlungen. Dabei hat der Großteil der Frauen positive Erfahrungen mit CAM gemacht und ordnet daher CAM im Vergleich zu Placebo auch als wirksame Mittel ein. Eine der Frauen vergleicht hingegen ihre Erfahrung mit Homöopathie mit der Vorstellung von Placebo und durch die Verknüpfung der meisten Frauen von Placebo mit alternativen Methoden steht eine Überzeugung im Raum, dass Placebo nicht schaden, jedoch möglicherweise helfen kann. Der entscheidende Vorteil von Placebo gegenüber anderen Medikamenten ist für alle Frauen das fehlende Nebenwirkungsprofil, sodass weniger Skepsis und Sorge vor Risiken entstehen. Die Compliance der Einnahme von Medikamenten ist verknüpft mit dem Grund der Einnahme, sodass Bereitschaft und ein Verständnis davon, warum ein Medikament notwendig ist, positiv die Einnahme bestärken. Trotz erfolgreicher Hormoneinnahme bei einer der Frauen vor Studienbeginn zweifelt diese an der von ihr erlebten Wirksamkeit von Hormonen und auch die anderen Frauen sehen überwiegend die negativen Aspekte an der Hormontherapie bei Wechseljahresbeschwerden.

4.4 Was verändert OLP bei Hitzewallungen?

4.4.1 Einstellungen zu und Erfahrungen mit der Studie

Die Teilnahme an der Studie steht für zwei sehr wichtige Aspekte. Zum einen werden die Hitzewallungen als Bestandteil der Forschung aufgewertet und die meisten Frauen sind positiv überrascht, dass ihren Beschwerden so viel Aufmerksamkeit geschenkt wird. Zum anderen stehen die Veränderungen durch die Studienteilnahme und schon allein die aktive Entscheidung an der Studie teilzunehmen für einige Frauen für den Beginn von etwas Neuem. Die Studie schafft Raum, im Umgang mit den Hitzewallungen Neues auszuprobieren und damit verbunden besteht Hoffnung auf Veränderungen der Hitzewallungen.

„(...) auch was auf den Weg gebracht habe, also es hat sich etwas bewegt. Man hat sich allein schon hierher bewegt, irgendwie, mal real gesprochen, aber indem..man ist ins Tun gekommen, so, übers Gespräch, über die Einnahme von Placebo und so weiter und (...) das macht auch was mit einem, glaub ich.“ – Frau B.

Frauen erfahren durch die Teilnahme an der Studie mehr Selbstvertrauen und Selbstbestätigung in ihrem Umgang mit den Hitzewallungen. Positiv hervorgehoben wurden vermehrt auch die

Erfahrung von Gesprächen vor Ort im Studienzentrum. Die drei bis vier (Kontroll-/OLP-Gruppe) festen Termine boten die Chance zur Introspektion für die Frauen. Zudem gaben die meisten Frauen an, die Informationen und den Austausch bezüglich ihrer Hitzewallungen an den Gesprächsterminen ebenfalls als sehr hilfreich empfunden zu haben. Zusammen mit der insgesamt verstärkten Beschäftigung mit ihren Hitzewallungen im Rahmen der Studie, bot diese Raum für die Hitzewallungen und führte damit zu einer Entlastung für die betroffenen Frauen. Eine Folge davon ist die reduzierte negative Bewertung ihrer Hitzewallungen und eine verstärkte Akzeptanz dieser. Für alle Frauen war die Protokollierung ihrer Hitzewallungen im Rahmen der Studie besonders hilfreich, um diese in Anzahl und Intensität besser zu visualisieren. Damit einher geht eine veränderte Wahrnehmung der Hitzewallungen und der stärkere Fokus auf Neugier und Interesse gegenüber den eigenen Beschwerden.

„(...) weil man sich dann ja selbst beobachtet, also man ist sozusagen von einem Leidenden zu einem Statistikführenden im Prinzip geworden. Und das hilft das zu ähm...wie soll ich sagen, neutralisieren und objektivieren, also das ist einfach ein Schritt zurück.“ – Frau F.

Viele der Frauen hatten Vertrauen in medizinisches Fachpersonal, ob Gynäkologen/innen oder das Brise-Studienteam. Der Großteil fühlte sich zudem während der Studie sehr gut aufgehoben und erfuhr Empathie sowie Wertschätzung von Studienmitarbeitern. Ein weiterer positiver Aspekt war für eine der Frauen die Abgabe von Verantwortung an das Studienteam, sodass sie selbst sich weniger gestresst im Umgang mit ihren Hitzewallungen fühlte. Die meisten Frauen hatten auch in anderen Kontexten als im Rahmen der Studie das Bedürfnis nach einer Auseinandersetzung mit ihren Hitzewallungen, jedoch sehr abhängig vom Gesprächspartner. Dabei wurde die Auseinandersetzung mit den Hitzewallungen während der Studienzeit durchgängig als angenehm von den Frauen empfunden.

4.5 Welche Rolle spielen Hoffnungen und Erwartungen?

Kaptchuk definiert Hoffnung als die Kombination von Gegensätzen. Hoffnung sei der Versuch, Hoffnungslosigkeit mit einer Offenheit gegenüber einer möglichen anderen Zukunftsvision zu vereinbaren. Er beschreibt Hoffnung als komplexes Konstrukt, welches tiefe Emotionen, Reflexion über Vergangenheit sowie Gegenwart und dem Vermögen, sich seine Zukunft vorstellen zu können mit den Paradigmen einer Kultur bezüglich sinnvoller Zukunftsaussichten miteinander vereint (Kaptchuk, 2018).

Erwartung als vorherrschende Theorie in der Placeboforschung wird als propositionaler, bewusster, konzeptioneller und probabilistischer Glaube an die Zukunft beschrieben (Kaptchuk, 2018, Wager and Atlas, 2015).

Zu Beginn der Studie hatten alle Frauen Hoffnung auf Besserung ihrer Symptome. Diese Hoffnung war zumeist mit Neugierde gegenüber dem Verlauf der Hitzewallungen während der OLP-Einnahme verbunden. Um zu große Enttäuschungen zu vermeiden, wurde eine zu Beginn große Hoffnung auf Symptomverbesserung herunterreguliert und damit die Erwartung an die Studie reduziert. Die Hoffnungen der Frauen in die Placebos waren trotzdem während der gesamten Studiendauer immer noch höher als die Erwartungen an ihre Wirkung. Die niedrigeren Erwartungen gingen überwiegend einher mit einer verbliebenen Skepsis gegenüber OLP. Eine der Frauen beschreibt den Unterschied zwischen Hoffnungen und Erwartungen in Bezug auf OLP bei Hitzewallungen damit, dass die Hoffnungen für sie mehr mit Emotionen verknüpft sind. Hinzu kommt eine globalere Hoffnung einiger Frauen dahingehend, dass mit erfolgreicher Placebo-Einnahme oder bereits mit aufschlussreichen Studienergebnissen positive Veränderungen für alle Frauen möglich wären.

„(...) ich kann nichts verlieren und ich tu noch was Gutes! So, also, weil ich das, sowas dann unterstützenswert finde. Wenn das auch für andere eine Möglichkeit wäre oder andere Frauen eine Möglichkeit wäre oder sowas (...) dann natürlich. Dann ist das für mich wichtig, sowas.“
– Frau B.

Die Hoffnungen sind zum Teil auch mit einer positiven Vision von der Zukunft verknüpft, bei der das Bedürfnis nach mehr Teilhabe am gesellschaftlichen Leben, mehr Entspannung und Gelassenheit im Umgang mit den Hitzewallungen deutlich wird.

„Ja, ich glaube ich würde mich morgens öfter schminken, ich würde meine Haare öfter mal wieder irgendwie (...) ja, wie soll ich sagen (...) mal mehr stylen oder so. Das bringt mir alles gar nichts mehr im Moment, so.“ – Frau C.

Bei mehreren Frauen spielte auch der Glaube an OLP und eine starke positive Grundeinstellung der Studie gegenüber subjektiv eine entscheidende Rolle. Dabei fällt es den Frauen schwer, diese tiefe Überzeugung, dass Placebo wirkt, zu erklären.

„(...) dass wenn man an etwas glaubt, dann kann das auch möglich sein sozusagen. Also an sowas glaube ich eher. Ich bin eher so ein positiver Mensch“ – Frau C.

„(...) ich glaube aber an viele Sachen und (...) könnte mir vorstellen, dass das auch mit einer Rolle spielt, weil ich halt sehr offen für Unbenanntes eben halt auch bin, also für Unbekanntes, Unbenanntes“ – Frau B.

Die Hoffnung auf Symptomverbesserung durch das Placebo war, trotz Schwankungen zwischen den einzelnen Terminen, kontinuierlich vorhanden. Eine der Frauen beschreibt es ähnlich wie in der Redensart „Die Hoffnung stirbt zuletzt“ als niemals ganz verschwindende innere Ausrichtung.

„(...) aber wahrscheinlich wär immer so ein Quäntchen Hoffnung geblieben, dass irgendwie so die nächste Tablette jetzt irgendwie den Umbruch mit sich gebracht hätte, also ich glaub es wär einfach so ein Quäntchen Hoffnung immer übriggeblieben.“ – Frau B.

Viele der Frauen fühlen sich hilflos in der Akutsituation der Hitzewallung und sind unsicher im Umgang mit ihnen. Sie wünschen sich daher mehr Gelassenheit und weniger Stress durch die Hitzewallungen. Ein starkes Bedürfnis war zudem weniger Erschöpfung am Tag, als Folge nächtlicher Störungen der Hitzewallungen, zu verspüren. Dabei lagen die sehr geringen Erwartungen der Frauen mehr im Bereich stufenweiser Fortschritte.

„Ach, ein paar, so ein bisschen ist mir auch egal, das ist nicht schlimm. Mir würde schon reichen, wenn ich nicht mehr so schwitz dabei, aber es ändert sich ja jetzt das Wetter wieder.“

Ein Großteil der Frauen setzte auch hier die Erwartungen nicht zu hoch, um am Ende nicht zu sehr enttäuscht werden zu können. Jede kurze Phase ohne Hitzewallungen während der Studie ging dann einher mit Vorfriede und erneuter Hoffnung auf weitere Verbesserung.

4.6 Welche subjektiven Theorien haben die Frauen zu Wirkmechanismen von OLP?

Frau A. hatte bereits zu Beginn der Studie eine entspannte Grundeinstellung und berichtet im Interview davon, weniger Druck und Stress im Umgang mit den Hitzewallungen zu verspüren seit der Studienteilnahme. Ihre Offenheit und Neugier gegenüber OLP hat zusammen mit dem Vertrauen in das Fachpersonal vor Ort die Erwartungen bezüglich einer Verbesserung der Symptomatik positiv verstärkt. Selbst gibt Frau A. an, nur geringe Erwartungen an die Studie gehabt zu haben, wodurch sich die Freude über den positiven Effekt noch gesteigert habe. Dieses positive Feedback hat wiederum neue Erwartungen positiv moduliert. Auffällig ist bei Frau A. das nicht vorhandene Interesse an dem exakten Mechanismus von OLP. Es scheint so als würde die Kenntnis hierüber die positiv überraschende Wirkung von OLP für sie mindern.

Bei **Frau B.** war zu Beginn der Studie die Frustration über nicht wirksame Behandlungsversuche und den schlechten Allgemeinzustand in Folge von Hitzewallungen und Schlaflosigkeit sehr hoch. In Bezug auf die Studie gab es bei ihr allerdings keine konkreten Vorstellungen davon, wie eine Verbesserung der Symptome aussehen könnte. Sie ging gelassen und ebenso wie Frau A. ohne Druck an die Teilnahme heran. Ihre Haltung war „Mal-schauen-was-passiert“ oder auch „Klappt-oder-klappt-nicht“. Sie hatte zwar hohe Hoffnungen in die Wirksamkeit von OLP, jedoch dabei nicht das Bedürfnis, exakt zu verstehen, wie es funktioniert. Grundsätzlich beschreibt Frau B., ein Vertrauen in ihren Körper und dessen Selbstheilungskräfte zu haben. Bei ihr waren Selbstwirksamkeit und Annahme der Hitzewallungen wichtige Themen, die durch den Austausch vor Ort zu positiven Veränderungen geführt haben. Durch die Tagebücher gab es eine Bestätigung der Besserung ihrer Hitzewallungen und zudem entstand durch das Protokollieren eine bewusster Wahrnehmung dieser. Die Bestätigung der Besserung verändert in Folge bei ihr die Erwartungen (vor allem an die bevorstehende Nacht) und funktioniert somit als positiver Feedback-Mechanismus. Die Tagebücher haben für Frau B. ihre Hitzewallungen, auch in ihrer unterschiedlichen Stärke, verifiziert und damit ein Stück weit zur Annahme oder besseren Akzeptanz der Hitzewallungen beigetragen. Im Kontext der Studie hat Frau B. besonders die Gespräche und regelmäßigen Termine im Studienzentrum als Anstoß zur Veränderung wahrgenommen. Für sie spielte eine wichtige Rolle, dass etwas in Bewegung kommt. Die Studie hat sie handlungsfähiger gemacht und damit im Sinne von „empowerment“ im Umgang mit den Hitzewallungen bestärkt. Auf dieser Grundlage blieb dann Raum offen, um die Hitzewallungen bewusster wahrzunehmen und mögliche Veränderungen aufmerksamer zu registrieren.

Frau C. hatte ebenfalls eine pragmatische Grundeinstellung zu Beginn der Studie. Diese „Klappt-oder-klappt-nicht“-Einstellung, welche bereits bei den anderen Frauen beschrieben wurde, lässt Raum, Veränderungen in beide Richtungen wahrzunehmen, ohne Druck, dass ein bestimmtes Ereignis (Besserung der Symptomatik) eintreten muss. Zudem beschreibt Frau C. ihre geringen Erwartungen an OLP im Kontrast zu ihren Hoffnungen. Ihre vorsichtig-optimistische Grundeinstellung gegenüber der Studie führt zusammen mit ihrem Vertrauen in die Selbstheilungskräfte des Körpers letztendlich zu einer doch mehr positiv modulierten Erwartungshaltung an OLP, welche vermutlich eher unbewusst entsteht. Durch die Placebo-Pille erhält der Körper dann das Signal, dass Veränderungen möglich sind und eine erhöhte Bereitschaft sowie veränderte Wahrnehmung der Hitzewallungen folgen. Die verstärkte Wahrnehmung von Signalen des Körpers dient als positiver Feedback-Mechanismus, durch den

Frau C. eine starke Selbstwirksamkeit erfahren hat, da das Bewusstsein, dass die Placebo-Pille keinen Wirkstoff hat, bei allen Frauen ausgeprägt vorhanden war.

Für **Frau D.** war ähnlich wie bei Frau B. zu Beginn der Studie die Frustration über bisher nicht erfolgreiche Behandlungsversuche hoch. Daher waren die Hoffnungen in OLP besonders hoch, während ihre Erwartungen durch ihre Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit zu Beginn deutlich geringer ausfielen. Durch diese Unsicherheit war mehr Raum für eine größere Bandbreite an Veränderungen vorhanden. Die subjektive Wahrnehmung dieser Veränderung war durch eine verstärkte Aufmerksamkeit im Rahmen der Studie gesteigert und Frau D. hat insbesondere durch das Feedback zu ihren Hitzewallungen in den Tagebüchern diese eher annehmen können. Die Gruppenzugehörigkeit zu der OLP-Einnahme-Gruppe hat sie bestätigt, in einer „Interventionsgruppe“ zu sein, bei der die Einnahme der Pille und die mit der Studienteilnahme verbundene Aktivität als entscheidende Handlung (gegen Hitzewallungen) verstanden wurde. Der Kontext, in dem die Studie stattfand, hat für Frau D. mit dazu beigetragen entspannter mit ihren Hitzewallungen umzugehen. Da Entspannung grundsätzlich Hitzewallungen bei ihr mindert, wirkte sich dieser Effekt ebenfalls positiv in der Studie auf das Wohlbefinden aus. Interessanterweise hat Frau D. selbst zwei, für sie gleichwertige, Erklärungsmodelle für die Wirksamkeit von OLP und die Verminderung ihrer Hitzewallungen. Diese Koexistenz einer sehr biomedizinisch fundierten Theorie (Reaktion des Körpers auf das Placebo) neben der Idee von verstärkter Selbstwirksamkeit und Akzeptanz der Hitzewallungen als Ursache der Symptomlinderung, zeigt erneut das nicht vorhandene Bedürfnis der Frauen, den Wirkmechanismus von OLP tiefer zu verstehen. Die Bestätigung über das Feedback durch die Tagebücher und die verbesserte subjektive Wahrnehmung ihrer Hitzewallungen reichen als Erfahrungen aus, um positive Erwartungen, sogar an die anschließende Zeit ohne Placebo, zu generieren. Die Informationen zu Placebo helfen daher im Rahmen der Studie Hoffnungen zuzulassen, jedoch wirkt sich eine verbleibende Unsicherheit bezüglich der genauen Wirksamkeit und dem dahinterliegenden Mechanismus positiv auf die Wirksamkeit von OLP aus.

Auch **Frau E.** hatte, wie die meisten anderen Frauen, bereits zu Beginn der Studie eine positive Grundeinstellung. Ihre Haltung zu den Hitzewallungen hat sich im Verlauf der Studie allerdings positiv verändert. Durch die Studie erhielten ihre Hitzewallungen für sie eine Legitimation, der wissenschaftliche Kontext hat sie aufgewertet. OLP bzw. die Einnahme der Placebo-Pille hat bei ihr eigene Ressourcen aktiviert, die zu einer veränderten Wahrnehmung der Hitzewallungen und mehr Entspannung und Gelassenheit im Umgang mit ihnen geführt haben. Zu Beginn hatte

Frau E. wie die meisten anderen Frauen eine Mal-gucken-was-passiert-Einstellung. Sie war offen und neugierig gegenüber der Behandlung und hat die Pilleneinnahme im Rahmen der Studie als positive Kontinuität wahrgenommen, etwas, was für sie greifbar und damit besser erlebbar war. Der Austausch und die Beschäftigung mit den Hitzewallungen vor Ort haben ihre Wahrnehmung dieser verändert und zu mehr Annahme und Akzeptanz der Hitzewallungen mit ihrer Symptomatik geführt. Durch Vertrauen in die Studie und Forschung hatte Frau E. Hoffnungen auf Verbesserung ihrer Hitzewallungen wobei auch bei ihr die Erwartungen an OLP eher gering waren. Die Studie hat für sie zu mehr Selbstliebe und einem Bewusstsein, sich um sich selbst zu kümmern, geführt. Zudem wurde Placebo an sich durch die Studie legitimiert und ihm die sonst häufig negative Konnotation im klinischen Kontext genommen.

Frau F. hatte im Gegensatz zu den meisten anderen Frauen in der Studie keinen Leidensdruck, da ihre Toleranz gegenüber den Hitzewallungen, aufgrund der von ihr empfundenen hohen Duldungsschwelle, auffällig groß war. Folglich sah Frau F. keine Notwendigkeit zur Behandlung der Hitzewallungen mit Medikamenten, die einen Wirkstoff enthalten und potenzielle Risiken miteinschließen. Für sie wurden die Hitzewallungen im Rahmen der Studie aufgewertet und erhielten durch den Forschungskontext eine Legitimation, die sonst fehlte. Die Aufklärung und Informationen vor Ort haben für sie als Erklärung des möglichen Mechanismus von Placebo und OLP ausgereicht und zudem als Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit gewirkt. Zwar waren die Erwartungen an OLP, wie bei allen Frauen, bis dahin eher niedrig, aber der wissenschaftliche Hintergrund hat für sie die Hoffnung verstärkt, dass OLP wirken kann. Auch hier hat eine veränderte Wahrnehmung der Hitzewallungen und die aktive Beschäftigung mit ihnen im Sinne einer „Entmystifizierung“ oder sogar „Entdämonisierung“ zusammen mit einer positiven Grundeinstellung zur Registrierung von Veränderungen der Hitzewallungen geführt. Dieses positive Feedback, besonders visualisiert durch die Tagebücher, hat wiederum Vorhersagen und Erwartungen an die nächsten Tage und Wochen verändert. Für Frau F. spielte auch der Kontext, in dem die Studie stattfand, eine bedeutsame Rolle. Sie hat Wertschätzung und Empathie erfahren und fühlte sich bei den Terminen vor Ort „gesehen“. Ihre Hitzewallungen wurden erneut aufgewertet. Zusätzlich war die Studienteilnahme für sie der Anstoß zu weiterer Veränderung, sodass Frau F. auch nach der Studienteilnahme sich selbst weiterhin zur bewussten Wahrnehmung der Hitzewallungen und Selbstbeobachtung anregt. Die Erfahrung, dass ohne Wirkstoff Veränderung der Symptomatik möglich ist, hat ihre Selbstwirksamkeit gestärkt und einen längerfristigen Effekt über die Studienteilnahme hinaus bewirkt.

Frau G. ist ebenfalls mit einer entspannten Grundeinstellung und Offenheit an die Studie herangegangen. Sie hat keine starke Belastung durch die Hitzewallungen empfunden und hatte zu Beginn ausdrücklich nicht die Erwartung, am Ende „geheilt“ zu sein. Ihre Erwartungen waren gering, wobei unterbewusst sehr hohe Hoffnungen existierten, die sie selbst zu Beginn der Studie noch niedriger angegeben hatte, als retrospektiv betrachtet. Während der Placebo-Einnahme hat sie positive Veränderungen stärker wahrgenommen, da ein Abgleich stattgefunden hat, ob ihre Vorhersagen auf Basis der starken Hoffnungen mit dem Resultat übereinstimmen. Auch Frau G. hatte eine „Mal-gucken-was-kommt“ und „Klappt-oder-klappt-nicht“-Einstellung, durch die sie sehr pragmatisch mit den Hitzewallungen und der Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit von OLP umgegangen ist. Ihre vorsichtig-optimistische Einstellung hat die Erwartung an OLP möglicherweise stärker positiv moduliert, als sie bewusst wahrgenommen hat und angeben konnte. Im Kontext der Studie haben besonders die Fürsorge durch das Studienteam sowie die Betreuung allgemein (Vergleich mit psycholog. Betreuung) positiv verstärkend gewirkt.

4.7 Subjektive Theorien zu Wirkfaktoren

Für die Frauen selbst war größtenteils ihre offene und neugierige Grundhaltung gegenüber OLP ein positiver Faktor für die Wirksamkeit des Placebos.

„Ich glaube das, erstmal diese Aufgeschlossenheit, diese positive Grundeinstellung zu Placebo und der Glaube daran, dass das auch äh wirkt. Also diese drei Säulen seh ich da eigentlich.“ – Frau F.

Hinzu kommt die Gelassenheit, abzuwarten und alle Veränderungen so anzunehmen, wie sie kommen. Einige Frauen beschreiben gar nicht das Bedürfnis zu haben, die Veränderungen im Rahmen der Studie verstehen zu müssen, um sie annehmen zu können.

„(...)weil ich halt sehr offen für Unbenanntes eben halt auch bin, also für Unbekanntes, Unbenanntes (...) weil ich eben der Meinung bin wir sind nicht in der Lage alles erklären zu können“ – Frau B.

Auf die Unsicherheit was OLP bewirken kann, haben viele Frauen mit einer solchen entspannten und offenen Haltung reagiert. Veränderungen waren für sie zum Zeitpunkt des Beginns der Studie noch in beide Richtungen möglich. Die Neuartigkeit von OLP und Neugier an der Studie haben jedoch eine verstärkte Introspektion gefördert.

„Und davon hab ich vorher auch nie gehört und viele, mit denen ich das erzählt hab, haben davon noch nichts gehört, dass es das so gibt. Dass ein offen Placebo verabreicht wird, das...war mir nicht..war mir ganz neu, so.“ – Frau A.

Einige Frauen sprechen auch an, positiv gegenüber Placebo eingestellt zu sein, da sie vom Placebo-Effekt in anderen Studien gehört oder gelesen hatten. Auch positive Vorerfahrungen mit komplementärer und alternativer Medizin können sich förderlich auf die Einstellung und letztendlich Wirksamkeit von OLP auswirken. Zusätzlich haben die Frauen durch das fehlende Risiko für Nebenwirkungen mehr Entspannung und Gelassenheit verspürt als bei anderen beispielsweise hormonellen Behandlungsmethoden. Besonders die Aufklärung zu und Beschäftigung mit den Hitzewallungen während der Studie wurde als hilfreich im Umgang mit ihnen empfunden. Eine dadurch ermöglichte veränderte Einstellung und Wahrnehmung der Hitzewallungen, könnte sich über die Steuerung körperlicher Reaktionen positiv auf die Hitzewallungen ausgewirkt haben. Eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung der Hitzewallungen spielte für die meisten Frauen auch die Protokollierung in den Tagebüchern. Durch die bessere Visualisierung ihrer Hitzewallungen fiel es ihnen leichter, diese in ihrer Intensität zu differenzieren und die Hitzewallungen besser anzunehmen. Die Aktivität, also die Dokumentation der Hitzewallungen, stellt zudem für einige Frauen eine Maßnahme gegen das ansonsten häufig vorherrschende Ohnmachtsgefühl und dem Gefühl, den Hitzewallungen ausgeliefert zu sein, dar.

„(...) oh Gott, jetzt ist eine Hitzewallung. Das ist gewichen einem neutralen Gefühl, weil man sich dann ja selbst beobachtet, also man ist sozusagen von einem Leidenden zu einem Statistikführenden im Prinzip geworden. Und das hilft das zu (...) neutralisieren und objektivieren, also das ist einfach ein Schritt zurück.“ – Frau F.

Da diese Erfahrung von Selbstwirksamkeit allein durch das Protokollieren der Hitzewallungen für Frau S. so hilfreich war, hat sie sich sogar vorgenommen, die Tagebücher über die Studie hinaus weiterzuführen.

„Ja, ich hatte ja beschlossen, dass diese Selbstbeobachtung weitergehen soll bei mir.“ – Frau F.

Der positive Feedback-Mechanismus über die Hitzewallungstagebücher wird auch in folgendem Zirkel deutlich:

Zu Beginn der Studie besteht bei allen Frauen Hoffnung auf Verbesserung ihrer Symptome. Im Rahmen der Studienteilnahme ist ihre Wahrnehmung der Hitzewallungen verstärkt und sie sind

wachsam gegenüber jeglichen Veränderungen in diesem Zeitraum. Durch die Protokollierung in den Tagebüchern erhalten sie nachfolgend eine Bestätigung ihrer Hoffnungen und Wünsche, wenn sich die Hitzewallungen (auch nur geringfügig) verbessert haben, was wiederum neue Hoffnung auf Beständigkeit der positiven Veränderungen weckt. Die Erwartungshaltung an OLP ist dadurch verändert und moduliert erneut die Wahrnehmung der Hitzewallungen. Durch die veränderte Erwartungshaltung und erhöhte Aufmerksamkeit in Richtung positiver Veränderungen der Hitzewallungen, werden Hitzewallungen als weniger stark oder weniger häufig registriert und ein positives Feedback registriert. Dieser Feedbackmechanismus kann in Folge erneut Erwartungen an die Hitzewallungen in der nächsten Zeit modulieren und eine veränderte Wahrnehmung der Hitzewallungen beeinflussen.

5 Diskussion

Ziel des zusätzlichen qualitativen Interviews war es, herauszufinden, welche subjektiven Erfahrungen Frauen mit der Einnahme von Open Label Placebo gemacht haben und wie sie die anschließende Symptomverbesserung durch die Placeboeinnahme für sich begründen. Um sich den beiden Fragestellungen stärker anzunähern, wurden Leitfragen bezüglich der Wahrnehmung der Hitzewallungen und dem Umgang damit sowie den Erwartungen, Hoffnungen und der generellen Einstellung gegenüber Placebo, aber auch anderen Heilmethoden in das Interview integriert. Um die Wirksamkeit von OLP besser zu verstehen, musste zunächst einmal die Erfahrung mit den Hitzewallungen und deren Bewertung durch die Frauen betrachtet werden. Da Hoffnungen und Erwartungen als Mechanismen für die Wirksamkeit von OLP bereits vermutet werden, wurden diese konkret in den Leitfaden des Interviews aufgenommen (Kaptchuk, 2018, Charlesworth et al., 2017).

5.1 Welche Erfahrung haben Frauen mit der OLP Behandlung gemacht?

Im qualitativen Interview haben die Frauen ein kognitives Coping erwähnt, das sich als Umbewertung der Hitzewallungen im Verlauf der Studienteilnahme bemerkbar gemacht hat. Die verstärkte Lenkung der Aufmerksamkeit auf sich selbst und die eigenen Symptome hat zusammen mit Informationen über Hitzewallungen in der Menopause an den Studienterminen das Bewusstsein der Frauen gestärkt und ihnen gleichzeitig ihren eigenen Handlungsspielraum aufgezeigt, um ihre Beschwerden zu lindern oder die Wahrnehmung dieser zu verändern. Viele Frauen hatten vor Beginn der Studie als Strategie gegen die Hitzewallungen ein Arrangement mit ihnen oder auch Aushalten beziehungsweise Ignorieren dieser angegeben.

Die Seriosität der Studie hat sie darin bestärkt, ihre Bedürfnisse stärker zu fokussieren und durch Bestärkung in Form von Gesprächen vor Ort oder auch positiver Rückmeldung durch die Tagebücher ihnen ihre Selbstwirksamkeit aufgezeigt. Bestärkt wurde dies durch die aktive Entscheidung, an der Studie teilzunehmen und sich damit mehr mit den eigenen Beschwerden auseinanderzusetzen. Im Sinne von „Hilfe zur Selbsthilfe“ hat sich der Umgang mit den Hitzewallungen durch die Beschäftigung damit, im Rahmen der Studie und fundiert auf wissenschaftlichen Fragestellungen, verändert: von negativen Emotionen und Gedanken hin zu mehr Annahme und Akzeptanz. Zu Beginn häufig vorhandene Assoziationen der Hitzewallungen mit dem „Älterwerden und Unattraktivität“ und damit einhergehende negative Emotionen konnten durch die Studie und den wissenschaftlichen Zusammenhang gemindert werden. Zudem kam ein Gefühl von verstärkter Selbstwirksamkeit hinzu, welche als Folge des

verminderten Gefühls von Hilflosigkeit gegenüber der Hitzewallungen und dem eigenen Körper entstehen konnte. Besonders betont wurde in den Interviews auch der wissenschaftliche Kontext, in dem die Frauen sich im Rahmen der Studie mit ihren Hitzewallungen beschäftigen konnten und durch den sie sich selbst bemächtigt gefühlt haben, die Beschwerden genauer zu hinterfragen und sich stärker mit ihnen auseinanderzusetzen. Durch die Termine vor Ort und Gespräche mit Studienmitarbeiterinnen hatten die Frauen eine Chance zum Austausch und fühlten sich ermutigt, sich mit ihren Hitzewallungen auseinanderzusetzen. Sie stellten fest, dass eine neutralere Beschäftigung mit den Hitzewallungen durch den Studienkontext ermöglicht wurde.

Diese Umbewertung der eigenen Symptome und damit einhergehend subjektive Verbesserung wird auch in der Studie von Balabanovic et al. beschrieben, die den Einfluss von Kognitiver Verhaltenstherapie bei Frauen mit Hitzewallungen und nächtlichen Schweißattacken nach einer Brustkrebs-Behandlung untersucht haben. Die Patientinnen in dieser, ebenfalls mit IPA durchgeführten, Studie geben wie in unseren Interviews eine Unsicherheit bezüglich der Ursachen für die Symptomverbesserung an. Zweifel daran, ob die Behandlung bzw. OLP allein dazu geführt haben, dass Symptome sich verbessert haben, sind teilweise vorhanden. Zudem wird die eigene Wahrnehmung hinterfragt (Balabanovic et al., 2012). Frauen in den Interviews zu OLP gaben beispielsweise an, dass sie nicht sicher seien, ob sie die Symptomverbesserung nur als solche wahrnehmen oder die Belastung sich tatsächlich verringert hatte. Das verstärkte Bewusstsein, vermittelt durch die beiden Interventionen (CBT bei Balabanovi et al. oder OLP und Studientermine), wird von Patientinnen in beiden Studien als positive Veränderung wahrgenommen. Mehr Wissen über Symptome und dahinterliegende Zusammenhänge, sowie das Gefühl von Selbstwirksamkeit durch Erfahrung von aktivem Handlungsspielraum im Umgang mit den eigenen Beschwerden, haben durch veränderte Wahrnehmung der Beschwerden eine positivere Umdeutung dieser bewirkt. Anders als bei Balabanovic et al. wurde in unserer OLP Studie bei Hitzewallungen allerdings keine konkrete Intervention wie CBT angewandt und die Frauen hatten trotzdem die Wahrnehmung, dass die Termine im Studienzentrum und der Austausch vor Ort einen wichtigen Bestandteil für die Verbesserung ihrer Hitzewallungen dargestellt haben. Möglicherweise haben das ihnen entgegengebrachte Interesse sowie die Empathie in den Gesprächen einen ähnlichen Effekt erzielt wie bewusste therapeutische Interventionen.

Mit diesen Ergebnissen gehen auch Beobachtungen von Schaefer et al. einher, die OLP bei Prüfungsangst in einer Studie auf Wirksamkeit gegenüber der Angst und Verstärkung eigener

Ressourcen hin untersucht haben. Sie stellten fest, dass OLP sowohl die Prüfungsangst reduziert als auch Selbstmanagement-Fähigkeiten, wie den Strategien und Ressourcen, um besser mit der Situation umzugehen, stärkt. Die Autoren vermuten daher eine positive Wirkung, sogar bei gesunden Teilnehmern/-innen und damit mögliche Auswirkungen von OLP auf Personen ohne vorhandene Erkrankung oder Defizit (Schaefer et al., 2019). OLP könnte diesem Ansatz nachhelfen, Ressourcen zu aktivieren, Selbstwirksamkeit zu verstärken und Patienten/-innen grundsätzlich dabei helfen, mit belastenden Situationen oder Erkrankungen besser umzugehen. Anders als in der Studie von Balabanovic et al. fand bei Schaefer et al. keine therapeutische Intervention statt. Die Arzt-Patient-Beziehung sowie Kontaktzeit vor Ort wurden in beiden Gruppen zudem gleich gehalten. An den Terminen vor Ort wurde den Teilnehmern/-innen der OLP-Studie zu Prüfungsangst und Stärkung von Selbstmanagement-Fähigkeiten erklärt, wie OLP wirken könnte und die Teilnehmer/-innen wurden gebeten, Fragebögen auszufüllen (Schaefer et al., 2019). Die Resultate, die eine positive Wirkung von OLP auf Ressourcen und Fähigkeiten im Umgang mit der Prüfungsangst aufzeigen, bestärken die Ergebnisse aus den Interviews und lassen die Annahme zu, dass OLP nicht zwangsläufig begleitende Interventionen benötigt, um wirken zu können.

Artikel verschiedener Autoren weisen darüber hinaus auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Wirkweise von Psychotherapie und Placebo hin (Jensen and Kelley, 2016, Gaab et al., 2015, Blease and Kirsch, 2016). So plädieren Gaab et al. für einen offenen Umgang mit den möglicherweise gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismen beider Interventionen, unter denen einer guten menschlichen Interaktion eine besondere Bedeutung beigemessen wird (Gaab et al., 2015). In drei randomisiert kontrollierten Studien konnten Gaab et al. die Notwendigkeit einer psychologischen Behandlungsbegründung gemeinsam mit einer empathischen, freundlichen und vertrauenswürdigen Interaktion in Kombination mit dem Placebo nachweisen, damit dieses in gesunden Probanden wirkt. Diese Studien zeigen, dass Placebo auch außerhalb des biologisch-medizinischen Kontextes wirkt und ein Zusammenhang zwischen Psychotherapie, Arzt-Patienten-Beziehung sowie Placebos besteht (Gaab et al., 2019). Die Arzt-Patient-Beziehung hier wurde in beiden Armen gleich gehalten, daher sind Effekte ausschließlich über diesen Mechanismus nicht anzunehmen. Dennoch dürfte eine weniger empathische und unterstützende Interaktion dem OLP-Effekt entgegenwirken beziehungsweise ihn verringern (Kaptchuk, 2018, Kaptchuk, 2011).

Psychotherapie kam weder in der Studie von Schaefer et al. noch hier zum Einsatz, dennoch ist der Ansatz nach möglichen zugrundeliegenden Mechanismen ein Ausgangspunkt, um die

Wirkung von OLP besser zu verstehen. Die Studienteilnahme führte zum Teil zu einer eigeninitiierten Verhaltensaktivierung, die von den Frauen als aktive Veränderung ihres bisherigen Zustands und Umgang mit den Hitzewallungen wahrgenommen wurde. Das passive Warten auf das Ende der Menopause, was viele Frauen vor der Studie beschrieben haben, wurde abgelöst von aktiver Selbstfürsorge.

Anders als bei einer Psychotherapie wurden die Termine im Rahmen der Studie von den Frauen nicht als bewusst geplante Intervention wahrgenommen, weshalb auch die Erwartungshaltung an den Outcome gering war. OLP kann offensichtlich auch dann wirken, wenn eine nicht als Behandlung definierte Begleitung während des Einnahmezeitraums stattfindet, in der keine therapeutischen Ansätze verfolgt oder konkrete Maßnahmen angewendet werden.

Einige Frauen aus den qualitativen Interviews bemerkten ebenfalls, dass sie sich gerne eine Psychotherapie wünschen würden, die in der Art und Weise gestaltet ist wie die Studie, an der sie teilgenommen hatten. Andere formulierten ihr Bedürfnis über die Hitzewallungen und damit einhergehende Emotionen und Gedanken zu reden, was für sie zu den Terminen während der Studie jeweils möglich war und ihnen geholfen habe, mit den Hitzewallungen umzugehen. Die Gespräche vor Ort gaben, ähnlich wie in einer Therapiesitzung, die Möglichkeit, sich im kompetenten und wissenschaftlichen Umfeld über Beschwerden durch Aufklärung über die eigenen Beschwerden und Zusammenhänge zu informieren. Zudem wurde den Frauen durch die Gespräche vor Ort sowie begleitende Telefongespräche Zeit und Wertschätzung entgegengebracht, wodurch alle Frauen in der Studie die Termine vor Ort, statt als belastende Verpflichtungen viel mehr als Chance sich mit sich selbst auseinander zu setzen, wahrgenommen haben. Unter Betrachtung dieser Aspekte sollte auch die Arzt-Patient-Beziehung (bzw. Behandlerin-Patientin-Beziehung) als Bestandteil der Wirkweise von OLP genauer untersucht werden. Ähnlich wie bei der Psychotherapie ist die Wirkung der Behandlungsmethode auch bei OLP scheinbar nicht zu trennen von der Interaktion und Kommunikation von Behandler/-in und Patient/-in.

Positiv wahrgenommen wurden während der Studie von allen Frauen die Tagebücher, in denen sie täglich die Anzahl und Intensität ihrer Hitzewallungen eingetragen haben. Durch die Protokollierung war eine Visualisierung ihrer Beschwerden möglich, die entweder Selbstwert bestärkend (eingetragene HW entsprachen den subjektiv wahrgenommenen HW) oder abmildernd (HW niedriger als wahrgenommen) und adaptierend gewirkt hat. Beide Reaktionen haben zu einem stärkeren Bewusstsein und entspannterem Umgang mit den HW geführt. Zudem war es einigen Frauen durch das systematische Protokollierung möglich, Auslöser von

Hitzewallungen zu erkennen. Als Auslöser wurden z.B. Kaffee, Stress, scharfes Essen etc. genannt. Das Erkennen von Auslösern ist einer der Interventionsbausteine der kognitiv-behavioralen Therapie, welches zum Ziel hat, das Kontrollgefühl bzw. die tatsächliche Kontrolle über Hitzewallungen zu steigern (Balabanovic et al., 2012). Zusammengenommen hat das Feedback durch die Tagebücher so zu einer verstärkten Selbstwirksamkeit geführt.

In einer Studie zur Nutzung von Symptom-Tagebüchern bei Chemotherapie gaben Teilnehmer/-innen überwiegend an, durch die Dokumentation ihrer Symptome zu Hause einen besseren Umgang mit ihnen gefunden zu haben (Coolbrandt et al., 2017). Weiterhin nahmen sie die Kommunikation mit dem behandelnden medizinischen Fachpersonal als erleichtert wahr, da mit Hilfe der Tagebücher eine Dokumentation ihrer Symptome vorhanden war, auf deren Basis sie leichter ihre Beschwerden demonstrieren konnten. Zudem halfen die Tagebücher bei der Visualisierung und die Teilnehmer/-innen gaben an, eine gute Rückmeldung darüber erhalten zu haben, wie stark ihre Symptome sind und damit eine stärkere Kontrolle über die Symptomatik verspürt zu haben (Coolbrandt et al., 2017).

Eine weitere Studie von Köberich et al. zeigt auf, dass Patienten/-innen zuversichtlicher bezüglich der Kontrolle über ihre Erkrankung sind, wenn sie Tagebücher für die Protokollierung ihrer Symptome nutzen. In der Querschnittsstudie wurden Herzfehler-Patienten/-innen zu ihrer Haltung gegenüber der von ihnen verwendeten Tagebücher befragt. Die Befragung erfolgte ein halbes Jahr nach einer Unterrichtseinheit zur Stärkung des Selbstfürsorge-Verhaltens, zu der die Patienten/-innen zudem die Tagebücher zum Eintragen ihrer Symptome erhalten haben. Der Glaube daran, dass das Tagebuch eine bessere Kontrolle der Erkrankung und Bewältigung der Symptome ermöglicht, beeinflusste positiv die Einstellung zur Nutzung der Tagebücher. Die Bereitschaft zur Nutzung der Tagebücher ging für die Autoren mit einer stärkeren Zuversicht gegenüber Selbstfürsorge-Aktivitäten einher. Die Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen dem Vertrauen in ihre Selbstmanagement-Fähigkeiten und der aktiven Nutzung der Tagebücher bei den Teilnehmern/-innen fest. Schlussendlich könnte diese Einstellung zusammen mit der Nutzung des Tagebuchs zu einem stärkeren Selbstfürsorge-Verhalten führen (Köberich, 2016).

Kontextfaktoren innerhalb der Studie wurden von den Frauen im Interview weiterhin als positiver Einfluss wahrgenommen. Sowohl die Empathie und Wertschätzung, die ihnen vom Studienpersonal entgegengebracht wurde, als auch das Abgeben von Verantwortung für ihr fehlendes Wohlbefinden mit den Hitzewallungen, haben die positive Beziehung zwischen Studienpersonal und Patientin („Arzt-Patient-Beziehung“) geprägt. Während Kaptchuk 2011

noch einen möglichen positiven Einfluss der Arzt-Patient-Beziehung in jeder Placebo-Interaktion sieht, verweist er Jahre danach auf die gleichrangige Behandlung beider Gruppen in OLP-Studien und der damit verbundenen fehlenden Differenzierung zwischen den Gruppen (Miller and Kaptchuk, 2008, Kaptchuk, 2018). Unabhängig davon, ob die Patienten/-innen OLP erhalten oder nicht, ist die gleiche empathische und wertschätzende Haltung vorzufinden. Daher ist anzunehmen, dass diese Kontextfaktoren sich zwar positiv auf die Behandlung auswirken, jedoch zusätzlich zum OLP-Effekt und nicht stärker als in der Vergleichsgruppe, welche in unserer Studie nicht mit in den Interviews eingeschlossen und demnach dazu nicht befragt werden konnte. Dieser vermutete fehlende Zusammenhang kann allerdings erst im Rahmen der Auswertung des quantitativen Teils der Studie näher betrachtet werden.

5.2 Wie lässt sich die Symptomverbesserung durch Placeboeinnahme begründen?

Placebo wirkt unter anderem über positive Erwartungen und auch für OLP wurde ein solcher Mechanismus bereits angenommen (Price et al., 2008, Charlesworth et al., 2017). Besonders in Studien zu OLP, die mit positiven Suggestionen einhergingen, wurde ein Effekt auf das Behandlungsergebnis durch die dadurch generierten positiven Erwartungen angenommen (Carvalho et al., 2016, Hoenemeyer et al., 2018, Kaptchuk et al., 2010, Schaefer et al., 2016). Durch das Briefing zu Beginn der Studie konnte auch für OLP bei Hitzewallungen angenommen werden, dass durch diese Intervention Erwartungen an das Behandlungsergebnis bei den Teilnehmerinnen entstehen. Alle Frauen in den Interviews unserer Studie gaben allerdings an, keine hohen oder gar keine Erwartungen an die OLP Behandlung gehabt zu haben. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Kaptchuk et al. in einem zusätzlichen qualitativen Teil der Studie zu Placebo bei Reizdarmsyndrom, in dem zwölf Patienten/-innen zu ihren Erfahrungen und Einstellungen zu dem Placebo interviewt wurden. Die Teilnehmer/-innen hatten zu Beginn der Studie keine konkreten Erwartungen und gingen mit einer ambivalenten Haltung an die Placeboeinnahme heran (Kaptchuk et al., 2009). Zudem haben Schaefer et al. in einer Studie den Einfluss von positiven Erwartungen auf den OLP Effekt untersucht und sind zu dem Schluss gekommen, dass positive Erwartungen nicht ausschließlich für die Wirkung von OLP verantwortlich sein können. In einer randomisiert kontrollierten Studie zu OLP bei allergischer Rhinitis (n=46) wurde in eine OLP-Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Bei der Hälfte der Personen in der jeweils zugeordneten Gruppe fand durch ein zusätzliches Placebo-Briefing eine Induktion positiver Erwartungen statt (n=13 OLP; n=9 Kontrollgruppe). Der Vergleich beider Gruppen mit der experimentellen Manipulation von Erwartungen bei OLP zeigte auf, dass OLP ohne die Induktion einer

Erwartungshaltung wirkt und kein Zusammenhang zwischen den Variablen Placebo und Erwartung besteht. Einen positiven Effekt hatten die Erwartungen allerdings auf die Lebensqualität der Teilnehmer/-innen, sodass es weiterhin sinnvoll erscheint Informationen zu OLP vorzuhalten, auch um mögliche Noceboeffekte zu vermeiden (Schaefer et al., 2018).

Für die Wirksamkeit von Placebo gab es in vereinzelt Studien Hinweise darauf, dass Zweifel an der Placebo-Behandlung in Kombination mit positiven Erwartungen, dass das Placebo einen gewissen Effekt haben könnte, bessere Erfolge erzielen könnte als positive Erwartungen allein (Lidstone et al., 2010). Lidstone et al. manipulierten die Erwartungshaltung von Personen mit Parkinson in ihrer Studie in Zusammenhang mit der Gabe von Placebo zur Symptomverbesserung, welche bei Parkinson mit der Freisetzung von Dopamin assoziiert ist. Bei einer suggerierten Wahrscheinlichkeit von 75%, ein aktives Medikament (Placebo) zu erhalten, zeigte sich die höchste Dopaminausschüttung. Die Studie zeigt, dass nicht die 100%-ige Wahrscheinlichkeit und damit uneingeschränkte Erwartung von Symptomverbesserung Voraussetzung für die Wirksamkeit von Placebo sein muss (Lidstone et al., 2010). Weitere Ergebnisse anderer Studien zeigen jedoch eine positiv verstärkende Wirkung von positiven Erwartungen auf die Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten wie auch Placebo (Kam-Hansen et al., 2014, Bingel et al., 2011). In qualitativen Studien zu Placebo beim Reizdarmsyndrom wurde ebenfalls Unsicherheit in Bezug auf zukünftige Besserung von den Teilnehmern/-innen oft zum Ausdruck gebracht, wobei sie dennoch auf das Placebo reagiert haben (Ballou et al., 2017, Kaptchuk et al., 2009, Kaptchuk et al., 2010).

Diese Unsicherheit wurde von den Frauen im Interview ebenfalls häufig benannt. Die Unsicherheit über den Ausgang der Behandlung sowie unkonkrete Erwartungen ermöglichten den Frauen Raum, um für Veränderungen in beide Richtungen offen zu sein. Durch die zu Beginn allerdings noch nicht klar vorgegebene Richtung wurde die Aufmerksamkeit verstärkt auf Veränderungen der Beschwerden gelenkt und Besserungen aktiver wahrgenommen. Frauen berichteten davon, dass sie teilweise positiv überrascht waren von der Veränderung ihrer Hitzewallungen im Rahmen der Studie. Dazu kommt eine Unsicherheit während des gesamten Studienzeitraums, ob die Wirkung von OLP weiterhin anhält. Die meisten Frauen hatten nach den positiven Erfahrungen in der Studie stärker positive Erwartungen als zu Beginn, jedoch blieb die Unsicherheit darüber, ob ein Effekt anhält oder sich wieder umkehrt.

Expliziten positiven Erwartungen stehen implizite Erwartungen gegenüber, die nicht in der Studie gemessen wurden. Jensen et al. zeigten auf, dass Teilnehmer/-innen sich nicht einer Behandlung bewusst sein müssen, um auf Placebo-Stimuli zu reagieren. In zwei Experimenten

zu Placebo- und Nocebo-Aktivierung über Konditionierung bei thermalen Schmerzreizen wurden Bilder von Gesichtsausdrücken während der Konditionierungs- sowie Testphase gezeigt. Während im ersten Experiment die deutlich sichtbaren und damit für Teilnehmer/-innen bewussten Stimuli in Form der Gesichtsbilder zu sehen waren, wurden diese in dem ansonsten gleich aufgebauten Experiment 2 stark verkürzt gezeigt, sodass keine bewusste Wahrnehmung der Stimuli möglich war. Die Teilnehmer/-innen konnten keine Differenzierung der Gesichter in Experiment 2 vornehmen. Dennoch ergaben beide Experimente eine deutliche Placebo-/Nocebo-Antwort auf den Schmerzreiz. Ein Mechanismus, über welchen Signale trotzdem wahrgenommen werden könnten, sind unterbewusste Stimuli. Diese unbewussten Hinweise könnten das Erlernen von komplexen kognitiven Prozessen modellieren, sowie beispielsweise Voraussagen über zukünftige Schmerzreduktion generieren (Jensen, 2018). So wurde in den Experimenten aufgezeigt, dass nicht bewusst wahrgenommene Stimuli in der Lage waren, konditionierte Placebo-Effekte zu generieren (Jensen et al., 2012, Jensen et al., 2015a). Kontexteffekte wie die Umgebung im Krankenhaus und die Termine in der psychosomatischen Ambulanz des UKE könnten hier als solche unbewussten Signale gewirkt haben. Unbewusst wahrgenommene Stimuli wurden aber weder in der Studie zu OLP bei Hitzewallungen noch in den folgenden Interviews untersucht. Ein Effekt durch unbewusste Hinweise während der Studienteilnahme ist jedoch nicht auszuschließen.

Statt positiver Erwartungen sprachen die Frauen im Interview meist von Hoffnungen in das Placebo, die seit Beginn der Studie vorhanden waren und nach den ersten positiven Erfahrungen mit OLP weiterhin vorhanden waren, sowie bis nach der Studienteilnahme anhielten. Viele Frauen in der Studie haben bereits Behandlungen und Maßnahmen gegen die Hitzewallungen vergeblich ausprobiert, sodass sie keine großen Erwartungen an weitere Behandlungsoptionen hatten. Hoffnung hingegen verbindet ihre Sorge vor Enttäuschung durch womöglich falsche Erwartungen und der trotzdem vorhandenen Neugier, sowie grundsätzlich neutralen bis optimistischen Grundeinstellung gegenüber der Studie. Die Erhebung von Erwartungen zu Beginn randomisiert Placebo-kontrollierter pharmakologischer Studien zeigt ebenfalls auf, dass Studienteilnehmer/-innen zwischen Erwartungen und Hoffnungen klar differenzieren, wobei Hoffnung auf Verbesserung stärker ausgeprägt war als die angegebenen Erwartungen (Stone et al., 2005). Stone et al. befragten in Interviews neun Teilnehmer/-innen zu ihren Erwartungen in Placebo-kontrollierten randomisierten Studien und stellten fest, dass nur eine Person von initialen Erwartungen sprach, die anderen größtenteils Hoffnung durch die Teilnahme zu profitieren ausdrückten. Die vorausgegangenen Studien, aus denen Teilnehmer/-innen rekrutiert wurden, untersuchten neue pharmakologische Ansätze bei rheumatoider Arthritis,

Lupus sowie Parkinson. Bei allen drei Erkrankungen handelte es sich um den Einsatz von neuen Pharmaka gegen die Symptome der jeweiligen Erkrankung (Stone et al., 2005). Parkinson ist zudem, wie Rheumatoide Arthritis und Lupus, eine aktuell nicht heilbare sowie mit Medikamenten auch nicht beeinflussbare Erkrankung, bei welcher bisher lediglich Symptome gemildert werden können und die Wirksamkeit der verfügbaren Medikamente für den Einzelfall nicht voraussehbar ist (Armstrong and Okun, 2020, Bullock et al., 2018, Mucke et al., 2019). Beides könnte ein Hinweis dafür sein, dass Patienten/-innen eine deutlichere Differenz zwischen Hoffnungen und Erwartungen wahrnehmen, wenn eine Behandlung noch sehr neu und damit die Wirkungen bisher unerforscht sind oder aber die Effekte bisheriger Behandlungen individuell stark schwanken. Diese Grundlagen lassen sich ebenfalls auch auf OLP bei Hitzewallungen in der Menopause übertragen.

Ebenso gaben Teilnehmer/-innen einer Studie von Kaptchuk et al. zu Placebos beim Reizdarmsyndrom an, zu Beginn keine Erwartungen an die Wirkung von Placebos gehabt zu haben, sondern der Begriff Hoffnung wurde in diesem Kontext verstärkt genutzt (Kaptchuk et al., 2009). Weitere Studien belegen dieses Ergebnis, dass Studienteilnehmer/-innen Hoffnung anstelle von Erwartungen als Beweggrund sehen, an einer klinischen Studie teilzunehmen (Ballou et al., 2017, Eaves et al., 2016).

Neugier und eine neutrale Grundeinstellung zu Beginn der OLP Behandlung spielten eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung der Hitzewallungen für die Frauen in unserer Studie. Diese beiden Faktoren stehen konträr zu den oft bei OLP vermuteten expliziten positiven Erwartungen. Viele Frauen haben im Interview davon berichtet, nicht sicher gewesen zu sein, ob OLP bei ihnen wirkt. Sie haben ohne explizite Erwartungen mit der Studie begonnen und dennoch eine Verbesserung verspürt. Kaptchuk bezieht diese Unsicherheit, über den Ausgang der Behandlung, in seinen Überlegungen als positiven Faktor mit in das Modell von „prediction and error processing“ (PEP) und embodied cognition ein (Kaptchuk, 2018). Ambivalenter sensorischer Input konnte so gegebenenfalls eher als positive Veränderung von den Frauen eingeordnet werden. Die Unsicherheit über den Ausgang der Behandlung führt bei den Frauen verstärkt zur Beobachtung ihrer Symptome und dem Abgleich mit Voraussagen über die Effekte des Placebos in der Studie. Die Wahrnehmung ihrer Hitzewallungen hat sich während der OLP Einnahme für die Frauen verändert und diese Veränderung wurde oft als Gefühl von Aktivität nach längerer Zeit des Stillstands beschrieben. Die Teilnahme an der Studie gab den Frauen das Gefühl von Selbstwirksamkeit und Eigenverantwortung für ihre Hitzewallungen.

In einer Studie zu Placebo beim Reizdarmsyndrom wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen eine Akupunktur als Behandlung erhielt und die zweite eine Placebo-Akupunktur-Behandlung. Zu Beginn der Studie wurde über die Wahrscheinlichkeit der Zuteilung zu einer der beiden Gruppen aufgeklärt. Teilnehmer/-innen aus der Placebo-Gruppe gaben an, durch die Studie entspannter und ruhiger mit ihren Symptomen umgegangen zu sein, die Studienteilnahme hat sowohl zu einer Angstreduktion als auch verstärkter Auseinandersetzung mit sich selbst und den eigenen Symptomen geführt (Kaptchuk et al., 2009). Für OLP wäre anzunehmen, dass ein bewusster Teil des Gehirns durch die Offenlegung des Placebos voraussagt, dass OLP zu keiner Verbesserung der Symptome führen wird. Ein unbewusster Teil des Gehirns in der Hoffnung, dass sich etwas verändert und bestärkt durch den gesamten klinischen Kontext, gleicht jedoch kontinuierlich jede Veränderung mit der Voraussage ab. Positive Veränderungen werden so schnell als spontane Verbesserungen des Zustandes registriert oder aber keine Veränderungen als gegensätzlicher Ausschlag auf einer Art neutralen Achse, auf der Veränderungen in beide Richtungen möglich sind. Durch die Registrierung von falschen Informationen (abweichend von getroffenen Voraussagen) kann der Körper somit die Wahrnehmung von Symptomen mittels top-down-Mechanismus modulieren (Ballou et al., 2017, Kaptchuk, 2018). Mit eben dieser Wahrnehmung und Einordnung von Signalen des Körpers beschäftigt sich das Modell „prediction and error processing“ (PEP) (Henningsen et al., 2018). Die Vereinbarkeit von bereits bekannten Placebo-Mechanismen wie Erwartungen und Erfahrungen und dem Modell von PEP in der Placeboforschung zu akutem Schmerz wird bereits in Review-Artikeln erläutert, für die bei OLP bisher noch die Datenlage fehlte (Buchel et al., 2014, Wiech et al., 2014).

Ein eher neuer Aspekt bei der Betrachtung der Wirkweise von OLP waren die von der Studie verursachte Aktivität und Veränderung, welche von Frauen im Interview positiv hervorgehoben wurden. Durch die Teilnahme an der Studie hinterfragten sie ihren bisherigen Umgang mit den Hitzewallungen und kamen so begleitet durch OLP zu einem Punkt, an dem sie sich selbst in der Lage fühlten, die Hitzewallungen anders zu registrieren und bewerten. Eine der Frauen gab an, von den Hitzewallungen regelrecht gelähmt zu sein und trotz des Wunsches nach Veränderung des aktuellen Zustandes sich nicht in der Lage zu fühlen, den Beschwerden etwas entgegenzusetzen. Nach Studienende fühlte diese Frau sich von der Studie ein Stück weit auf den richtigen Weg geschubst und auch andere Frauen erläuterten, dass die helfende Hand der Studie für sie eine Unterstützung im Erlernen eines neuen Umgangs mit ihren Hitzewallungen dargestellt habe. Nicht auszuschließen ist, dass derselbe Effekt bei Frauen in der Kontrollgruppe ebenfalls aufgetreten ist. Dazu fehlen Interviews mit den betroffenen Frauen zum Vergleich.

Die Wahrnehmung ihrer Beschwerden hatte sich bei den meisten Frauen nach der Studienteilnahme verändert. Sie waren durch das Tagebuch dazu ermuntert worden, Signale des Körpers zu registrieren und passend einzuordnen. Eine Unterscheidung der Stärke der Hitzewallungen fiel den meisten durch die Protokollierung während der Studie zum Ende leichter. Die Wahrnehmung hatte sich bei allen Frauen dahingehend verschoben, dass die Hitzewallungen unverändert auftraten, jedoch überwiegend als weniger stark und/oder belastend wahrgenommen wurden.

Trotz der positiven Erfahrungen, welche die Frauen aus den Interviews alle mit Medikamenten allgemein gemacht hatten, war die regelmäßige Einnahme insgesamt sehr gering. Bei allen Frauen war die Überzeugung vorhanden, dass Medikamente grundsätzlich gut wirken und sinnvoll sind. Gründe gegen die regelmäßige Einnahme, insbesondere bezogen auf die Hormontherapie gegen Hitzewallungen, waren überwiegend Sorge vor den Nebenwirkungen und vermeidbare Risiken, die sie mit der Einnahme verbunden sahen. Abgesehen von schulmedizinischen Medikamenten hatten einige Frauen CAM in Anspruch genommen, die sich zum Teil positiv auf die Beschwerden ausgewirkt haben. Während Konditionierung bei Placebo bereits gut untersucht wurde und sich auf den Placeboeffekt auswirkt, ist der Zusammenhang zwischen Vorerfahrungen und Placebo-Antwort bei OLP eher unklar (Schedlowski et al., 2015, Kaptchuk, 2018). Kaptchuk argumentiert eher gegen Konditionierung als möglichen Mechanismus, da die Patienten/-innen vorheriger OLP Studien (Reizdarmsyndrom, chronische untere Rückenschmerzen etc.) eher negative Vorerfahrungen mit Behandlungen gehabt hatten. Das heißt, falls sich negative Vorerfahrungen tatsächlich über einen Konditionierungseffekt auf OLP-Effekte auswirken sollten, dann in einer negativen Form - nämlich des unterminierten OLP-Effekts - dies ist jedoch in den OLP Studien nicht zu beobachten. In unserer Stichprobe sind die Vorerfahrungen der Frauen gemischt, weshalb keine Aussagen getroffen werden können hinsichtlich der Rolle von Vorerfahrungen. Kaptchuk sieht den Schwerpunkt hier eher auf einem möglichen Zusammenhang von OLP und konditionierten Dosisverlängerungsmodellen, welche ergänzend zueinander wirken können (Kaptchuk, 2018). Diese Verknüpfung wird aktuell von Belcher et al. in einer Studie zu Open-Label-Dosisverlängerung-Placebos bei Opioid-Abhängigkeit untersucht (Belcher et al., 2019). Auch wenn bewusste Konditionierung vor Beginn der Studie hier nicht stattgefunden hat, weisen Jensen et al. in zwei Experimenten bereits darauf hin, dass konditionierte Placebo- sowie Nocebo-Effekte auch ohne bewusst wahrnehmbare Stimuli erzielt werden können (Jensen et al., 2015b). Zudem gaben alle Frauen in den Interviews an, dass grundsätzlich Medikamente,

im seltenen Fall eingesetzt, bei Ihnen gut wirken. Eine Konditionierung vor Studienteilnahme ist daher nicht auszuschließen.

5.3 Stärken und Limitationen

Die Offenheit der Fragestellung dieses qualitativen Anteils der Studie ist eine der Stärken des Vorgehens mit IPA als Methode und lässt zusammen mit dem iterativen Ansatz bei der Analyse ausreichend Freiraum, um die Forschungsfrage sowie die Leitfragen im Verlauf zu modifizieren. Zusammen mit dem Prinzip der Induktion im Forschungsprozess diente dieses Vorgehen dazu, sich ein möglichst detailliertes Bild von der Erlebniswelt der hier interviewten Frauen zu machen und ihre Erfahrungen bestmöglich nachzuvollziehen um auf diesem Weg anschließend die übergeordneten Fragestellungen zu beantworten. Die resultierenden Interviews bieten einen umfassenden Einblick in die Komplexität der Thematik „Hitzewallungen in der Menopause“ einerseits, sowie „Wirkmechanismen von OLP“ andererseits. Der durch IPA vorgegebene Analyseprozess bietet einen Einblick in die subjektiven Erfahrungen von Frauen mit OLP und integriert dabei sowohl die Vorstellungen, Annahmen wie auch Einstellungen der Forscherin, sodass für die Leser/-innen nachvollziehbar bleibt, wie Schlussfolgerungen entstehen.

Limitationen der qualitativen Studie sind unter anderem die kleine Stichprobengröße, welche jedoch bei Interviews mit IPA nicht ungewöhnlich, sondern sogar empfohlen, sind. Zusätzlich ist die Stichprobenszusammensetzung sehr homogen, da nur Frauen für die Interviews ausgewählt wurden, die „responder“ in der OLP-Gruppe waren. Auch diese homogene Stichprobe wird für ein Vorgehen mit IPA empfohlen, um weitere sich unterscheidende Einflussfaktoren zu reduzieren (Smith, 2009). Dennoch bleiben Erfahrungen der Frauen, die OLP genutzt und nicht davon profitiert haben, ungesehen. Eine weitere mögliche Limitation entsteht durch die mögliche grundsätzliche Offenheit der Patientinnen gegenüber CAM und Placebo, welche in den Interviews thematisiert wurde und als positiver Verstärker für die Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, gewirkt haben könnte. Durch das Vorwissen an Theorien zu OLP sind Bias durch die Interviewerin theoretisch möglich, jedoch wurde durch Reflexion und aktive Auseinandersetzung, sowie den Austausch mit der Studienleitung und anderen Mitarbeitern der Fachabteilung diesen entgegengewirkt. Des Weiteren wurde die Analyse der Interviews lediglich zu Beginn von einer zweiten Forscherin durchgeführt und lediglich die ersten beiden Interviews miteinander abgeglichen. Alle weiteren Analysen wurden

allein von einer Forscherin durchgeführt, wodurch weitere korrigierende Vergleiche von Interpretationen ausgeblieben sind.

5.4 Konklusion

Diese Studie ermöglicht einen in die Tiefe gehenden Einblick in die subjektiven Erfahrungen von Frauen mit Hitzewallungen in der Menopause, sowie ihren Erfahrungen mit der Einnahme von offen verabreichtem Placebo als Behandlung gegen ihre Beschwerden. Trotz weiterhin vorhandener Symptomatik haben alle sieben Frauen eine starke Erleichterung in Bezug auf die Stärke und Häufigkeit der Hitzewallungen nach Studienteilnahme empfunden. Zudem beeinflusste die Teilnahme an der Studie positiv ihren Umgang mit den Beschwerden und ermöglichte ihnen, neue Ansätze zu finden, über die OLP-Einnahme hinaus, um auch in Zukunft weniger unter den Symptomen zu leiden. Es wäre interessant, die Entwicklung der Hitzewallungen über einen längeren Zeitraum zu verfolgen, um zu beobachten, ob OLP weit hinaus über den Studienzeitraum wirken kann. Zudem bleibt ungeklärt, inwiefern OLP in der klinischen Praxis eingesetzt werden könnte, da unklar ist, ob OLP für alle Frauen sinnvoll sein könnte. Als zusätzliche Option, bei aktuell nicht alle Frauen zufriedenstellender Lage an Behandlungsmöglichkeiten, sollte OLP in diesem Kontext jedoch weiterhin untersucht werden, um, gegebenenfalls ergänzend zu bereits bestehenden Ansätzen, für die Behandlung von Hitzewallungen in der Menopause zur Verfügung zu stehen.

Verfügbarkeit von Originaldaten: Die Originaldaten werden aus Datenschutzgründen nicht in der Dissertation abgedruckt. Auf Anfrage sind diese über die Autorin erhältlich:
m.frank@uke.de.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, ein besseres Verständnis der subjektiven Erfahrungen von Frauen mit Hitzewallungen in der Menopause, sowie den Wirkmechanismen von offen verabreichtem Placebo zu erlangen. Vorgeschlagene Mechanismen in der Literatur waren bisher Erwartungen, Hoffnungen, Konditionierung, Verlangen nach Erleichterung, soziales Lernen, Unsicherheit, predictive error processing sowie die Arzt-Patient-Beziehung (Price and Vase, 2013, Schedlowski et al., 2015, Charlesworth et al., 2017). Um zudem den Zusammenhang zwischen einzelnen vermuteten Wirkmechanismen besser zu verstehen, wurden qualitative Interviews mit sieben Frauen aus der Hauptstudie zu „OLP bei Hitzewallungen während der Menopause“ durchgeführt.

Um möglichst in die Tiefe fragen zu können und den Interviewleitfaden mit Leitfragen flexibel zu halten, wurde Interpretative Phenomenological Analysis als Methode der Wahl ausgesucht. In der Auswertung der sieben Interviews stellte sich heraus, dass von allen Frauen niedrige Erwartungen zu Beginn der Studie, sowie konträr dazu starke Hoffnungen in die Studie und die Wirkung von OLP geäußert wurden. Konditionierung spielte womöglich eine geringe Rolle, da fast alle Frauen bereits negative Vorerfahrungen mit Behandlungen gegen die Hitzewallungen gemacht hatten.

Zwei neue Aspekte bei der Betrachtung der Wirkweise von OLP waren die von den Frauen geschilderte Unsicherheit und damit verbundene neutrale Grundeinstellung gegenüber der Studie sowie das Gefühl von Aktivität und positiver Veränderung durch die Studienteilnahme. An dieser Stelle könnte das Modell von Predictive Error Processing Anwendung finden, da ein ständiger Abgleich des Ist- mit dem Soll-Zustand, auf der Grundlage von Neugier und zeitgleich Unsicherheit gegenüber der Studie möglicherweise stattfand. Dieser könnte zu der verstärkten Wahrnehmung positiver Signale des Körpers und damit verbundenen neuen Erwartungen an OLP geführt haben. Insbesondere die Wahrnehmung der Hitzewallungen bei den Frauen hat sich durch die Studienteilnahme geändert und zu einem gestärkten Selbstwertgefühl sowie verstärkter Selbstwirksamkeit bei den Teilnehmerinnen geführt.

Es bleibt offen, ob eine bestimmte OLP-Persönlichkeit für die Wirksamkeit von offen verabreichtem Placebo Voraussetzung ist und inwiefern OLP andere Symptome in der Menopause verbessern könnte. Ebenso ist die Wirkung bei gesunden Probanden/-innen ohne akute Symptomatik möglich, aber nicht in diesem Kontext untersucht worden. Während die Arzt-Patient-Beziehung zuträglich scheint, ist sie hingegen keine Bedingung für die Wirksamkeit von OLP.

Ohne Kenntnis über den genauen Wirkmechanismus von OLP ist ein Einsatz in der klinischen Praxis bisher nicht absehbar, jedoch bietet OLP möglicherweise eine Ergänzung zu bestehenden Behandlungsoptionen oder Alternative für Frauen in der Menopause, die unter starken Hitzewallungen leiden.

Summary

The purpose of this work was to gain a better understanding of the subjective experiences of women with menopausal hot flashes, as well as the mechanisms of open label placebo. Proposed mechanisms in the literature to date have included expectations, hopes, conditioning, desire for relief, social learning, uncertainty, predictive error processing, and the doctor-patient relationship (Price and Vase, 2013, Schedlowski et al., 2015, Charlesworth et al., 2017). In addition, to better understand the relationship between individual presumed mechanisms of action, qualitative interviews were conducted with seven women from the main study on "OLP for hot flashes during menopause."

Interpretative Phenomenological Analysis was selected as the method of choice to be able to ask questions in as much depth as possible and to keep the interview guide flexible with leading questions. In the analysis of the seven interviews, it was found that low expectations were expressed by all women at the beginning of the study, as well as, in contrast, strong hopes for the study and the effect of OLP. Conditioning may have played a minor role, as almost all women had previous negative experiences with treatments for hot flashes. Two novel aspects in considering the mechanisms of OLP were the uncertainty and associated neutral basic attitude toward the study described by the women, and the sense of activity and positive change resulting from study participation. At this point, the model of predictive error processing could apply, as a constant comparison of the actual and target state, based on curiosity and simultaneous uncertainty towards the study possibly took place. This may have led to the increased perception of positive signals from the body and associated new expectations of OLP. In particular, women's perceptions of hot flashes changed as a result of study participation, leading to enhanced self-esteem and increased self-efficacy among participants.

It remains to be seen whether a specific OLP personality is a condition for the efficacy of open-label placebo and to what extent OLP might improve other menopausal symptoms. Similarly, the effect in healthy subjects without acute symptoms is possible but has not been studied in this context. While the doctor-patient relationship seems to be beneficial, it is not a condition for the efficacy of OLP. Without knowledge of the exact mechanism of action of OLP, its use in clinical practice is not yet foreseeable, but OLP may offer an adjunct to existing treatment options or alternative for menopausal women suffering from severe hot flashes.

7 Anhang

7.1 Information und Einwilligungserklärung für Studienteilnehmerinnen



**Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf**

Zentrum für Innere Medizin

**Institut und Poliklinik für
Psychosomatische Medizin
und Psychotherapie**

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.
Bernd Löwe
Direktor

Studienleitung

Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc
Leitende Psychologin

Martinstraße 52, W37
20246 Hamburg
Telefon: (040) 7410-52863
Fax: (040) 7410-58170

Ihr Ansprechpartner

Miriam Lea Frank, Cand. Med.
Telefon: (040) 7410-52070
Email: brise-studie@uke.de
Webseite: www.brise-studie.de

Information und Einwilligungserklärung für Studienteilnehmerinnen

Titel der Studie: Brise Studie – Offen verabreichte Placebos zur Behandlung von Hitzewallungen in der Menopause

Persönliche Erfahrungen mit einer offenen Placebo-Behandlung

Sehr geehrte Patientin,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Interview-Studie.

Im Folgenden haben wir für Sie alles Wichtige zum Forschungsvorhaben zusammengefasst. Lassen Sie sich gerne Zeit beim Lesen dieses Informationsschreibens und wenden Sie sich bei Fragen an die anwesende Mitarbeiterin oder den anwesenden Mitarbeiter.

◆ **Ziel des Forschungsvorhabens**

Als Teil der Brise Studie dient das Interview einem verbesserten Verständnis der Erfahrungen von Teilnehmerinnen mit der Placebo-Behandlung.

◆ **Wer führt die Studie durch?**

Die Studie wird am Institut für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und in Kooperation mit der Klinik für Gynäkologie und dem Institut für Medizinische Psychologie (alle drei am UKE) sowie der Harvard Medical School in Boston, USA, durchgeführt. Das Projekt wird von Frau Prof. Dr. Yvonne

Nestoriuc geleitet, von qualifizierten Kooperationspartnern unterstützt und von Frau Yiqi Pan, M. Sc. Psychologin verantwortlich durchgeführt.

◆ **Wie wird die Studie ablaufen? Was sind meine Aufgaben als Teilnehmerin?**

Die aktuell anwesende Mitarbeiterin/ der aktuell anwesende Mitarbeiter des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird mit Ihnen unter vier Augen ein 45 bis 60-minütiges Gespräch führen. Da uns Ihre persönliche Erfahrung mit der Placebo-Behandlung interessiert, gibt es keine falschen oder richtigen Antworten.

Im Interview werden Sie zu den folgenden Themen befragt:

- Ihre Erfahrungen mit Hitzewallungen im Alltag vor der Studienteilnahme
- Ihre Motivation, Einstellung, sowie Zufriedenheit oder Unzufriedenheit hinsichtlich der Studie
- Ihre Erwartungen in Bezug auf die Placebo-Wirkung zu Beginn der Studie
- Ihre Erfahrungen in Bezug auf Hitzewallungen während der Studienteilnahme (Intensität der Hitzewallungen, Zu- oder Abnahme Ihrer Hitzewallungen sowie mögliche Einflussfaktoren)
- Ihre eventuellen Vorerfahrungen mit Placebos
- Auftreten von Beschwerden während der Behandlung

Das Interview wird auf einem digitalen Tonband aufgezeichnet. Persönliche Daten, welche Rückschlüsse auf Ihre Person erlauben, werden während des Interviews nicht erwähnt und somit nicht aufgezeichnet. Ihre Daten sind ausschließlich den Projektmitarbeiterinnen und -mitarbeitern des Universitätsklinikums zugänglich (siehe auch: Informationen zum Datenschutz).

Die Befragung ist einmalig, das heißt, Sie werden nicht für Nacherhebungen kontaktiert.

◆ **Potentieller Nutzen, Risiken und Belastungen**

Zur Beurteilung einer potentiellen Einsetzbarkeit von offenen Placebos zur Behandlung von Hitzewallungen ist sowohl die quantitative Auswertung, basierend auf u.a. der Häufigkeit und Schweregrad der Hitzewallungen, als auch der Einbezug von Patientenerfahrungen maßgebend. Außerdem ist bisher unklar, warum offene Placebos wirken. Interviews können uns helfen zu verstehen, inwiefern sich Ihre Hitzewallungen verändert haben und so Aufschluss dazu geben, wie das Placebo wirkt.

Risiken werden nicht erwartet.

Das Interview ist mit einer Länge von 45-60 Minuten so konzipiert, dass es möglichst wenig belastend ist. Im Falle einer Belastung, z.B. durch Anstrengung, kann das Gespräch unterbrochen oder abgebrochen werden. Sprechen Sie hierfür Ihre Interviewerin/ Ihren Interviewer an.

◆ **Aufwandsentschädigung**

Für die Teilnahme am Interview erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 10 €.

◆ Von wem wird die Studie finanziert?

Das Forschungsvorhaben wurde gefördert von der gemeinnützigen Stiftung *Foundation for the Science of the Therapeutic Encounter*, ansässig in Boston, USA.

◆ Freiwilligkeit und Recht auf Widerruf der Einwilligung

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie können die Teilnahme jederzeit, also auch bei bereits erteilter Einwilligung und/oder während des Gesprächs ohne Angabe von Gründen widerrufen. Bei Widerruf der Teilnahme entstehen für Sie keine Nachteile und Ihre bis dato erhobenen Interview-Daten werden gelöscht.

◆ Was passiert mit meinen Daten?

Ihre Interviewerin/ Ihr Interviewer ist an die Schweigepflicht gebunden und unterliegt den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Die Tonaufnahme wird pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) am UKE ausgewertet. Nach der Auswertung wird der Schlüssel, der eine persönliche Zuordnung der Daten ermöglicht, gelöscht. Die Daten liegen anschließend in anonymisierter Form² vor und werden am Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des UKE gespeichert.

Aus Gründen der Qualitätssicherung können Kooperationspartner (s. Seite 1 des Informationsschreibens) Einsicht in die anonymisierten Daten anfordern. Dritte, inklusive aller Kooperationspartner sowie der Förderer der Studie *Foundation for the Science of the Therapeutic Encounter* erhalten keine personenbezogenen Daten (z.B. Alter, Berufsstatus, Familienstatus), auch nicht anonym.

◆ Information zum Datenschutz

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern am Institut für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgezeichnet und pseudonymisiert (verschlüsselt) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten der Studienteilnehmerin ermöglicht, haben neben der Studienleiterin Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc nur von dieser ausdrücklich dazu autorisierte Personen am Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Sobald der Forschungszweck es zulässt

¹ **Pseudonymisieren** ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

² **Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

(nach Auswertung der Forschungsdaten), wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch die Studienleiterin Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc und ihre Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Studienteilnehmerinnen haben das Recht, über die von Ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Es werden keine personenbezogenen Auswertungen durchgeführt; somit fallen keine personenbezogenen Ergebnisse an.

Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht. Eine Löschung bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich. Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden.

Nachfolgend werden Sie zudem über ihre in der europäischen Datenschutzverordnung (DSGVO) festgelegten Rechte bezüglich Ihrer Daten informiert:

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bildet bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DSGVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Zeitgleich mit der DSGVO tritt in Deutschland das überarbeitete Bundesdatenschutzgesetz (BDSG-neu) in Kraft.

Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person

Die Studienleiterin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf Prof. Dr. Yvonne Nestoriuc.

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DSGVO, §34 BDSG-neu).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DSGVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DSGVO, §35 BDSG-neu).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, eine Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, aber nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Studienleiter oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DSGVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DSGVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO, § 36BDSG-neu). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DSGVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Im Falle des Widerrufs müssen Ihre personenbezogenen Daten grundsätzlich gelöscht werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO). Es gibt allerdings Ausnahmen, nach denen die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs erhobenen Daten weiter verarbeitet werden dürfen, z.B. wenn die weitere Datenverarbeitung zur Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich ist (Art. 17 Abs. 3 b DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Studienleiter Ihres Prüfzentrums.

Außerdem haben Sie das **Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen**, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt:

Datenschutz: Kontaktdaten der Aufsicht der Studienleitung

Datenschutzbeauftragter

Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums
Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
040 / 7410 – 56890
m.jaster@uke.de

Datenschutz-Aufsichtsbehörde

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz
Hamburg
Klosterwall 6
20095 Hamburg
040 / 42854 - 4040
mailbox@datenschutz.hamburg.de

Falls noch Fragen verbleiben, wenden Sie sich gerne an die anwesenden Mitarbeiterin/den anwesenden Mitarbeiter.

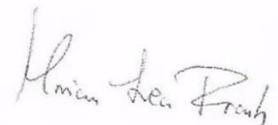
Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. Dipl.-Psych. Yvonne
Nestoriuc
Leitende Psychologin



Yiqi Pan, M.Sc. Psych.
Wissenschaftliche Mitarbeiterin



Miriam Lea Frank, Cand. Med.
Studienmitarbeiterin

Einwilligungserklärung

Ich willige in die Teilnahme an dem oben beschriebenen Forschungsvorhaben ein:

Ja Nein

Ich willige in den oben beschriebenen Datenschutz für dieses Forschungsvorhaben ein:

Ja Nein

Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet:

Ja Nein

Mir wurden Kopien der Information und Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Datum

Unterschrift des Aufklärenden

Name in Druckbuchstaben

Datum

Unterschrift der Studienteilnehmerin

Name in Druckbuchstabe

7.2 Leitfaden OLP qualitatives Interview

Beginn des Interviewtermins:

1. IC durchgehen:

□ „Guten Tag Frau [...]. Ja schön, dass Sie sich bereit erklärt haben, am Interview teilzunehmen. Bevor wir mit dem Interview starten, würde ich mit Ihnen die Teilnahmeinformation einmal durchgehen. Wenn Sie mit der Teilnahme einverstanden sind, würde ich Sie bitten, diese dann zu unterschreiben.“

2. IC unterschreiben, eine Version aushändigen

3. Struktur des Gesprächs erläutern

□ „Das Gespräch heute hat zwei thematische Teile. In der ersten Hälfte des Interviews soll es um Ihre Menopause und dessen Auswirkungen auf Ihrem Alltag gehen. In der zweiten Hälfte habe ich einige Fragen zu Ihren Erfahrungen mit den Placebos. Es kann vorkommen, dass ich Ihnen während des Interviews etwas „doof klingende Fragen“ stelle. Das liegt dann daran, dass jede Frau Begriffe anders für sich benutzt und ich nur ganz genau nachfrage, um zu verstehen was Sie unter den benutzten Begriffen verstehen. Ich werde mir außerdem zwischendrin vereinzelt Notizen machen um auf Themen möglicherweise später noch einmal zurück zu kommen, lassen Sie sich davon am besten gar nicht beeinflussen. Nach unserem Interview werden diese selbstverständlich im Sinne des Datenschutzes sofort vernichtet.“

4. Audio-Aufnahme ankündigen und anschalten

5. Mit dem Interview beginnen

Leitfrage 1: In welcher Situation stören Sie die HW am stärksten, können Sie mir das einmal beschreiben?

Warum die Frage: Ist die Dame belastet durch ihre HW und inwiefern?

Zeitdauer: Minute 1 - Minute 15 (max. Minute 20)

Optional: Wie wirkt sich das auf Arbeit/Beziehung/Partner aus? (Bezug auf Aussagen aus vorherigen Gesprächen mit Yiqi)

Tieferegehende Fragen:

Entscheidungshilfe, ob man die Frage stellen soll	Prompts/Weiterführende Fragen zu Leitfrage 1	Ziel = Wichtig, zu verstehen	Unterthemen, die exploriert werden können	Beispiel-Antworten der Dame (basierend auf Literatur und Gespräche)
Wenn gar nicht geschildert bei 1.1., 1.2., 1.3. und 1.4.	1.1. Was tun Sie, wenn Sie eine Hitzewallung haben?	Verhalten und Coping-Strategien Funktionalität/Lösungsorientierung ggf. Belastung durch Hitzewallung genau verstehen		„Ich zieh mich immer so als Zwiebel an und dann zieh ich alles aus. Im Winter läuft es auch besser, da ist es wenigstens draußen kalt. Im Sommer ist es wirklich ganz schlimm.“ „Ich guck einmal auf die Uhr wenn ich eine HW hab und denk ok in 3 Minuten ist es dann vorbei“

Leitfrage 2: Was geht Ihnen so durch den Kopf wenn Sie eine Hitzewallung haben?

Prompts (bei keiner Reaktion): Nehmen wir an, Sie würden jetzt in diesem Gespräch eine bekommen.

Warum die Frage gestellt wird: Kognition und Emotionen von Hitzewallungen, Ggf. funktionale oder dysfunktionale Kognitionen verstehen

Zeit: Minute 15 - Minute 20

Optionale Fragen (wenn genug Zeit):

Entscheidungshilfe, ob man die Frage stellen soll	Prompts/Weiterführende Fragen zu Leitfrage 2	Ziel = Wichtig, zu verstehen	Unterthemen, die exploriert werden können	Beispiel-Antworten der Dame (basierend auf Literatur und Gespräche)
Wenn noch Zeit ist oder wenn von der Dame wenig kommt	1.2. Gibt es Unterschiede je nachdem in welcher Situation Sie sich befinden? 1.3. In welchen Situationen ist es denn besonders schlimm? 1.4. Konnten Sie die Situation beeinflussen?	Belastung durch HW Exploration in welchem Bereich besondere Belastung	Einschränkung durch HW im Alltag Coping-Strategien abhängig von Situation	„Ich merk schon wie alle Leute in der U-Bahn immer gucken, dann hoff ich dass es gleich weggeht“ „Ich denk dann eigentlich gar nichts. Vielleicht mal kurz ach ja da ist es wieder, aber ich hab mich drangewöhnt“
Falls das Wort unangenehm oder plötzlich benutzt wird	1.5. Was genau meinen Sie mit unangenehm? 1.6. Wie haben Sie sich gefühlt wenn die HW so unvorhersehbar/plötzlich auftraten?	Persönlichkeit Wahrnehmung/Belastung durch HW	Körperliche Beschwerden im Vordergrund Scham vor anderen (als soziale Einschränkung empfunden) Störung des Alltags/Kontrollverlust Hilflosigkeit, selbstinduzierter Stress	
Falls die Dame während HW alles stehen und liegen lassen musste	1.7. Was meinen Sie damit, dass Sie nix mehr machen konnten? 1.8. Woran lag das Ihrer Meinung nach?			

Falls Druck angesprochen wird	1.9. Denken Sie, dass Sie sich den Druck selbst gemacht haben oder woher kam der?	Belastung durch HW		
-------------------------------	---	--------------------	--	--

Leitfrage 3: Sie hatten Frau Pan ja schon erzählt, dass Sie [frühere Behandlungen aufzählen] ausprobiert hatten und es war eher nicht/mal mehr mal weniger/nur gering erfolgreich. Vielleicht könnten Sie mir nochmal kurz schildern, wie Ihre Erfahrungen insgesamt waren mit den bisherigen Behandlungen?

Warum die Frage gestellt wird: Sind die Frauen frustriert von bisherigen Misserfolgen? Wirkt OLP über klassische Konditionierung?

Zeitraumen: Minute 20 - Minute 30

Tieferegehende Fragen:

Entscheidungshilfe, ob man die Frage stellen soll	Prompts/Weiterführende Fragen zu Leitfrage 3	Ziel = Wichtig, zu verstehen	Unterthemen, die exploriert werden können	Beispiel-Antworten der Dame (basierend auf Literatur und Gespräche)
Die Dame hat mehr als 3 Behandlungen probiert	1.10. Sie haben bereits einiges durchprobiert, wie war das für Sie?	Frustration durch erfolglose Versuche oder Akzeptanz/Wahrnehmung als Chance und Erwerb von Coping-Strategien?	Wie empfindet die Dame die Suche nach Behandlungen (viele potentielle Behandlungen, keine ausreichenden Informationen, durchprobieren	„Ja anstrengend auch. Man kriegt halt keine Infos vom Arzt und versucht sich halt an verschiedenen Mitteln durch, die

			anstrengend?), NW von Behandlungen	bringen aber meistens nichts, letztlich muss man selber durch“
	1.11. Wann haben Sie sich gesagt, ok jetzt schau ich mich nicht mehr um nach Behand- lungen?	Empfundene Barrieren	Kosten, HW wurden besser?, Geredet mit Freundinnen, Coping-Strategien (Vermeidung von Triggern, besserer Umgang im Alltag)	„Ich hatte Remifimin 3 Monate lang genommen und am Anfang hat’s super funktioniert. Irgendwann dann aber nicht mehr so gut, und die HW sind wieder gekommen, dann dacht ich ne vielleicht geht’s auch so. Seitdem sind die HW aber wieder da“ „Das ist ja auch immer so ein Kostenfaktor, man muss ja alles selber zahlen“ „Meine Freundinnen sagen auch: lieber mal n Fächer mitnehmen, das ist das einzige was wirklich hilft“
Auf jeden Fall stellen.	1.12. Wie ist es mit Medikamenten im Allgemeinen? Haben Sie ins- gesamt gute o- der schlechte Erfahrungen ge- macht? Falls sie vom Thema abkommt (s. Beispiel 1):	Konditionierungseffekte vorhanden?	Einstellung ggü Medikamenten und pflanzlich/homöopathischen Mitteln, viele NW? Wenig NW?, „Nocebo- Persönlichkeit“?	„Ich versuch immer möglichst wenige Medikamente zu nehmen, man fügt dem Körper ja letztlich immer was zu, da überleg ich mir das schon zweimal. Ich trinke lieber Tee“

	Auch wenn Sie nicht viele Medikamente genommen haben, wie haben Sie diese vertragen, die Sie genommen haben?			
Falls CAM ausprobiert gegen HW (würde ich auch eher stellen)	<p>1.13. Wie sind Sie auf die alternativen Präparate gekommen?</p> <p>1.14. Haben Sie die Präparate von einem Arzt verschrieben bekommen?</p> <p>1.15. Wurden Sie von Arzt oder Apotheker dazu aufgeklärt oder haben selbst nach Infos gesucht, z.B. m Internet?</p>	<p>Social learning (von Freundin beraten/Im Internet gelesen)</p> <p>Waren die bisherigen CAM eingebettet im Behandlungskontext oder hat sie die selbstständig geholt (Apotheke, Drogerie, Reformhaus)</p>	Positive oder negative Informationen vorab?	
	1.16. Können Sie mir beschreiben wann im Verlauf der Einnahme es besser oder schlechter für Sie wurde?	Ggf wirkt CAM auch über den Novelty Effekt?	Im Vergleich: Wirkdauer OLP	

Falls vorher viel anderes ausprobiert	1.17. Bei Ihnen haben ja andere (z.B. CAM) nicht gewirkt, haben Sie vielleicht eine Idee warum das beim Placebo anders war?	Unterscheidung Schulmedizin/CAM/Placebo		
Falls nicht bereits angesprochen bei 1.6	1.18. Wie stehen Sie zur Hormontherapie? Alternativ: anderen Behandlungsoptionen	Abgrenzung zu anderen Medikamenten in der Menopause Abneigung gegenüber Schulmedizin? Ggf. schlechte Erfahrungen/negat. Konditionierung Sagt was über die „Zielgruppe“ von OLP aus („Eso-Damen“ oder diese, die <i>auch</i> für CAM offen sind)		
Kann man eigentlich immer stellen, so lange es nicht vorher ausgiebig durch Dame vorgegriffen wird.	1.19. Wenn Sie jetzt von einer Stiftung 50.000€ zu Verfügung bekommen und Sie können es so investieren, dass es den Frauen besser geht mit den HW, wo würden Sie die investieren?	Was stört die Dame am meisten, nur als positiv geframte Frage	Bessere Aufklärung (viele Menschen wissen gar nicht dass es HW gibt, insbesondere junge Menschen und Männer), Erhöhte soziale Akzeptanz, Bessere Behandlungen, mehr Informationen, Offenheit von Arzt	„Ich finds schon unglaublich dass es außer Hormontherapie nichts gibt. Das ist eigentlich schade“

	<p>Prompts: Sie können in alle Richtungen denken.</p>		<p>ggü alternativen Behandlungen, oder was ganz anderes?!</p> <p>(Diese Themen können ggf auch als Prompts genutzt werden)</p>	
--	---	--	--	--

Optionale Leitfrage 4 (wenn genug Zeit): Bei viele Frauen fällt die Menopause auch mit anderen Änderungen im Leben zusammen, ist das bei Ihnen auch der Fall?

Prompts: z.B. Kinder ziehen aus, ein Elternteil wird krank oder sogar pflegebedürftig, vermehrt Beschwerden wie Osteoporose, Müdigkeit etc.

Warum die Frage: ggf steht Menopause/Hitzewallungen gar nicht im Vordergrund

Zeitraumen: Minute 30 - Minute 35 (nicht überschreiten!)

Einleitung zur Leitfrage 5: Nun würde ich gerne zum zweiten Teil unseres Gesprächs kommen und auf die Studie kommen. Meine erste Frage wäre, ...

Leitfrage 5: Was hat Sie zur Studienteilnahme bewegt?

Warum die Frage: Motivation, Hoffnung und Erwartungen bzgl. der Studie verstehen.

Fragen zu Subthemen („Fächerfragen“):

Entscheidungshilfe, ob man die Frage stellen soll	Prompts/Untergeordnete Fragen der Leitfrage 1	Ziel = Wichtig, zu verstehen	Unterthemen, die exploriert werden können	Beispiel-Antworten der Dame (basierend auf Literatur und Gespräche)
Als Prompt zu verstehen	<p>1.20. Was hat Sie an dem Flyer oder dem Aushang speziell angesprochen?</p> <p>Prompts</p> <p>„Was bedeutet Ganzheitlichkeit für Sie in dem Kontext?“</p> <p>„Was haben Sie sich erhofft zu dem Zeitpunkt?“</p> <p>„Welche Vorstellung hatten Sie von Placebo/OLP zu dem Zeitpunkt?“</p>	Motivation	<p>Ganzheitlichkeit,</p> <p>Aufwandsentschädigung,</p> <p>Hoffnung ggü neuer Behandlung,</p> <p>Beitrag leisten zur Forschung</p>	<p>„Ich fand es gut dass die Studie was Ganzheitliches angeschaut hat. Normalerweise sind das ja immer Medikamentenstudien“</p>
Wenn nicht erwähnt, unbedingt fragen	<p>1.21. Was hatten Sie sich von der Placebo-Behandlung erwartet?</p> <p>Prompts:</p> <p>„Wie war Ihre Einstellung zu OLP zu Beginn der Studie?“</p> <p>„Waren Sie eher skeptisch, offen, gespannt, oder was ganz anderes?“</p>	Erwartungen	<p>Skepsis zur OLP oder ein „Believer“ zu Beginn</p>	<p>„Also ich glaub sowas immer sofort. Ich merk ja auch bei mir selber dass die Psyche was mit meinen Hitzewallungen macht“</p>

	<p>„Welche Gedanken hatten Sie vor Beginn der Studie?“</p> <p>„Haben Sie mit Freunden oder Familienangehörigen über die Teilnahme an der Studie gesprochen?“</p> <p>„Hatten Sie schon Vorerfahrungen mit Placebo?“</p> <p>„Wie hätten Sie sich gefühlt hätte es nicht mit der Studie geklappt?“</p>			
<p>Wenn nicht erwähnt, unbedingt fragen</p>	<p>1.22. Und was hätten Sie sich erhofft / gewünscht?</p> <p>Prompts:</p> <p>„Hatten Sie dieselben Wünsche/Hoffnungen in Bezug auf vorherige Behandlungen?“</p> <p>„Was würde es für Sie bedeuten gar keine HW mehr zu haben?“</p>	<p>Hoffnungen (Paradox of hope)</p>	<p>High hopes, low expectations?</p>	

Leitfrage 6: Haben Sie denn eine Idee, warum das Placebo Ihnen geholfen hat?

Warum die Frage: Offen explorieren, was die Dame für Theorien hat

Entscheidungshilfe, ob man die Frage stellen soll	Prompts/Untergeordnete Fragen der Leitfrage 1	Ziel = Wichtig, zu verstehen	Unterthemen, die exploriert werden können	Beispiel-Antworten der Dame (basierend auf Literatur und Gespräche)
Falls noch nicht ausführlich genug erklärt	1.23. Können Sie mir das etwas erläutern?			
	1.24. Ab wann hatten Sie das Gefühl, dass das Placebo bei Ihnen angeschlagen hat?	Novelty-Theorie		
Falls „Kopfsache“/Psyche angesprochen wird	1.25. Was denken Sie passiert dabei im Kopf?	Explorieren welche Theorie Frau genau hat	Interaktion Körper und Psyche Vorerfahrungen/Konditionierung Hoffnungen/Wünsche/Erwartungen	

Leitfrage 7: Haben Sie während der Studie Ihre Hitzewallungen anders wahrgenommen als sonst?

Warum die Frage: Wirkt OLP durch Veränderung von Interozeption oder durch Protokollierung der HW? Auch mögliche negative Effekte der Wahrnehmung explorieren

Fragen zu Subthemen („Fächerfragen“):

Entscheidungshilfe, ob man die Frage stellen soll	Prompts/Untergeordnete Fragen der Leitfrage 1	Ziel = Wichtig, zu verstehen	Unterthemen, die exploriert werden können	Beispiel-Antworten der Dame (basierend auf Literatur und Gespräche)

Prompt	1.26. (Falls ja), inwiefern war es anders?		Mehr Fokus auf HW durch Studie, besseres Bewusstsein ggü HW durch Gespräche mit Behandler	
Nur falls gar nicht erwähnt	1.27. Wie war das Protokollieren der Hitzewallungen für Sie?	Veränderung von Wahrnehmung durch HW	Weniger als HW als gedacht?, Eintragen der HW als „Coping“-Strategie Bessere Einteilung in Stärke der HW durch Tagebücher	„Das fand ich ganz erstaunlich, man denkt halt man hat die ganze Zeit alle zehn Minuten eine Hitzewallung und dann hat man doch irgendwie nur 6 oder 7 am Tag“ „Ich find das ganz gut mit dem Tagebuch, man macht ein Kreuz und irgendwie hat es sich gefühlt dann mit der Hitzewallung erledigt“
Kann man stellen, wenn genug Zeit, ggf. alternativ zu 1.15. und 1.16.	1.28. Hat sich unabhängig von der Protokollierung noch etwas geändert an Ihrer Wahrnehmung?			
Falls vorher nichts dazu kommt (z.B. weil die Frau mit dem Wort „Wahrnehmung“	1.29. Manche Frauen berichten, dass sich der Bezug zu ihren HW geändert hat weil sie sich mehr damit auseinandergesetzt haben.. Wie war das bei Ihnen?	Rolle von „kognitiver oder emotionaler Beschäftigung“	Mehr Aufmerksamkeit gegenüber HW, ggf. als Coping-Strategie (emotionale Verarbeitung darüber)	

nichts anfangen kann)				
--------------------------	--	--	--	--

Optionale Leitfrage 8: Wir wissen aus der Placeboforschung, dass der Kontext, in dem eine Behandlung stattfindet, auch etwas ausmacht. Haben die Rahmenbedingungen hier Sie an etwas Bestimmtes erinnert oder Assoziationen an ähnliche Situationen geweckt?

Falls noch Zeit	1.30. Wie war das für Sie an der Studie teilzunehmen?	Ggf. Spaß an der Studie -> Hawthorne effect; Arzt-Patient-Beziehung	Spaß; Interesse und Offenheit; Spannung und Aufmerksamkeit gegenüber Veränderungen; Stress (zusätzlicher Termin/Belastung); stärkere Wahrnehmung HW?	
Abschlussfrage – komplett offen	1.31. Möchten Sie noch etwas zu Ihren Erfahrungen oder allgemein zur Studie sagen?			

Abschluss

Bedanken, Aufwandsentschädigungszettel vorlegen und verabschieden.

8 Referenzen

- Armstrong MJ and Okun MS. (2020) Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 323: 548-560.
- Avis N and Crawford S. (2008) Cultural differences in symptoms and attitudes toward menopause.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. (2015) Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 175: 531-539.
- Avis NE and McKinlay SM. (1991) A longitudinal analysis of women's attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Maturitas* 13: 65-79.
- Avis NE, Ory M, Matthews KA, et al. (2003) Health-related quality of life in a multiethnic sample of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Med Care* 41: 1262-1276.
- Avis NE, Zhao X, Johannes CB, et al. (2005) Correlates of sexual function among multiethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 12: 385-398.
- Ayers B, Forshaw M and Hunter MS. (2010) The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review. *Maturitas* 65: 28-36.
- Ayers B and Hunter MS. (2013) Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric* 16: 235-239.
- Bair YA, Gold EB, Zhang G, et al. (2008) Use of complementary and alternative medicine during the menopause transition: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 15: 32-43.
- Balabanovic J, Ayers B and Hunter MS. (2012) Women's experiences of Group Cognitive Behaviour Therapy for hot flashes and night sweats following breast cancer treatment: An interpretative phenomenological analysis. *Maturitas* 72: 236-242.
- Ballou S, Beath A, Kaptchuk TJ, et al. (2018) Factors Associated With Response to Placebo in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Constipation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 16: 1738-1744.e1731.
- Ballou S, Kaptchuk TJ, Hirsch W, et al. (2017) Open-label versus double-blind placebo treatment in irritable bowel syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 18: 234.
- Bansal R and Aggarwal N. (2019) Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *Journal of mid-life health* 10: 6-13.

- Beecher HK. (1955) The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 159: 1602-1606.
- Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, et al. (2019) Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 9: e026604-e026604.
- Benedetti F, Carlino E and Pollo A. (2011) How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 36: 339-354.
- Berterö C. (2003) What do women think about menopause? A qualitative study of women's expectations, apprehensions and knowledge about the climacteric period. *International Nursing Review* 50: 109-118.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, et al. (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 3: 70ra14.
- Blasini M, Peiris N, Wright T, et al. (2018) Chapter Nine - The Role of Patient–Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. In: Colloca L (ed) *Int Rev Neurobiol*. Academic Press, 211-231.
- Blease C and Kirsch I. (2016) The placebo effect and psychotherapy: Implications for theory, research, and practice. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice* 3: 105-107.
- Booth-LaForce C, Thurston RC and Taylor MR. (2007) A pilot study of a Hatha yoga treatment for menopausal symptoms. *Maturitas* 57: 286-295.
- Borud EK, Alraek T, White A, et al. (2009) The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 16: 484-493.
- Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, et al. (2003) Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 158: 347-356.
- Buchel C, Geuter S, Sprenger C, et al. (2014) Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron* 81: 1223-1239.
- Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, et al. (2018) Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice* 27: 501-507.
- Cardini F, Lesi G, Lombardo F, et al. (2010) The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC women's health* 10: 7-7.

- Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, et al. (2016) Open-label Placebo Treatment in Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain* 157: 2766-2772.
- Charlesworth JEG, Petkovic G, Kelley JM, et al. (2017) Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine* 10: 97-107.
- Col NF, Guthrie JR, Politi M, et al. (2009) Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 16: 453-457.
- Colloca L and Benedetti F. (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144: 28-34.
- Colloca L and Howick J. (2018) Placebos Without Deception: Outcomes, Mechanisms, and Ethics. *Int Rev Neurobiol* 138: 219-240.
- Coolbrandt A, Steffens E, Wildiers H, et al. (2017) Use of a symptom diary during chemotherapy: A mixed-methods evaluation of the patient perspective. *European Journal of Oncology Nursing* 31: 37-45.
- D. Sandler A, Glesne C and Geller G. (2008) Children's and parents' perspectives on open-label use of placebos in the treatment of ADHD.
- de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, et al. (2014) Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril* 102: 1708-1715.e1701.
- Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. (2013) Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd007410.
- Eaves ER, Nichter M and Ritenbaugh C. (2016) Ways of Hoping: Navigating the Paradox of Hope and Despair in Chronic Pain. *Cult Med Psychiatry* 40: 35-58.
- Eaves ER, Ritenbaugh C, Nichter M, et al. (2014) Modes of hoping: understanding hope and expectation in the context of a clinical trial of complementary and alternative medicine for chronic pain. *Explore (New York, N.Y.)* 10: 225-232.
- Ee CC, Thuraisingam S, Pirotta MV, et al. (2017) Expectancy after the first treatment and response to acupuncture for menopausal hot flashes. *PLoS One* 12: e0186966.
- Ege E, Kal HE and Altuntuğ K. (2014) The Use of Alternative Methods in Reducing Menopausal Complaints in Turkey. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines* 11: 295-300.
- Fade S. (2004) Using interpretative phenomenological analysis for public health nutrition and dietetic research: a practical guide. *Proceedings of the Nutrition Society* 63: 647-653.
- Farrar J. (2014) The placebo response. *Journal of the Peripheral Nervous System* 19: S20-S22.

- Fässler M, Meissner K, Schneider A, et al. (2010) Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BMC Medicine* 8: 15.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, et al. (2010) Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 375: 686-695.
- Freedman RR. (1998) Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 70: 332-337.
- Freeman EW, Ensrud KE, Larson JC, et al. (2015) Placebo improvement in pharmacologic treatment of menopausal hot flashes: time course, duration, and predictors. *Psychosom Med* 77: 167-175.
- Freeman EW, Sammel MD and Sanders RJ. (2014) Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 21: 924-932.
- Friedman R, Sedler M, Myers P, et al. (1997) Behavioral medicine, complementary medicine and integrated care. Economic implications. *Prim Care* 24: 949-962.
- Friston K. (2003) Learning and inference in the brain. *Neural Netw* 16: 1325-1352.
- Gaab J, Blease C, Locher C, et al. (2015) Go Open: A Plea for Transparency in Psychotherapy. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice* 3.
- Gaab J, Kossowsky J, Ehlert U, et al. (2019) Effects and Components of Placebos with a Psychological Treatment Rationale – Three Randomized-Controlled Studies. *Sci Rep* 9: 1421.
- Geers AL and Miller FG. (2014) Understanding and translating the knowledge about placebo effects: the contribution of psychology. *Curr Opin Psychiatry* 27: 326-331.
- Geers AL, Weiland PE, Kosbab K, et al. (2005) Goal activation, expectations, and the placebo effect. *J Pers Soc Psychol* 89: 143-159.
- Gelfand DM, Gelfand S and Rardin MW. (1965) Some personality factors associated with placebo responsivity. *Psychol Rep* 17: 555-562.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. (2002) Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (hers ii). *JAMA* 288: 49-57.
- Grant MD, Marbella A, Wang AT, et al. (2015) AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).

- Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. (2003) Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric* 6: 112-117.
- Haanstra TM, Tilbury C, Kamper SJ, et al. (2015) Can Optimism, Pessimism, Hope, Treatment Credibility and Treatment Expectancy Be Distinguished in Patients Undergoing Total Hip and Total Knee Arthroplasty? *PLoS One* 10: e0133730.
- Hall L, Callister LC, Berry JA, et al. (2007) Meanings of Menopause: Cultural Influences on Perception and Management of Menopause. *Journal of Holistic Nursing* 25: 106-118.
- Hayden JA, Wilson MN, Riley RD, et al. (2019) Individual recovery expectations and prognosis of outcomes in non-specific low back pain: prognostic factor review. *Cochrane Database Syst Rev* 2019.
- Henningsen P, Gundel H, Kop WJ, et al. (2018) Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications. *Psychosom Med* 80: 422-431.
- Hill-Sakurai LE, Muller J and Thom DH. (2008) Complementary and Alternative Medicine for Menopause: A Qualitative Analysis of Women's Decision Making. *Journal of General Internal Medicine* 23: 619-622.
- Hoemeyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, et al. (2018) Open-Label Placebo Treatment for Cancer-Related Fatigue: A Randomized-Controlled Clinical Trial. *Sci Rep* 8: 2784.
- Hsu C, Sherman KJ, Eaves ER, et al. (2014) New perspectives on patient expectations of treatment outcomes: results from qualitative interviews with patients seeking complementary and alternative medicine treatments for chronic low back pain. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14: 276.
- Hunter M and Rendall M. (2007) Bio-psycho-socio-cultural perspectives on menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 21: 261-274.
- Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. (2012) Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *Bjog* 119: 40-50.
- Im E-O. (2003) Symptoms Experienced During Menopausal Transition: Korean Women in South Korea and the United States. *Journal of Transcultural Nursing* 14: 321-328.
- J Kaptchuk T and G Miller F. (2018) Open label placebo: Can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits?
- Jayasena CN, Cominos AN, Stefanopoulou E, et al. (2015) Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep* 5: 8466-8466.

- Jensen K and Kelley JM. (2016) The therapeutic relationship in psychological and physical treatments, and their placebo controls. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice* 3: 132-145.
- Jensen K, Kirsch I, Odmalm S, et al. (2015a) Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: 7863-7867.
- Jensen KB. (2018) What Is Minimally Required to Elicit Placebo Effects? *Int Rev Neurobiol* 138: 181-199.
- Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X, et al. (2015b) A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cereb Cortex* 25: 3903-3910.
- Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, et al. (2012) Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 15959-15964.
- Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, et al. (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 6: 218ra215.
- Kaptchuk TJ. (2011) Placebo studies and ritual theory: a comparative analysis of Navajo, acupuncture and biomedical healing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366: 1849-1858.
- Kaptchuk TJ. (2018) Open-Label Placebo: Reflections on a Research Agenda. *Perspect Biol Med* 61: 311-334.
- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. (2010) Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* 5: e15591.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. (2008) Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj* 336: 999-1003.
- Kaptchuk TJ, Shaw J, Kerr CE, et al. (2009) "Maybe I made up the whole thing": placebos and patients' experiences in a randomized controlled trial. *Cult Med Psychiatry* 33: 382-411.
- Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, et al. (2012) Open-label placebo for major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial. Switzerland: Karger, 312-314.
- Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, et al. (2009) Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 71: 789-797.
- Köberich S. (2016) Fostering self-care behaviours through symptom diary use? An exploratory, cross-sectional study about the use of and attitude towards a symptom diary of patients with heart failure. *Journal of Research in Nursing* 21: 530-541.

- Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, et al. (2003) Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 10: 19-28.
- Kube T, Blease C, Ballou SK, et al. (2019) Hope in Medicine: Applying Multidisciplinary Insights. *Perspect Biol Med* 62: 591-616.
- Lancet T. (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *The Lancet* 350: 1047-1059.
- Leach MJ and Moore V. (2012) Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd007244.
- Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, et al. (2010) Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in parkinson disease. *Archives of General Psychiatry* 67: 857-865.
- Linde K, Witt CM, Streng A, et al. (2007) The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 128: 264-271.
- Lindh-Åstrand L, Hoffmann M, Hammar M, et al. (2007) Women's conception of the menopausal transition – a qualitative study. *Journal of Clinical Nursing* 16: 509-517.
- Locher C, Frey Nascimento A, Kossowsky J, et al. (2019) Open-label placebo response – Does optimism matter? A secondary-analysis of a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 116: 25-30.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. (2004) Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Makara-Studzinska MT, Kryś-Noszczyk KM and Jakiel G. (2014) Epidemiology of the symptoms of menopause - an intercontinental review. *Prz Menopauzalny* 13: 203-211.
- Mattingly C. (2010) The Paradox of Hope: Journeys Through A Clinical Borderland.
- Meeuwis SH, van Middendorp H, van Laarhoven AIM, et al. (2019) Effects of Open- and Closed-Label Nocebo and Placebo Suggestions on Itch and Itch Expectations. *Frontiers in psychiatry* 10: 436-436.
- Miller FG and Kaptchuk TJ. (2008) The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *Journal of the Royal Society of Medicine* 101: 222-225.
- Morton DL, Watson A, El-Dereby W, et al. (2009) Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain* 146: 194-198.
- Mucke J, Fischer-Betz R and Schneider M. (2019) [State of the art: systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 78: 500-510.

- Nosek M, Kennedy HP and Gudmundsdottir M. (2012) 'Chaos, restitution and quest': one woman's journey through menopause. *Sociol Health Illn* 34: 994-1009.
- Ongaro G and Kaptchuk TJ. (2019) Symptom perception, placebo effects, and the Bayesian brain. *Pain* 160: 1-4.
- Pavlov IP. (1927) *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*, Oxford, England: *Oxford Univ. Press*.
- Pimenta F, Leal I, Maroco J, et al. (2011) Representations and perceived consequences of menopause by peri- and post-menopausal portuguese women: a qualitative research. *Health Care Women Int* 32: 1111-1125.
- Politi MC, Schleinitz MD and Col NF. (2008) Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 23: 1507-1513.
- Price DD, Finniss DG and Benedetti F. (2008) A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 59: 565-590.
- Price DD and Vase L. (2013) Chapter 21 - The Contribution of Desire, Expectation, and Reduced Negative Emotions to Placebo Anti-Hyperalgesia in Irritable Bowel Syndrome. In: Colloca L, Flaten MA and Meissner K (eds) *Placebo and Pain*. San Diego: Academic Press, 215-226.
- Pringle J, Drummond J, McLafferty E, et al. (2011) Interpretative phenomenological analysis: a discussion and critique. *Nurse Res* 18: 20-24.
- Rief W, Glombiewski JA, Gollwitzer M, et al. (2015) Expectancies as core features of mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 28: 378-385.
- Rotem M, Kushnir T, Levine R, et al. (2005) A psycho-educational program for improving women's attitudes and coping with menopause symptoms. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 34: 233-240.
- Saunders B, Saito T, Klosterhoff R, et al. (2019) "I put it in my head that the supplement would help me": Open-placebo improves exercise performance in female cyclists. *PLoS One* 14: e0222982-e0222982.
- Schaefer M, Denke C, Harke R, et al. (2019) Open-label placebos reduce test anxiety and improve self-management skills: A randomized-controlled trial. *Sci Rep* 9: 13317-13317.
- Schaefer M, Harke R and Denke C. (2016) Open-Label Placebos Improve Symptoms in Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics* 85: 373-374.
- Schaefer M, Sahin T and Berstecher B. (2018) Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without

- extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PLoS One* 13: e0192758.
- Schafer SM, Colloca L and Wager TD. (2015) Conditioned placebo analgesia persists when subjects know they are receiving a placebo. *J Pain* 16: 412-420.
- Schedlowski M, Enck P, Rief W, et al. (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 67: 697-730.
- Schwarz KA, Pfister R and Buchel C. (2016) Rethinking Explicit Expectations: Connecting Placebos, Social Cognition, and Contextual Perception. *Trends Cogn Sci* 20: 469-480.
- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349: 1614-1627.
- Sharma S, Mahajan A and Tandon VR. (2010) Calcitonin gene-related peptide and menopause. *Journal of mid-life health* 1: 5-8.
- Sherman KJ, Cherkin DC, Ichikawa L, et al. (2010) Treatment expectations and preferences as predictors of outcome of acupuncture for chronic back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 35: 1471-1477.
- Smith J. (2009) Interpretative Phenomenological Analysis.
- Smith JA and Osborn M. (2007) Pain as an assault on the self: An interpretative phenomenological analysis of the psychological impact of chronic benign low back pain. *Psychology & Health* 22: 517-534.
- Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, et al. (2002) Hot flushes. *The Lancet* 360: 1851-1861.
- Stewart-Williams S and Podd J. (2004) The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychol Bull* 130: 324-340.
- Stone DA, Kerr CE, Jacobson E, et al. (2005) Patient expectations in placebo-controlled randomized clinical trials. *J Eval Clin Pract* 11: 77-84.
- Stotland NL. (2002) Menopause: social expectations, women's realities. *Arch Womens Ment Health* 5: 5-8.
- Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, et al. (2017) Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association* 110: 272-274.
- Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, et al. (2017) The menopausal hot flush: a review. *Climacteric* 20: 296-305.

- Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, et al. (2008) Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause* 15: 841-847.
- Vase L, Nørskov KN, Petersen GL, et al. (2011) Patients' direct experiences as central elements of placebo analgesia. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366: 1913-1921.
- Vase L, Robinson ME, Verne GN, et al. (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 ME, Verne GN, et al. (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.
- Wager TD and Atlas LY. (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 16: 403-418.
- Wiech K. (2016) Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 354: 584-587.
- Wiech K, Vandekerckhove J, Zaman J, et al. (2014) Influence of prior information on pain involves biased perceptual decision-making. *Current biology : CB* 24: R679-R681.
- Writing Group for the Women's Health Initiative I. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333.
- Yanikkerem E, Koltan SO, Tamay AG, et al. (2012) Relationship between women's attitude towards menopause and quality of life. *Climacteric* 15: 552-562.
- Zhu X, Liew Y and Liu ZL. (2016) Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews* 3: CD009023-CD009023.

9 Abkürzungsverzeichnis

OLP: Open Label Placebo

CAM: Complementary Alternative Medicine

IPA: Interpretative Phenomenological Analysis

PEP: Predictive error processing

KNDy-Neuronen: Kisspeptin-, Neurokinin B- und Dynorphin-Neuronen

10 Danksagung

Die letzten zwei Jahre, in denen ich in der, dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie mitarbeiten durfte, waren für mich eine sehr spannende, fordernde und bereichernde Zeit.

Ich möchte mich an erster Stelle bei Frau Prof. Dr. Nestoriuc und Herrn Prof. Dr. Löwe für die Chance bedanken in Ihrem Institut promovieren zu dürfen sowie für die interessante Promotions-Thematik. Sie standen mir auch nach Frau Prof. Nestoriucs Wechsel an die Helmut-Schmidt-Universität als Ansprechpartner beide zur Verfügung und hatten immer ein offenes Ohr.

Mein besonderer Dank geht an Yiqi Pan, die mich durch alle Hochs und Tiefs des Schreibprozesses begleitet und mir unermüdlich mit Rat und konstruktiver Kritik zur Seite stand. Ich durfte viel von ihr lernen und habe meine Fortschritte zu einem großen Teil ihr zu verdanken. Die Motivation für und Organisation rund um die Studie sowie das großartige Team werde ich immer gerne in Erinnerung behalten.

Ich danke allen Frauen, die durch ihre Bereitschaft zu den Interviews ihren Teil zu der Studie beigetragen und uns an ihren Erfahrungen teilhaben lassen. Ich habe viel aus den Gesprächen mitgenommen und wünsche ihnen alles Gute.

Danke an meine Korrekturleser/in Yannik und Franziska, die sich die Zeit genommen haben meine Arbeit zu lesen. Danke an euch und alle meine Freunde für die Unterstützung in den letzten Jahren, für Verständnis und aufbauende Worte zu jeder Zeit!

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglichen. Ihr habt meine Arbeit immer unterstützt, an mich geglaubt und mit eurem unerschütterlichen Vertrauen mir so viel Kraft mitgegeben. Ihr seid immer für mich da und begleitet mich auf allen meinen Wegen und ich möchte euch dafür von ganzem Herzen danken!

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

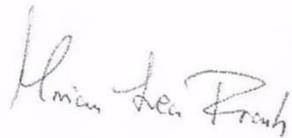
12 Eidesstaatliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift:

Handwritten signature in black ink, reading "Alwin den Brink".