Medizinische Fakultät

der

Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
des Universitätsklinikums Essen

Einfluss erwartungsinduzierter Placebo-Reaktionen auf die Heilung und Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Wunden

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

Christopher Karl Alfred Knust

aus Leverkusen

2020

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/72801
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20201008-100449-3

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. J. Dissemond

2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. M. Schedlowski

Tag der mündlichen Prüfung: 27. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ... 3
Einleitung ... 5
1.1 Ulcus cruris ... 5
1.1.1 Definition Ulcus cruris ... 5
1.1.2 Pathophysiologie des Ulcus cruris venosum ... 6
1.1.3 Prävalenz des Ulcus cruris venosum ... 7
1.1.4 Diagnostik der chronischen venösen Insuffizienz ... 7
1.1.5 Therapie des Ulcus cruris venosum ... 8
1.2 Placebo ... 8
1.2.1 Historie des Placebo-Effektes ... 9
1.2.2 Definition Placebo-Effekt ... 9
1.2.2.1 Induzierte Erwartungshaltung ... 11
1.2.2.1.1 Placebo vs. Nocebo ... 11
1.2.2.2 Kognitive Lernprozesse ... 12
1.2.2.3 Arzt-Patienten-Interaktion ... 13
1.2.2.3.1 Priming als Steuerinstrument des Arztes ... 14
1.3 Lebensqualität ... 14
1.3.1 Messung der Lebensqualität ... 15
1.4 Fragestellung ... 17
Material und Methoden ... 18
2.1 Studiendesign ... 18
2.2 Studienablauf ... 18
2.2.1 Patienten ... 18
2.2.1.1 Ein-/ Ausschlusskriterien ... 18
2.2.2 Randomisierung ... 18
2.3. Durchführung der Studie ... 19
2.3.1 Praktischer Ablauf ... 19
2.3.2 Dokumentation Wunde ... 20
2.3.2.1 ARANZ Medical Silhouette® ... 20
2.3.2.2 Dokumentation Schmerztagebuch ... 24
2.3.2.3 Dokumentation Lebensqualität und Depression ... 24
2.3.2.3.1 Wound-QoL ... 25
2.3.2.3.2 PCS ... 25

2.3.2.3.3 ASTS 26
2.3.2.3.4 HADS-D 27
2.4 Dateneingabe und Auswertung 28
2.4.1 Wilcoxon-Test 28
2.4.2 Mann-Whitney-U-Test 29
2.5 Ethische und rechtliche Aspekte 29
Ergebnisse 30
3.1 Beschreibung der Stichprobe 30
3.1.1 Stichprobengröße 30
3.1.2 Alter und Geschlecht 30
3.2 Auswertung der Wundgrößen mittels ARANZ Medical Silhouette® 31
3.3 Auswertung des Wound-Quality of Life (Wound-QoL) Fragebogens 33
3.4 Auswertung der Pain Catastrophizing Scale (PCS) 39
3.5 Auswertung der Aktuellen Stimmungsskala (ASTS) 40
3.6 Auswertung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 41
3.7 Auswertung Schmerztagebuch 43
Diskussion 45
4.1 Direktvergleich mit einer Vorläuferstudie 47
4.2 Wound-QoL 50
4.3 Weitere Fragebögen 51
4.4 Vergleich zu der bisherigen Studienlage 53
4.5 Erwartungshaltung und klassische Konditionierung 55
4.6 Nocebo-Effekt auch ohne Placebo-Wirksamkeit 56
4.7 Limitationen 58
4.8 Perspektive 58
Zusammenfassung 60
Anhang 61
Abkürzungsverzeichnis 66
Abbildungsverzeichnis 67
Tabellenverzeichnis 68
Danksagung 69
Lebenslauf 70

Einleitung

1.1 Ulcus cruris

1.1.1 Definition Ulcus cruris

Unter einem Ulcus versteht man einen tieferen Gewebsdefekt, der auch als Geschwür bezeichnet wird (Dissemond et al., 2016). Bei der Lokalisation des Ulcus am Unterschenkel spricht man von einem Ulcus cruris („cruris“ von crus = Kreuz, hier gemeint - Unterschenkel). Eine über mindestens acht Wochen bestehende Wunde wird, unabhängig von der Genese, als chronisch bezeichnet. Stellt sich innerhalb von drei Monaten keine Heilungstendenz dar und heilt die Wunde binnen zwölf Monaten nicht ab, gilt diese als therapieresistent. Unabhängig von dieser zeitlich orientierten Definition gibt es auch Wunden, die von Beginn an als chronisch anzusehen sind, da ihre Behandlung eine Therapie der weiterhin bestehenden Ursache erfordert. Hierzu gehören beispielsweise das diabetische Fußulcus (DFU), Wunden bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Dekubitus oder Ulcus cruris venosum (UCV) (Dissemond et al., 2016).

Wenn ein Ulcus cruris entstanden ist, sollte unbedingt die Genese geklärt werden. Neben einer pathologisch veränderten venösen Blutversorgung gilt es das arterielle Gefäßsystem zu untersuchen. Hier kann es zu dem Auftreten eines Ulcus arteriosum (UA) kommen. Wenn sowohl eine Schädigung im arteriellen und venösen Gefäßsystem vorliegt, spricht man von einem Ulcus cruris mixtum (UCM).

Bei Patienten mit UCV entsteht die chronische Wunde in Folge einer chronischen venösen Insuffizienz (CVI). Die CVI lässt sich hinsichtlich hämodynamischer, morphologischer und klinischer Gesichtspunkte unterteilen. Die klinische Einteilung orientiert sich hierbei an der CEAP-Klassifikation (Dissemond et al., 2016). CEAP ist ein Akronym der Begrifflichkeiten **C**linical condition, **E**tiology, **A**natomic location, **P**athophysiology (Klinische Veränderungen, Ätiologie, Anatomie und Pathophysiologie). Die klinischen Veränderungen (entspricht C) lassen sich in

sieben Stadien untergliedern, von C 0 (keine sichtbaren Zeichen einer Venenerkrankung) bis C 6 (Varikose mit floridem Ulkus) (Porter et al., 1995).

Entsprechend der Klassifikation nach Widmer handelt es sich bei einem florierenden UCV um den dritten und somit schwersten Grad der CVI (Grad 3b) (Widmer, 1978). Das UCV ist bei circa 80% der Patienten im Bereich des Malleolus medialis lokalisiert (Mader et al., 2018).

Klassifikation der CVI nach Widmer	
Grad I	Corona phlebectatica paraplantaris, Ödem
Grad II	Ödem unterschiedlicher Ausprägung, trophische Hautveränderungen, z.B. Purpura jaune d'ocre, Atrophie blanche, Dermatoliposklerose, Stauungsdermatitis
Grad III	Ulcus cruris venosum a) abgeheilt, b) floride

Tab. 1: Klassifikation der CVI nach Widmer (Dissemond, 2016)

1.1.2 Pathophysiologie des Ulcus cruris venosum

Der Ursprung eines UCV liegt in einer pathologisch veränderten Struktur der venösen Blutstrombahn des betroffenen Beins. Der physiologische venöse Rückstrom aus den unteren Extremitäten erfolgt zu mindestens 80% über die in der Tiefe liegenden, subfaszialen Venen. Lediglich die restlichen 20% strömen über das oberflächliche, epifasziale Venennetz zurück zum Herzen (Dissemond et al., 2017). Zwischen den tiefen und den oberflächlichen Strombahnen existiert ein transfasziales System aus Perforansvenen. Kommt es zu degenerativen pathologischen Veränderungen der Venen im Sinne einer Varikose, hat dies Auswirkungen auf den Blutrückfluss. Unter anderem bedingt durch die Schwerkraft kommt es zu einem Rückstau des Blutes. Nicht nur die Venenklappen schließen daraufhin nicht mehr richtig, auch erweitern sich die distal liegenden Kapillarbetten. Folglich steigt der Druck im venösen Stromgebiet, die Strömungsgeschwindigkeit nimmt ab. Zirkulierende

Leukozyten werden aktiviert und lösen eine inflammatorische Reaktion am Endothel aus, Fibrin lagert sich als perikapilläre Manschette an. Durch die verminderte Geschwindigkeit des Blutstroms treten vermehrt Eiweiße in das Interstitium über und bedingen konsekutiv eine Mikrolymphangiopathie (Schmedt, 2017). Das Zusammenspiel dieser Prozesse führt zu einer reduzierten Sauerstoffversorgung der Gewebsstrukturen. Kommt es nun zum Bagatelltrauma, verhindern die Permeabilität und lokoregionale Hypoxie eine adäquate Wundheilung (Ehresmann et al., 2008). In der Folge entsteht ein UCV.

1.1.3 Prävalenz des Ulcus cruris venosum

Die Prävalenz des UCV zeigt sich abhängig von Alter und Geschlecht des Patientenkollektivs. In Deutschland ergibt sich eine durchschnittliche Prävalenz von 0,2%. Ab einem Alter von 70 Jahren steigt sie auf circa 2,5% (Rabe et al., 2003). Die CVI zeigt ein weltweit variierendes Verhältnis zwischen Frau und Mann von 1,5:1 bis 10:1. Auch nach kompletter Ausheilung der Wunde kommt es oft zu Rezidiven, die nicht zwingend dieselbe Lokalisation aufweisen (Ehresmann et al., 2008).

1.1.4 Diagnostik der chronischen venösen Insuffizienz

Anamnestisch gilt es klinische Zeichen, subjektive Beschwerden und Komplikationen der CVI zu erfragen. Darunter fallen insbesondere eine Thrombophlebitis oder tiefe Beinvenenthrombose in der Anamnese. Typische klinische Merkmale sind ein Schwere- oder Spannungsgefühl und stechende Schmerzen in der entsprechenden Extremität, die vornehmlich nach längerem Stehen oder Sitzen auftreten. Eine Besserung zeigt sich meist durch Hochlagerung des Beins oder Mobilisierung (Ehresmann et al., 2008). Für die Abgrenzung anderer Ursachen eines UC ist die Dokumentation der relevanten Komorbiditäten und Therapien sinnvoll. Einen wichtigen Bestandteil der Untersuchung stellt die Kontrolle nach Perfusion der Extremitäten dar, um Aufschluss über drohende Komplikationen, wie eine TVT oder einen akuten Verschluss bei pAVK zu erhalten. Neben der Duplexsonografie der venösen Strombahnen wird ein Pulsstatus der arteriellen Gefäße mittels Palpation

überprüft. Ebenso wird der Ankle-Brachial-Index (ABI) bestimmt. Er dient zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos und der Diagnostik einer pAVK. Apparativ erfasst eine direktionale Dopplersonografie mit Farbduplex die Venenlokalisation und überprüft die Funktion des Klappenapparates (Schmedt, 2017). Die Diagnosestellung des UCV erfolgt dann nach Diagnostik des Gefäßsystems und Zusammenschau der klinischen und apparativen Befunde.

1.1.5 Therapie des Ulcus cruris venosum

Kausal richtet sich die Therapie des UCV nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Dabei steht die Beseitigung oder Besserung subjektiver Beschwerden im Vordergrund. Dies wird unter anderem durch Behandlung von Ödemen und trophischen Störungen, wie auch der Verhinderung des Progresses der CVI erreicht. Konservative Maßnahmen zur primären Entstauung der betroffenen Gefäßabschnitte sind vor invasiven Vorgehensweisen indiziert. Hierunter fallen Kompressionstherapien und Mobilisierung (Dissemond et al., 2016). Operativ besteht die Möglichkeit einer Ausschaltung insuffizienter Venenabschnitte durch chirurgische Intervention oder endoluminale Verfahren (Schmedt, 2017). Begleitend sollte bei einem UCV auch immer eine an den Phasen der Wundheilung orientierte, moderne Wundtherapie erfolgen (Ehresmann et al., 2008).

1.2 Placebo

Bei einem Placebo handelt es sich um ein „Scheinmedikament“ ohne pharmakologisch aktiven Wirkstoff. Trotz Fehlens dieses aktiven Wirkstoffs konnte in vielen klinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass durch die Gabe von Placebos verschiedene Symptomatiken und Heilungsprozesse positiv beeinflusst werden können (Enck et al., 2008). Unter der Annahme, dass ein Placebo ein pharmakologisch nicht aktiver Stoff ist, stellt sich die Frage, wie diese unspezifischen Wirkungen nach Placebo-Applikation zu erklären sind.

1.2.1 Historie des Placebo-Effektes

Historisch betrachtet erfuhr der Begriff des Placebos über die letzten Jahrhunderte viele Änderungen in Anwendung und Definition. Das Wort Placebo stammt ursprünglich aus dem Lateinischen und bedeutet „ich werde gefallen“. Erstmalig verwandte der schottische Arzt William Cullen den Begriff Placebo zur Beschreibung einer schon lang vermuteten Kausalität der Heilung von Patienten durch Scheinbehandlung (Büchel et al., 2011). Die gezielte Anwendung eines Scheinmedikamentes in einer größeren Doppelblind-Studie als Vergleich zu einem etablierten Medikament wurde 1911 von Adolf Bingel (1897-1950) an Patienten zur Wirksamkeit eines Diphterie-Serums durchgeführt. Um die gewünschte Wirksamkeit des neuen Wirkstoffs zu detektieren, nutzte man damals erstmalig eine Verblindung. Es zeigte sich ein ähnlicher Effekt in der Verum- wie auch in der Placebo-Gruppe (Büchel et al., 2011). Welche Ursache die Testergebnisse getriggert hatte, blieb ungeklärt. Erst einige Jahrzehnte später wurden Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien als Werkzeug der pharmakologischen Forschung standardmäßig erprobt (Büchel et al., 2011). Das Ziel der neuen Studienform war es, die wissenschaftliche Arbeit objektiver zu gestalten. Der zuvor belächelte Nebeneffekt „Placebo-Reaktion“ rückte als Forschungsschwerpunkt in den Fokus vieler wissenschaftlicher Arbeiten.

1.2.2 Definition Placebo-Effekt

Der genaue Mechanismus des Placebo-Effektes wird auch heute noch kontrovers diskutiert. So herrschen verschiedene Meinungen hinsichtlich einer allgemeingültigen Definition. Näherungsweise erlauben klinische und alltägliche Beobachtungen die Einordnung der propagierten Prozesse. Dieser Umstand zeigt, dass der Placebo-Effekt in wissenschaftlichen Studien mit Versuchs- (Interventions-) und Kontroll- (Placebo-) Gruppe ein Bestandteil angewandter klinischer Praxis ist. Spricht man von Placebo, formt sich gesellschaftlich zunächst einmal das Bild eines Medikaments ohne pharmakologischen Wirkstoff. Diese Vorstellung lässt sich jedoch auf eine Vielzahl weiterer Applikationsformen und Anwendungsmöglichkeiten erweitern (Büchel et al., 2011). Neben verschiedensten Formen des Trägerpräparates wie beispielsweise Tablette, Kapsel oder Dragee aus Zucker oder Stärke,

kann beispielsweise physiologische Kochsalzlösung Verwendung finden. Voraussetzung ist stets der äußerlich nicht erkennbare Unterschied zwischen wirkstoffhaltigem Medikament und wirkstofffreiem Scheinpräparat. Neben genannten pharmakologischen Behandlungen bieten auch andere medizinische Behandlungen Raum für Placebo-Anwendungen. In Bereichen der Chirurgie, manuellen Therapie, Akupunktur und Physiotherapie lassen sich ebenfalls Scheinmaßnahmen (engl. „sham intervention“) durchführen. Ein Placebo muss nicht zwingend ein wirkstofffreies Präparat sein. Man unterscheidet zwischen reinen, echten und unechten, aktiven Placebos oder Pseudo-Placebos. Echte, also reine Placebo-Präparate definieren sich als pharmakologisch unwirksame Substanzen, wie zum Beispiel Milchzucker, denen lediglich Hilfsstoffe wie färbende Substanzen oder Geschmackstoffe hinzugefügt wurden. Daneben geht von unreinen Placebos eine pharmakologische Wirksamkeit aus, die jedoch keinen direkten krankheitsspezifischen Wert besitzt. Diese, auch Pseudo-Placebos genannten Wirkstoffe werden nicht in ihrer therapeutischen Dosis verabreicht, sodass von keiner pharmakodynamischen Wirkung ausgegangen werden kann. Aktive Placebos letztlich sind inerte Substanzen, die widererwartend keine krankheitsspezifische Wirksamkeit aufweisen, jedoch Symptome einer echten medikamentösen Behandlung suggerieren (Büchel et al., 2011). Dies bietet die Möglichkeit, die Verblindung zweier Versuchsgruppen zusätzlich zu verschleiern, um möglichst vergleichbare Bedingungen zu schaffen. Eine tatsächliche Änderung des Krankheitsverlaufs durch Placebo-Applikation, die einen Erfolg bzw. Mehrgewinn für den Patienten darstellt, lässt sich dann als Placebo-Effekt werten. Wichtig hierbei ist, dass die beschriebene Antwort in Zusammenhang mit der Placebo-Applikation steht und ohne diese nicht aufgetreten wäre (Kienle et al., 1995).

Geht man davon aus, dass der Placebo-Effekt spezifisch auf die Scheinmedikation zurückzuführen ist, erfasst die Definition der Placebo-Reaktion die gezielte Induktion dieses Effektes. Die Placebo-Reaktion lässt sich also als das Zusammenwirken verschiedener Effekte einer Scheinbehandlung auf die Dimensionen der Körperfunktionen beschreiben. Placebo-Effekte können somit allein oder in Kombination mit „echten“ Arzneimitteln oft Krankheiten lindern oder sogar heilen (Büchel et al., 2011).

1.2.2.1 Induzierte Erwartungshaltung

In direktem Kontext zu der Placebo-Reaktion steht die induzierte Erwartungshaltung. Bezogen auf eine durchgeführte Therapie kann die Erwartung des Patienten, ein gewisses Ziel zu erreichen, den Verlauf einer Erkrankung positiv wie auch negativ beeinflussen. Wirkt sich die Erwartung des Patienten positiv aus, so spricht man von Placebo-Wirkung (Büchel, et al., 2011). Bedingt sie das Gegenteil, also einen Negativeffekt, so ist dies als Nocebo-Wirkung (lateinisch „nocere“ = schaden) einzuordnen. Hier wird das enge Zusammenspiel zwischen psychologischen und somatischen Faktoren deutlich, das auf neurobiologischer Ebene stattfindet (Sölle et al., 2016).

1.2.2.1.1 Placebo vs. Nocebo

Die Scheinbehandlung eines körperlichen Gebrechens kann eine positive Wirkung erzielen - man spricht von einer Placebo-Reaktion. Dieser Effekt muss jedoch nicht immer positiv sein. So kann das Wissen um eine etwaig schädliche Auswirkung einer Therapie, der man sich unterzieht oder glaubt sich zu unterziehen, den Gegeneffekt (Nocebo-Effekt) bedingen. Dieser Nocebo-Effekt ist in Therapieregimen gefürchtet, da die Wirkungsminderung einer eigentlich wirksamen Medikamentenapplikation, ein Therapieabbruch, bis hin zur Aggravation der Erkrankung eintreten kann. Selbst die Aufklärung über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) einer Therapie, ob in einer experimentellen Studie oder im alltäglichen Gebrauch, kann deren Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhen. So resultiert ein ethisches Dilemma für den behandelnden Arzt. Kommt er der verpflichtenden Aufklärung über mögliche Risiken nach und nimmt die Konsequenzen eines Nocebo-Effektes in Kauf oder verschweigt er Details, die sich gegen das primäre Interesse und damit die Gesundheit des Patienten richten (Baethge, 2013). Verdeutlicht wird das Phänomen des Nocebo-Effekts in Vergleichs- bzw. Kontrollgruppen klinischer Studien, die lediglich ein Placebo erhalten. Zeigt sich hier ein negativer Effekt in der Placebogruppe, der zuvor als UAW aufgeklärt wurde, kann es ebenso zu Studienabbrüchen kommen (Baethge, 2013).

Für den klinischen Alltag resultiert also der Bedarf an Bewusstsein für Konsequenzen, im Positiven wie auch im Negativem, bedingt durch Aufklärung und Information gegenüber dem Patienten. Der reinen Auflistung möglicher Nebenwirkungen kann der Arzt durch strukturierte, offene Kommunikation entgegenwirken. Anstatt zum Beispiel eine bestimmte Häufigkeit zu erwähnen, kann das in 99% aller Fälle beschriebene Fernbleiben der Nebenwirkung betont werden.

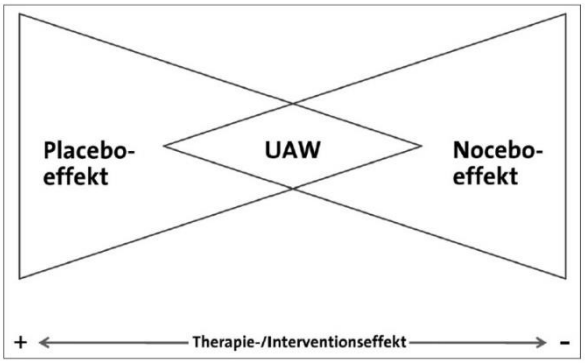

Abb. 1: Schnittmenge Placebo-/Nocebo-Effekt und UAW („Placebo in der Medizin“ Bundesärztekammer 2011)

Reine Aufklärung des Patienten ist mitunter zweitrangig für den Patienten. Viel wichtiger scheint der Faktor Empathie, also stützende Hilfe zu signalisieren, sollte der Patient eine UAW bemerken.

1.2.2.2 Kognitive Lernprozesse

Entscheidend für die Wirksamkeit des Placebos ist das Vertrauen des Patienten in die heilende Wirkung der Behandlung. Dieses Erlernte ergibt sich oftmals aus bereits erlebten Erfahrungen im Umgang mit Krankheit und entsprechender Behandlung. Das Vertrauen entspringt hierbei also den positiven Erinnerungen an den Arzt, der Medikation oder im Allgemeinen an das Gesundheitssystem, welche einzeln oder in Zusammenwirken im Vorfeld erfolgreich zur Genesung beitrugen.

Ein weiterer Prozess der Kognition ist die klassische Konditionierung nach Pawlow. Der Patient erfährt im Placebo-Versuch nun einen Stimulus, der unterbewusst einen Effekt (Reaktion) bedingt. Beispielsweise kann dieser Stimulus eine erfahrene Linderung von Schmerzen bedingt durch ein ordinäres Schmerzmittel sein. In Verbindung mit der Applikation des Medikamentes kann dieser Stimulus durch Worte, Rituale, Umfeldbedingungen, aber auch Farben, Gerüchte oder Geschmack des Präparates verstärkt worden sein. Man spricht hierbei vom Setting des jeweiligen Versuchs, das von Patient zu Patient anders wahrgenommen wird und somit einen anderen, interindividuellen Effekt induzieren kann. Erhält der Patient im Folgenden ein Präparat ohne aktiven Wirkstoff, das dem Original in Form oder Setting in nichts nachsteht, kann sich ein Placebo-Effekt ergeben. In zuvor genanntem Beispiel kann sich also eine Linderung von Schmerzen einstellen. Mögliche Effekte hängen stark von der kognitiven und assoziativen Fähigkeit des Patienten ab und können in ihrer Varianz sehr vielfältig sein (Büchel et al., 2011).

1.2.2.3 Arzt-Patienten-Interaktion

Das Vertrauen in den behandelnden Arzt und die entsprechende Therapie ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Arzt-Patienten-Kommunikation. Dieser Interaktion kommt in der Placebo-Therapie entscheidende Bedeutung zu, da sie als eine Grundlage für die Wirksamkeit der Behandlung angesehen werden kann. Durch direkte und indirekte Beeinflussung des Patienten mittels Suggestionskraft, aber auch allein durch sein Rollenbild als Vertrauensperson und Heiler, kann der Arzt als „Droge“ wirken (Balint, 2001). Als Grundpfeiler guter Interaktion gelten dabei Vertrauen, Empathie und die ärztliche Fachkompetenz. Fühlt sich der Patient während des Arztkontaktes unwohl und traut der Kompetenz des Behandlers nicht, so fehlt die Basis für vertrauensvolle Zusammenarbeit. Diese Erkenntnis ist allgemeingültig zu sehen, also nicht nur im Rahmen einer Placebo-Behandlung. Entscheidend ist weiterhin, wie sich die Einstellung des Arztes gegenüber der Wirksamkeit des Placebos verhält. Ist diese Haltung eher ablehnend, ergeben sich ebenfalls ungünstige Konditionen (Büchel et al., 2011).

1.2.2.3.1 Priming als Steuerinstrument des Arztes

Der Begriff Priming wird im deutschen auch als Bahnung bezeichnet und beschreibt eine gezielte Richtungsweisung des Denkens und folgend des Handelns, die Menschen durch Dritte erfahren und in der Regel nicht bewusst wahrnehmen (Stangl, 2018). Neurophysiologisch findet eine Beeinflussung der Verarbeitung eines Reizes dadurch statt, dass ein vorangegangener Reiz bestimmte Gedächtnisinhalte aktiviert. Dieser vorangegangene Reiz bahnt also den Weg für eine implizierte, richtungsweisende Interpretation. Im Kontext einer Placebo-Anwendung wie in der vorliegenden Studie, kommt dem „Primen“ eine besondere Stellung zu. Gelingt dem behandelnden Arzt eine positive Beeinflussung der Denkweise des Patienten, so kann daraus nicht nur ein Placebo-Effekt resultieren, vielmehr wird die Negativität des Nocebo-Effektes abgefangen oder sogar aufgehoben.

1.3 Lebensqualität

Aktuell gibt es keine allgemeingültige Definition des Begriffs Lebensqualität. Sie wird derzeit als mehrdimensionales Konstrukt verstanden, das in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens Verwendung findet. So umfasst sie unter sozioökonomischen Gesichtspunkten gänzlich andere Werte als in der Medizin. Ursprünglich fand die Begrifflichkeit Lebensqualität Verwendung in der Politik. So war es Willy Brandt in einer Rede aus dem Jahre 1967, der dokumentiert das erste Mal im Kontext der deutschen Politik von Lebensqualität als wesentliches Ziel eines Sozialstaats sprach (Büchi et al., 2004). In den Sozialwissenschaften umschrieb Lebensqualität zunächst die allgemeinen Lebensbedingungen einer Population. Im Jahre 1947 definierte die Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organisation) „Gesundheit“ als einen Zustand völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens. Diese Sichtweise entspricht einem Schritt weg von der Ansicht, Gesundheit wäre ein Fehlen von Krankheit und Gebrechen (WHO, 1948). Standen früher überwiegend somatische Aspekte einer Krankheit im Vordergrund, so beleuchtete die neue Definition auch biosoziale Komponenten, die ärztliches Handeln nun kritisch hinterfragte und neue Werte etablierte. Die Qualität des Lebens, ob durch Erkrankung geprägt oder nicht,

rückte in den Fokus (Büchi et al., 2004). Die WHO veröffentlichte 1993 den 100 Items fassenden Fragebogen WHO QOL-100 zur Objektivierung der Lebensqualität (WHO, 1997). Die abgebildeten Dimensionen evaluieren physisches und psychisches Wohlbefinden, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Umwelt, Religion und Spiritualität. Die WHO beschreibt hier Lebensqualität wie folgt: *„Lebensqualität eines Individuums als Wahrnehmung der eigenen Stellung im Leben im Kontext der Kultur- und Wertesysteme, in denen sie leben und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Sie ist ein weit gefächertes Konzept, das auf komplexe Weise von der körperlichen Gesundheit, dem psychischen Zustand, dem Grad der Unabhängigkeit, den sozialen Beziehungen, den persönlichen Überzeugungen und dem Verhältnis zu den hervorstechenden Merkmalen ihrer Umwelt beeinflusst wird“* (WHO, 1997).

Es ergibt sich somit die Schlussfolgerung, dass Lebensqualität etwas subjektiv Erlebtes ist, das sich fremdbeschreiben lässt, individuell jedoch anders empfunden und kategorisiert wird. Auf den Bereich der Medizin bezogen umfassen diese Kategorien körperliche, psychische, soziale und funktionale Faktoren.

1.3.1 Messung der Lebensqualität

WHO QOL-100 und WHO QOL-BREF bieten zwei Schlüsselinstrumente einer objektiven Bewertung der Lebensqualität. Wilson und Cleary veröffentlichten 1995 ein Modell zur besseren Verknüpfung klinischer Variablen und Gesundheitsstatusmesswerte (Wilson & Cleary, 1995).

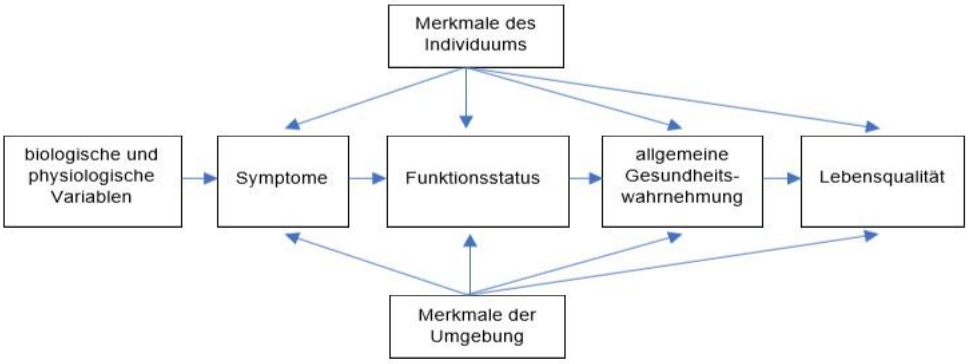

Abb. 2: Verknüpfung klinischer Variablen und Gesundheitsstatusmesswerte (Wilson & Cleary, 1995)

Anhand dieses Schemas lassen sich Merkmale des Individuums, wie auch der Gesellschaft im Kontext der körperlichen, psychologischen und sozialen Dimension beschreiben. Während der 1949 von David A. Karnofsky präsentierte Karnofsky-Index körperliche Funktion und Lebensqualität noch als gleichbedeutend bei Patienten mit Neoplasien betrachtete, gelingt eine exaktere, krankheitsübergreifende und dem Modell von Wilson und Cleary entsprechende Evaluation mittels WHO QOL-100/BREF. Die ganzheitliche Behandlung eines Patienten umfasst nunmehr die exakte Evaluation der individuellen und krankheitsbezogenen Lebensqualität, die durch spezielle Fragebögen detektiert werden kann. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden immer neuere Testverfahren zur Messung der Lebensqualität entwickelt. So misst der „Wound-Quality of Life“ Fragebogen (Wound-QoL) beispielsweise die krankheitsspezifische und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Wunden. Mit Hilfe der gebildeten Skala der Pain Catastrophizing Scale (PCS) kann der Untersucher erfassen, inwiefern eine Schmerzsymptomatik vorliegt und ob der Patient zur Chronifizierung seiner Beschwerden neigt. Zur Erfassung seelischer Gesundheit im Umgang mit Entwicklungsaufgaben, wie zum Beispiel schweren Erkrankungen dient die aktuelle Stimmungsskala (ASTS). Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) stellt ein Hilfsmittel zur Erfassung von Angst und Depression bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen oder psychogenen Körperbeschwerden dar. Durch die Zusammenführung verschiedener Fragebögen lassen sich möglichst viele Schwerpunkte individueller Lebensqualitäten abbilden.

1.4 Fragestellung

Bislang gibt es keine klinischen Studien, die sich gezielt mit den Effekten der Placebo-Reaktionen in Hinblick auf die Heilung und weiterer subjektiver Faktoren bei Patienten mit chronischem Ulcus cruris venosum (UCV) beschäftigt haben. Für die von uns geplante prospektive Pilotstudie sollten daher Patienten mit UCV unterteilt in zwei Kohorten untersucht werden. In beiden Gruppen war eine Fortführung der an den Phasen der Wundheilung orientierten Wundbehandlung geplant. In der Interventionsgruppe sollte zusätzlich durch gezielte Richtungsweisung des Denkens, das sogenannte Priming, eine überlegene Wirksamkeit des verwendeten, als Scheinpräparat verschleierten Hydrogels, vermittelt werden.
Als Endpunkte der Studie sollte die Veränderung der dreidimensional vermessenen Wundgröße ausgewertet werden. Zudem sollten die klinisch sehr relevanten subjektiven Faktoren wie wundspezifische Lebensqualität durch den Wound-QoL, chronische Schmerzen durch die Pain Catastrophizing Scale (PCS), seelische Gesundheit im Umgang mit schweren Erkrankungen durch die Aktuelle Stimmungsskala (ASTS), Angst und Depression bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen oder psychogenen Körperbeschwerden durch die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und akute Schmerzen der letzten Tage durch ein Schmerztagebuch objektiviert werden.

Aufgrund der zu erwartenden geringen Fallzahl der zu rekrutierenden Patienten, die monozentrisch zu erwarten war, sollte diese Pilotstudie lediglich erste Erkenntnisse für weiterführende größere, multizentrische Studien liefern.

Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, kontrollierte und randomisierte open-label Pilotstudie mit zwei Studienarmen.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Patienten

Die Patienten wurden über die zertifizierte Wundambulanz der Hautklinik des Universitätsklinikums Essen rekrutiert.

2.2.1.1 Ein-/ Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden konnten ausschließlich Patienten, bei denen seit mindestens acht Wochen ein UCV bestand.

Patienten mit anderer als der genannten Genese der Wunde, kognitiver Dysfunktionen, demenzieller Veränderungen oder den Patienten zu stark beeinflussende Multimorbidität, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ein weiterer limitierender Faktor bestand in der zeitlichen, wie auch mobilen Verfügbarkeit des Patienten, die angesetzten Visiten wahrzunehmen. Das Mindestalter zur Teilnahme lag bei 18 Jahren.

2.2.2 Randomisierung

Die Randomisierung und Zuordnung zu einer der beiden Gruppen erfolgte durch eine zufällig bestimmte Reihenfolge der Patientenvorstellung in einer fortlaufend nummerierten Liste.

2.3. Durchführung der Studie

2.3.1 Praktischer Ablauf

Die Studie beinhaltete zwei Versuchsbedingungen, die sich ausschließlich in der initialen Probandeninformation unterschieden. Den Probanden der Interventionsgruppe (IG) wurde mitgeteilt, dass es sich bei dem applizierten Produkt um ein spezielles, neues Präparat handelt, welches sich positiv auf die Wundheilung und etwaige Schmerzen auswirken könne.

Den Probanden der Kontrollgruppe (KG) wurde mitgeteilt, dass die Resultate dieser Gruppe zum Vergleich dienen und sie daher „nur“ ein amorphes Hydrogel appliziert bekämen. Die bereits bestehende leitlinienkonforme Therapie nach „state of the art“ wurde aber unverändert fortgeführt.

Das Studiendesign bedingte den Einsatz eines wirkstofffreien Präparates, das die Wundheilung in beiden Studienarmen gleichermaßen unterstützte.

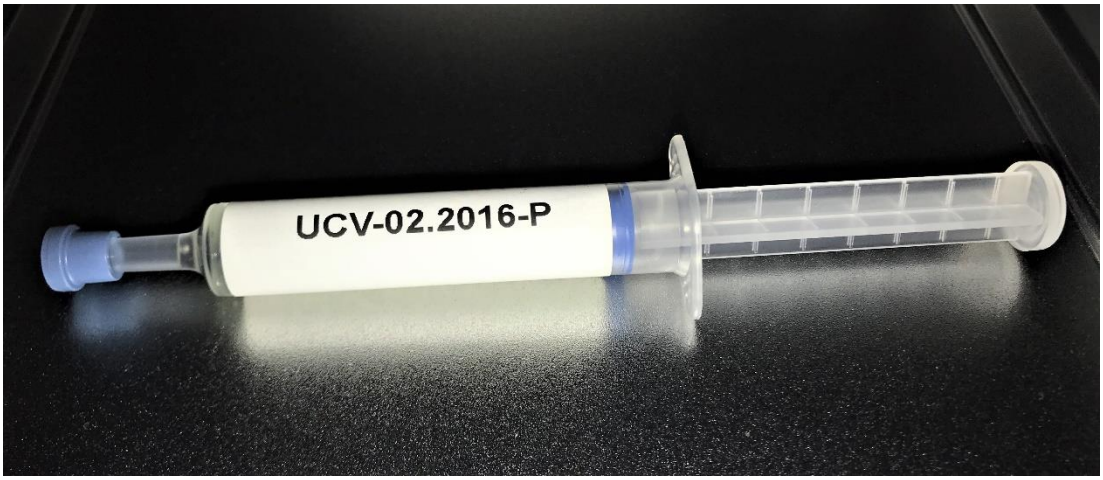

Abb. 3: Amorphes Hydrogel Suprasorb® G der Firma Lohmann & Rauscher

Eingesetzt wurde das durch Umbeschriftung unkenntlich gemachte, amorphe Hydrogel Suprasorb® G der Firma Lohmann & Rauscher (Neuwied). Vor Anwendung in der Interventionsgruppe wurde die 6 ml Applikationsspritze mittels einer Folie für den Patienten unkenntlich gemacht.

Die Applikation erfolgte ausschließlich an den Visitentagen durch das Studienpersonal in der Hautklinik mit dem Verweis auf eine langanhaltende

Wirksamkeit des Präparates, sodass eine häufigere und folglich durch den Patienten durchgeführte Applikation nicht nötig wäre.

Die Studie beinhaltete für die Probanden einen einmal alle sechs Wochen festgesetzten Vorstellungs- bzw. Visitentag über einen Zeitraum von 12 Wochen. Sollte es vorzeitig zu einer vollständigen Abheilung der Wunde kommen, führte dies zu dem Ende der Studienteilnahme; die Visiten wurden dennoch fortgeführt. Somit sollte der Patient bei insgesamt drei Visiten in dem Wundzentrum vorstellig werden.

Zwischen den Untersuchungstagen, an denen ein Arzt die Wunde beurteilte, versorgten die Probanden ihre Wunde nach Anleitung der study nurse entweder selbst oder durch einen ambulanten Pflegedienst. Dabei fanden regelmäßige Verbandwechsel der patientenindividuellen Therapie nach „state of the art“ statt, wie sie die Probanden bereits vor Studienteilnahme erhielten. Während der drei Visiten $V_{1, 2, 3}$ erfolgte die Vermittlung der Sinnhaftigkeit der Studie mittels „Priming“, also einer gezielten Bahnung durch den Studienbegleiter. Hierbei war eine positiv geprägte, intensive Gesprächsführung zu dem Verlauf der vergangenen Wochen in der Interventionsgruppe elementar. Bereits erkennbare Wundgrößenreduktionen oder verminderte Schmerzerfahrungen wurden durch die Studienbegleitung im Kontext der erfolgreichen Studienteilnahme hervorgehoben. Noch nicht erkennbare Positivtrends wurden durch eine zeitlich verzögerte Wirksamkeit erklärt. Generell sollte der Patient die Wundambulanz mental gestärkt und fokussiert auf den Benefit der Studienteilnahme verlassen.

2.3.2 Dokumentation Wunde

2.3.2.1 ARANZ Medical Silhouette®

Dokumentiert und vermessen wurde die jeweilige Wunde mit einer Kamera der Firma ARANZ Medical (Christchurch, Neuseeland). Das System Silhouette® stützt sich auf ein laserbasiertes System zur dreidimensionalen Darstellung der Körperoberfläche des Patienten und ermittelt Informationen zur Wundbegebenheit sowie der angrenzenden Hautpartie. Mit Hilfe der drei

Laser, zweier weißer LEDs und einer Digitalkamera, vereint im System SilhouetteStar®, stellen sich die Wundverhältnisse zur weiteren Ausmessung dar.

Abb. 4/5: SilhoutteStar® Kamera, Foto: M. Moelleken /Fa. Aranz Medical

Eine weitere Komponente der Fotodokumentation stellt die auf einem Computer installierte Software SilhouetteConnect® dar. Per USB-Kabel wird das Kamerasystem SilhouetteStar® an ein entsprechendes Endgerät angeschlossen.

Nach erfolgter Eingabe der Patientendaten kann mit Hilfe der Software die Wunddokumentation erfolgen. Jeder Patient erhält somit seine eigene ID und eine Datenbank mit personenspezifischen Charakteristika, auf die im Verlauf der Untersuchungen zugegriffen werden kann. Die Aufnahme der zur dreidimensionalen Darstellung benötigten Fotografie erfolgt nach einem durch das Programm vorgegebenem Schema, sodass die sich anschließenden Dokumentationen stets mit den initialen Wundverhältnissen decken und somit

vergleichen lassen. Vermessen werden neben der Wundfläche (in cm²) und der Perimeter (in cm) auch die Tiefe (in cm) und das Volumen (in cm³).

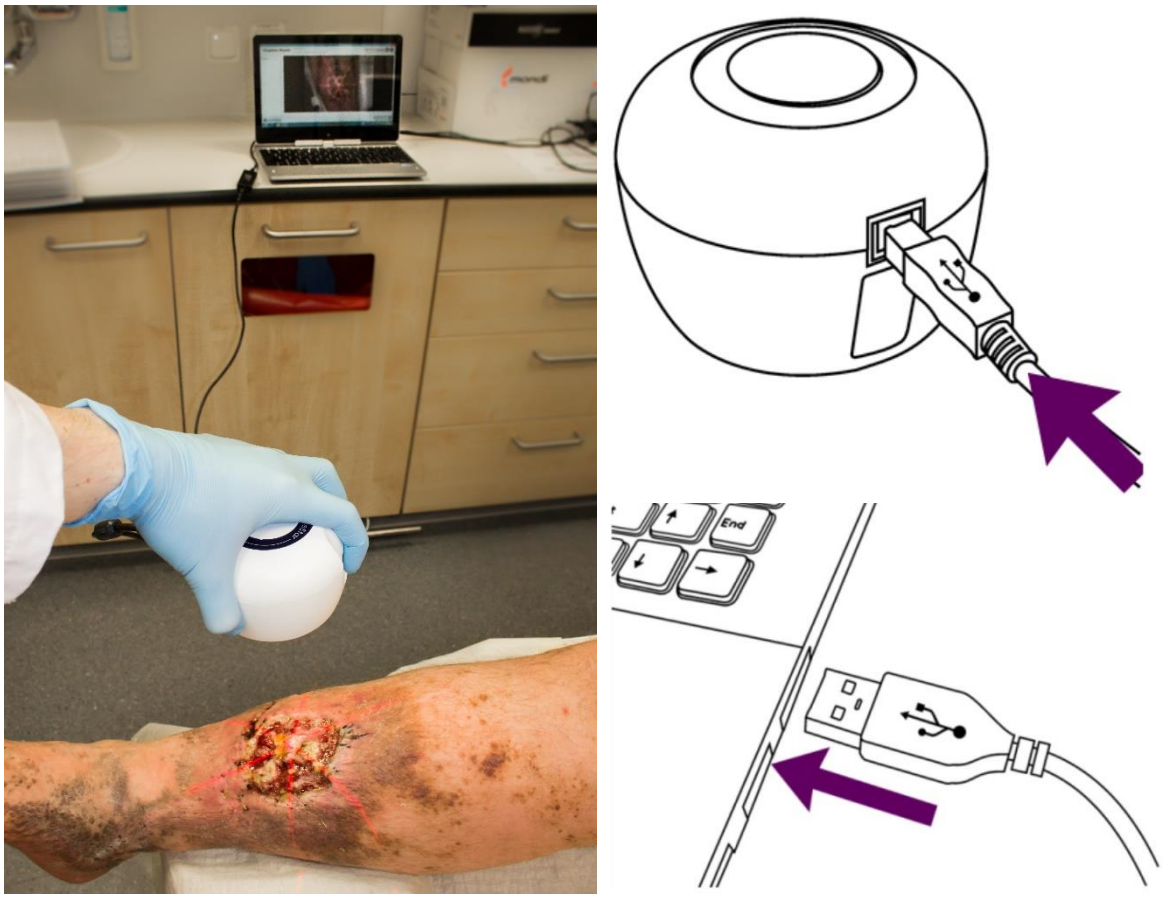

Abb. 5/6: Klinischer Einsatz zur Wundausmessung, Foto: M. Moelleken / Fa. Aranz Medical

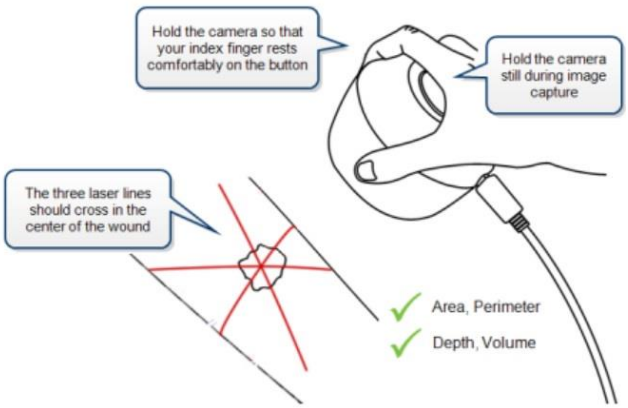

Abb. 7: Positionierung zur exaten Ausmessung, Foto: Fa. Aranz Medical

Bei Patienten mit multiplen oder circumferenten Wunden lässt sich durch Addition der gemessenen Flächen ebenfalls eine Wundgrößenbestimmung durchführen, jedoch ist hier eine Vermessung der Tiefe des Wundgrundes, wie auch des Volumens nicht möglich.

Nachdem nun mit Hilfe von SilhouetteStar® eine Bilddokumentation vorgenommen wurde, ist es notwenig im Programm SilhouetteConnect® die exakten Wundränder, unabhängig davon, ob eine oder multiple Wunden, einzutragen. Nach abgeschlossener Vermessung stellen sich sowohl die aktuellen Wundverhältnisse, als auch der Verlauf in der virtuellen Patientenakte dar. In dieser finden sich Angaben zum jeweiligen Patienten und ein Verzeichnis zur Auswahl der stattgehabten Visiten. Die Lokalisation der oder ggf. mehrerer Wunden, ein Bild der letzten Ausmessung und der Progress der Wundheilung in Form eines Graphen sind weiterer Bestandteil der Patientenakte.

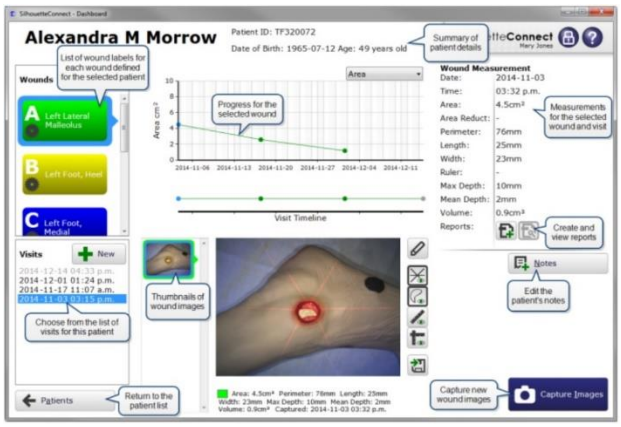

Abb. 8: Darstellung der Messergebnisse, Foto: Fa. Aranz Medical

Abschließend besteht die Option ein PDF-Dokument mit allen Parametern zu erstellen (siehe Anhang). Die Möglichkeiten des Silhouette® Systems stellten einen essentiellen Bestandteil der Studienauswertung dar.

2.3.2.2 Dokumentation Schmerztagebuch

Die exakte Abbildung eines erlebten Schmerzes über einen entsprechenden Zeitraum erfordert eine regelmäßige Dokumentation. Mit Hilfe eines Schmerztagebuchs sind die Probanden angehalten mittels einer numerischen Rating-Skala über ihren erlebten Schmerz Protokoll zu führen. Die numerische Rating-Skala (NRS) ist eine eindimensionale Schmerzskala, mit der Patienten ihren subjektiv empfundenen Schmerz einordnen können. Die Patienten wurden aufgefordert, Schmerzereignisse einem Bereich von VAS = 0 (kein Schmerz) bis VAS=10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) dem entsprechenden Tagesprofil zuzuordnen. Um nicht nur einen gemittelten Tageswert zu erhalten, ist eine zweite Dokumentation während der regelmäßigen Verbandwechsel vorgesehen. Die Intensität des Schmerzes zum Zeitpunkt des Verbandwechsels wird ebenfalls durch oben genanntes Schema zwischen VAS = 0 und VAS = 9 beschrieben. Zudem findet sich zu jedem Tag ein freies Feld, das zur Dokumentation angewandter Maßnahmen, wie zum Beispiel die Einnahme von Schmerzmitteln dient. Das Schmerztagebuch umfasst 14 Tage und hat eine durchschnittliche Bearbeitungsdauer von wenigen Sekunden. Zur Auswertung wurde stets ein Mittelwert der ersten sieben Tage nach Visite 1, 2 und 3 errechnet und verglichen. Anhand der ermittelten Werte kann ein durchschnittlicher Schmerz einem bestimmten Zeitraum zugeordnet und etwaige Schmerzspitzen detektiert werden. Weiterhin stellte erlebter Schmerz eine Komponente verschiedener weiterer Fragebögen dar, die zu jeder Visite ausgefüllt werden.

2.3.2.3 Dokumentation Lebensqualität und Depression

Wiederholt wurde mittels Fragebogen allgemein erlebter Stress und Lebensqualität abgefragt. Dabei spielte die Zustandsangst in Bezug auf die Wunden eine vornehmliche Rolle. Zusätzlich wurden vor Beginn der Studie Persönlichkeitsmerkmale sowie die Depressivität mittels Fragebogen erhoben, die einen Einfluss auf die Placebo-Reaktion haben könnten. Diese Angaben wurden während des Studienverlaufs und nach Abschluss der Teilnahme evaluiert.

Zu jeder Visite erhielten die Probanden folgende Fragebögen: Wound-QoL (Wound Quality of Life), PCS (Pain Catastrophizing Scale), ASTS (Aktuelle STimmungsScala), HADS-D (deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale) und das Schmerztagebuch.

2.3.2.3.1 Wound-QoL

Der Wound Quality of Life (Wound-QoL) Fragebogen misst die krankheitsspezifische und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Wunden (Blome et al., 2014). Inhaltlich stellt er eine Zusammenführung dreier einzelner Fragebögen zur Lebensqualität dar, die jeweils für sich im klinischen Alltag der Behandlung chronischer Wunden etabliert sind. Dabei handelt es sich um den Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, den Cardiff Wound Impact Schedule und den Würzburger Wound Score. In Kooperation mit den Autoren der drei aufgeführten Fragebögen wurde der Wound-Qol durch das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) in Hamburg entwickelt. Er ist ein einfaches, valides Werkzeug und lässt sich gut in klinische Studien sowie der klinischen Praxis integrieren (Augustin et al., 2017). Auch die Test-Retest Reliabilität und interne Konsistenzprüfung zeigen exzellente Evidenzen (Sommer et al., 2017).

Der Wound-QoL besteht aus 17 Items mit denen die personenspezifische Beeinträchtigung innerhalb der vergangenen sieben Tage erfragt wird. Zusätzlich können Subskalen berechnet werden, die verschiedene Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität abbilden (Körper - Items #1-5, Psyche - Items #6-10, Alltagsleben - #11-16, Item #17 nicht weiter zugeordnet). Kumulativ ergibt sich ein Gesamtwert, der zwischen 0 und 68 liegen kann. Die Beantwortung des Fragebogens dauert nur wenige Minuten.

2.3.2.3.2 PCS

Die englischsprachige „Pain Catastrophizing Scale“ (PCS) wurde ursprünglich zur Erfassung chronischer Schmerzen durch Sullivan 1995 entwickelt. Eine Vergleichbarkeitsanalyse durch Mayer et al. 2008 bezogen auf eine deutsche

Fassung des Fragebogens belegt dessen Aussagekraft. Mit Hilfe der gebildeten Skala kann der Untersucher erfassen, inwiefern eine Schmerzsymptomatik vorliegt und ob der Patient zur Chronifizierung seiner Beschwerden neigt. Es wird überprüft, ob eine realistische Einschätzung der Schmerzwahrnehmung vorliegt. Überbewertet der Patient Schmerzen, also katastrophisiert er, steigt die Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung. Im Gegensatz dazu steigt der Therapieerfolg, ordnet der Patient seine Schmerzproblematik realistisch und adäquat ein (Sullivan, 1995). Die deutsche Version der PCS umfasst insgesamt 13 Fragen mit je fünf Antwortmöglichkeiten von 0 (trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (trifft immer zu). Auch dieser Fragebogen weist drei Unterkategorien auf: rumination, magnification und helplessness. Rumination beschreibt hier den Vorgang des Wiederkäuens, ein elementarer Bestandteil des Verdauungsprozesses einiger Säugetiere (wissenschaftlicher Name: Ruminantia als Unterordnung der Artiodactyla = Paarhufer). Der Mechanismus des Wiederkäuens erlaubt den Ruminantia auch schwer verwertbare Kohlenhydrate zu verdauen, indem der bereits zerkaute und angedaute Nahrungsbrei nach Hochwürgen erneut gekaut wird. Die klinische Psychologie nutzt diese Begrifflichkeit zur Beschreibung des menschlichen Grübelns über Unglück oder Missgeschick. Während dieses Prozesses werden negative Erinnerungen oder Erfahrungen immer wieder durchlebt und somit erneut „gekaut“. Neben dem eine Depression kennzeichnenden Grübelns, erfasst der Fragebogen die „magnification“ im Sinne einer Übertreibung der krankheitsspezifischen Symptome – an dieser Stelle bezogen auf Schmerz. Letztlich kann auch noch die erfahrene Hilflosigkeit (engl.: „helplessness“) des Patienten detektiert werden. In Addition ergibt sich ein Zahlenwert zwischen 0 und 52. Die Beantwortung aller Items dauert durchschnittlich unter fünf Minuten.

2.3.2.3.3 ASTS

Die Aktuelle Stimmungsskala (ASTS) leitet sich vom englischen Profile of Mood States“ (POMS) von McNair et al. ab. Die deutsche Adaption basiert auf den Analysen von Bullinger et al. aus dem Jahre 1990 und eignet sich zur Erfassung seelischer Gesundheit im Umgang mit Entwicklungsaufgaben, wie

zum Beispiel schweren Erkrankungen. Der Fragebogen bietet die Option bei psychisch belasteten Personen, die oftmals Schwierigkeiten der Beantwortung aufwendigerer Fragebögen haben, zum Einsatz zu kommen (Bullinger et al., 1990). Die 19 Items mit insgesamt fünf Teilskalen umfassen Trauer, Hoffnungslosigkeit, Müdigkeit, Zorn und positive Stimmung. Die Skalen beziehen sich auf den aktuellen Gefühlszustand und umfassen insgesamt sieben mögliche Abstufungen zur Auswahl von =1 („überhaupt nicht“) bis =7 („sehr stark“). Die Items jeder Dimension können unter Beachtung entsprechender Negierung subsummiert werden, sodass sich auch die Erfassung einer Negativstimmung aus den Angaben der Positivstimmung ergibt. Die Beantwortung aller Items dauert durchschnittlich fünf Minuten.

2.3.2.3.4 HADS-D

Die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) wurde von Snaith und Zigmond im Jahre 1995 entwickelt und stellt ein Hilfsmittel zur Erfassung von Angst und Depression bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen oder psychogenen Körperbeschwerden dar. Die deutsche Version (HADS-D) von Herrmann-Lingen et al. ermöglicht neben der Option als Screeningverfahren eingesetzt zu werden, auch im Verlauf eine dimensionale Schweregradbestimmung der Angstzustände und Depression des Patienten. Per Selbstbeurteilung wird die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptomatik während der vorangegangenen Wochen erfasst (Herrmann-Lingen et al., 1995). Für jede Antwort gibt es 0 - 3 Punkte, die nachfolgend summiert werden. Insgesamt beinhaltet der Fragebogen 14 Items. Es lassen sich zwei Subskalen à sieben Fragen untergliedern, aus denen sich ein Angst- und ein Depressionswert ableiten lassen. In Zusammenschau beider Subskalen ergibt sich ein Gesamtwert zwischen 0 und 42, der als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung angesehen wird. Niedrigere Gesamtpunktzahlen bedeuten geringere psychische Belastung. Eine gezielte Fokussierung auf Angst- und Depressionssymptome spielt eine entscheidende Rolle, um die Psyche betreffende Komponenten körperlicher Krankheit darzustellen. Die Bearbeitungszeit beträgt durchschnittlich fünf Minuten.

2.4 Dateneingabe und Auswertung

Die Dateneingabe erfolgte zunächst in tabellarischer Form mittels des Programms EXCEL (Microsoft® Office 2016, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten). Im Anschluss wurden die Datensätze in das Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM®, Armonk, New York, USA) eingepflegt. Nach Prüfung zur Plausibilität der Daten wurden non-parametrische Testverfahren zur statistischen Auswertung der relevanten Daten angewandt. Als Pendant zum t-Test dienten der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-U-Test, die für je nicht normal verteilte Variablen geeignet sind. Der Wilcoxon-Test und Mann-Whitney-U-Test vergleichen die Abweichung der erhobenen Werte vom gemeinsamen Median der Stichproben und geben Aufschluss darüber, ob die Nullhypothese abgelehnt werden kann oder angenommen werden muss. Im Falle einer Ablehnung der Nullhypothese würde die Alternativhypothese (Arbeitshypothese) greifen.

Nullhypothese (H_0): Die Anwendung des Studienkonzeptes hat keine signifikanten Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf des UCV.

Alternativhypothese (H_1): Die Anwendung des Studienkonzeptes hat signifikante Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf des UCV.

2.4.1 Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test ist ein non-parametrischer Test, ähnlich dem t-Test und befasst sich mit der Fragestellung, ob sich zwei abhängige (verbundene/gepaarte) Stichproben hinsichtlich eines bestimmten Merkmals voneinander unterscheiden. In vorliegender Studie wurden jeweils Stichproben aus ein und derselben Kohorte (je Interventionsgruppe und Kontrollgruppe) zu verschiedenen Testzeitpunkten beziehungsweise Visiten (V1, V2, V3) betrachtet und hinsichtlich signifikanter Abweichungen ihrer Mediane untersucht. Liegt eine signifikante Änderung der abhängigen Variabel vor ($p \leq 0{,}05$) so kann die Nullhypothese H_0 zu Gunsten der Alternativhypothese H_1 abgelehnt werden. H_0 besagt, dass zwischen zwei Stichproben kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des getesteten Merkmals besteht, wohingegen H_1 von einem signifikanten Unterschied zwischen den Stichproben ausgeht. Somit ist ein Ergebnis dann signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit des Zufalls $\leq$ 5% ist. Im experimentellen Format dieser

Arbeit werden nur kleine Stichproben (je n=10) untersucht. Aus diesem Grund müssen starke Unterschiede vorliegen, um das willkürlich festgelegte Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen. Die Wilcoxon-Teststatistik ist die Summe der Ränge der Beobachtungen, die den Hypothesen-Median überschreiten.

2.4.2 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test ist ebenfalls ein non-parametrisches Testverfahren. Er vergleicht zwei unabhängige Stichproben anhand der Ränge der abhängigen Variablen auf signifikante Unterschiede (Mittelwert, Median). Er stellt somit ein Pendant zum t-Test bei nicht normalverteilten, kleinen Stichprobengrößen dar, indem er überprüft, ob zwei Verteilungen (beeinflusste Verteilung=IG vs. Verteilung=KG) zu derselben Grundgesamtheit gehören. Wie beim Wilcoxon-Test erhält man über die Verteilung der Mediane Rückschluss auf etwaige statistische Signifikanz. Der Mann-Whitney-U-Test prüft also ebenfalls die Nullhypothese auf Konsistenz. Das zuvor festgelegte Signifikanzniveau bestimmt die Größe des Bereichs, in dem die dem Zufall zuzuschreibende Hypothese H_0 zu Gunsten der Alternativhypothese H_1 abgelehnt wird. Standardisiert beträgt dieser Wert 5% (p=0,05). Das Signifikanzniveau, auch Irrtumswahrscheinlichkeit genannt, gibt Aufschluss darüber, ob man Gefahr läuft einen Fehler erster Art zu begehen, nämlich die Nullhypothese trotz ihrer Richtigkeit abzulehnen. Die Signifikanz ist ein Maß der Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit einer Aussage über ein Stichprobenmerkmal im Verhältnis zur Grundgesamtheit.

2.5 Ethische und rechtliche Aspekte

Die Teilnahme an der klinischen Studie war freiwillig. Alle patientenbezogenen Daten wurden anonymisiert und gesichert verwahrt. Eine Wegeunfallversicherung für den Zeitraum der Visitenteilnahme wurde abgeschlossen. Ein Ethikantrag zum Studiendesign und der folgenden Durchführung wurde durch die Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen bewilligt (14-5745-BO).

Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Stichprobengröße

Insgesamt konnten 20 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Mittels der Randomisierung, also die durch den Zufall bestimmte Reihenfolge der Patientenvorstellung, ergaben sich eine Interventions- und eine Kontrollgruppe zu je n=10. Studienabbrüche mussten nicht verzeichnet werden, sodass sich aus den 20 eingeschlossenen Patienten insgesamt 20 Datensätze zur Auswertung ergeben. Alle Probanden durchliefen die volle Studiendauer.

3.1.2 Alter und Geschlecht

In jeder dieser Gruppen stellte sich ein ausgeglichenes Verhältnis (je n=5 männlich/weiblich) der Geschlechter dar (Abb. 9). Das durchschnittliche Alter aller Probanden lag bei 63,1 Jahren, unterteilt in 64,1 Jahre bei den Männern und 62,1 Jahren bei den Frauen.

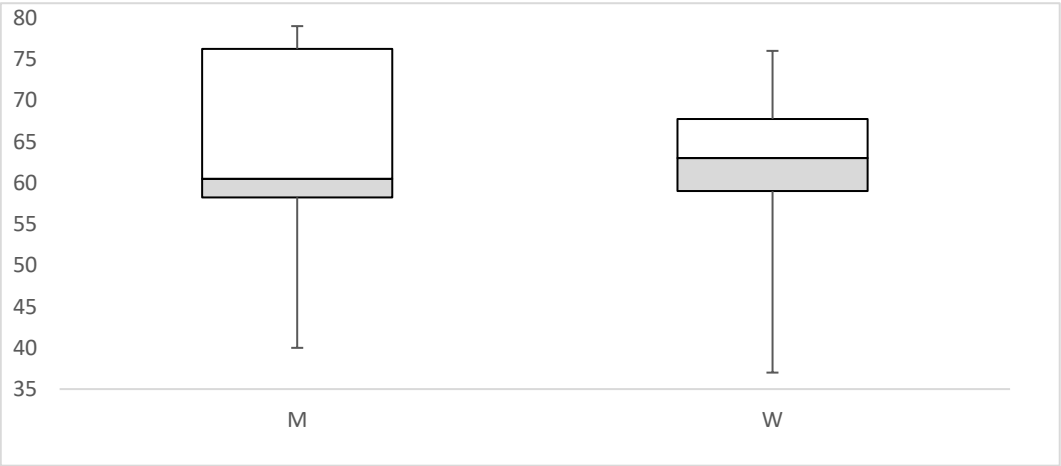

Abb. 9: Geschlechterspezifische Altersverteilung in Jahren

Interventions- und Kontrollgruppe vergleichend lag das Durchschnittsalter der Interventionsgruppe bei 64,5 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 61,7 Jahren. Geschlechterspezifisch entsprach dies einem durchschnittlichen Alter der männlichen Probanden der Interventionsgruppe von 67,2 Jahren zu 61,0 Jahren der männlichen Vergleichsprobanden. Die weiblichen Probanden der Interventionsgruppe waren im Durchschnitt 62,0 Jahre alt im Vergleich zu 62,4 Jahren in der weiblichen Kontrollgruppe.

3.2 Auswertung der Wundgrößen mittels ARANZ Medical Silhouette®

Entsprechend der Werte für die Wundgrößen der Probanden zu Beginn der Studie (V1) und zu der abschließenden Visite nach 12 Wochen (V3) ergaben sich die in Abb. 10 dargestellten Werte. Zunächst beschrieben ist die Auswertung der Interventionsgruppe. Im Anschluss erfolgt der Blick auf die Werte der Kontrollgruppe. Während das Minimum der Wundgröße innerhalb der Interventionsgruppe zu V1 bei 1,4 cm² und zu V3 bei 0,9 cm² lag, stellte sich das Maximum der Wundgröße zu V1 bei 34,1 cm² und zu V3 bei 25,8 cm² dar. Der entsprechende mediane Wert der Interventionsgruppe war zu V1 11,6 cm² im Vergleich zu 5,5 cm² zum Zeitpunkt V3 (Abb. 10).

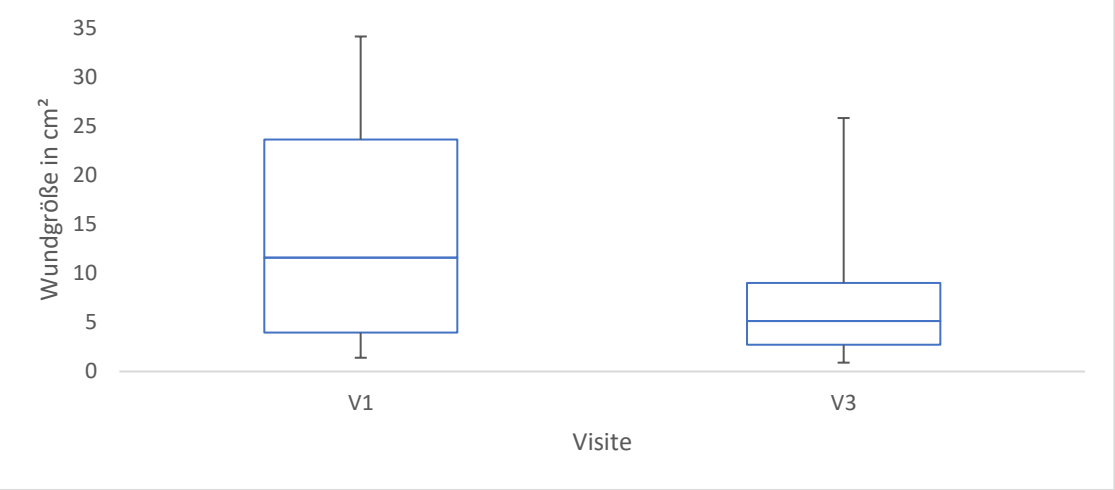

Abb. 10: Wundgrößenverteilung Interventionsgruppe V1 im Vgl. zu V3

Bei der Kontrollgruppe lag das Minimum der erhobenen Werte zu Beginn (V1) bei 0,2 cm² Wundgröße, zum Ende der Studie bei 0,3 cm². Das Maximum lag zu dem Zeitpunkt V1 bei 66,0 cm², zu dem Zeitpunkt V3 bei 51,3 cm². Der gebildete Median lag bei der ersten Visite (V1) bei 12,9 cm² im Vergleich zu 8,8 cm² (Abb. 11).

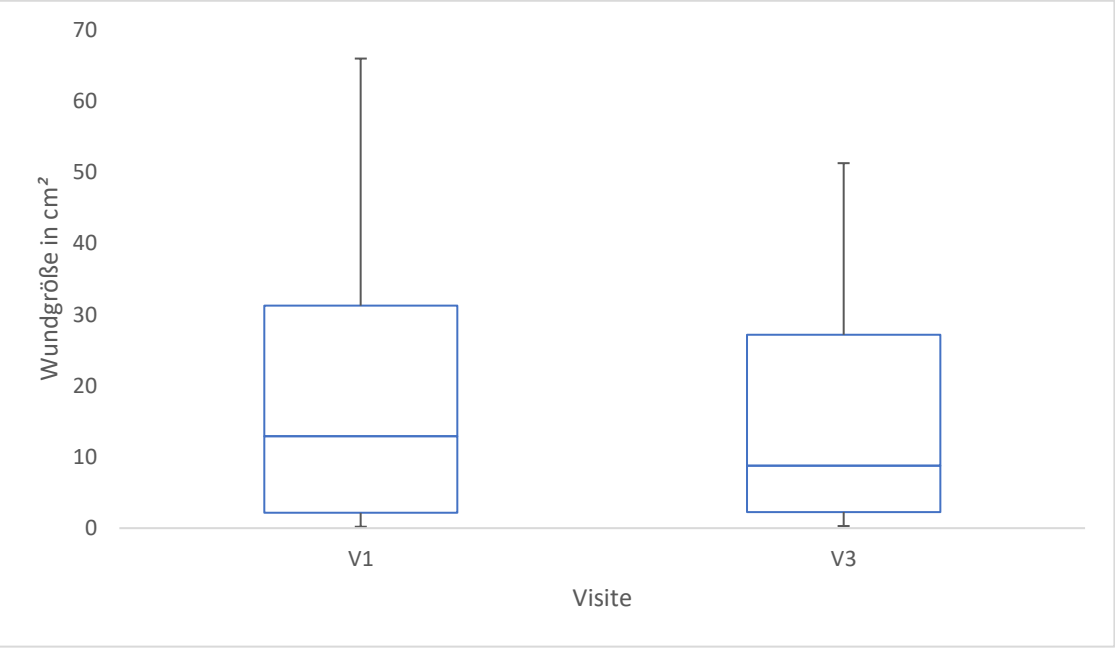

Abb. 11: Wundgrößenverteilung Kontrollgruppe V1 im Vgl. zu V3

In beiden Versuchsgruppen lässt sich somit der Trend einer Wundgrößenreduktion erkennen (Tab. 2). Testet man dies nach Wilcoxon, lässt sich für beide Gruppen eine signifikante Wundgrößenänderung ($\alpha<0,05$) von dem Ausgangspunkt der Studie (V1) zu der Abschlussuntersuchung (V3) erkennen. Innerhalb der Interventionsgruppe liegt der p-Wert bei $p=0,012$ ($n=10$, $U=2,193$). Für den klinischen Verlauf der Kontrollgruppe resultiert ein Wert von $p=0,028$ ($n=10$, $U=2,499$). Es muss also in beiden Fällen die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt werden.

	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
Intervall	U	Asymp. Sig.	U	Asymp. Sig.
Wundgröße in cm² V3 - V1	-2,193	0,028	-2,499	0,012

Tab. 2: Wundgrößenänderung Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Testet man die Ergebnisse nach Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, erreicht keine der Versuchsgruppen das Signifikanzniveau von p=0,05 (Tab. 3). Es zeigt sich also im direkten Stichprobenvergleich ein intraindividueller Unterschied zwischen Erst- und Abschlussuntersuchung, nicht aber ein signifikanter interindividueller Unterschied beider Studienpopulationen.

	Mann-Whitney-U-Test	Wilcoxon-W	U	Asymp. Sig.	Exakte Sig.
Wundgröße in cm² V1	48,500	103,500	-,113	,910	,912
Wundgröße in cm² V3	42,000	97,000	-,605	,545	,579

Tab. 3: Direktvergleich Wundgröße Interventionsgruppe / Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten V1 & V3 nach Mann-Whitney-U-Test

3.3 Auswertung des Wound-Quality of Life (Wound-QoL) Fragebogens

Die Auswertung des Wound-QoL Fragebogens erfolgte bezogen auf die erreichte Gesamtpunktzahl kumulativ, sowie nachfolgend untergliedert in die

Subkategorien „Körper“, „Psyche“ und „Alltag“. Die entsprechenden Messwerte beschreiben die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (V1), im Verlauf der klinischen Anwendung (V2) sowie zur Abschlussuntersuchung am Endpunkt der Studie (V3). Daraus ergeben sich Minima, Maxima und der Median der beiden Versuchsgruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Bezogen auf die Gesamtpunktzahl des Wound-QoL Fragebogens zeigte sich in der Interventionsgruppe, wie auch in der Kontrollgruppe eine Abnahme des Medians (Abb. 12/13). Betrug dieser noch zu Beginn der Studie 24,5 Punkte (IG) im Vergleich zu 23,5 Punkte (KG), zeigte sich bereits eine Abnahme beider Werte zur zweiten Visite (IG: 20,5 Pkt. zu KG: 22 Pkt.). Abschließend lagen die Mediane bei 16 Punkten in der Interventionsgruppe und bei 21 Punkten in der Kontrollgruppe.

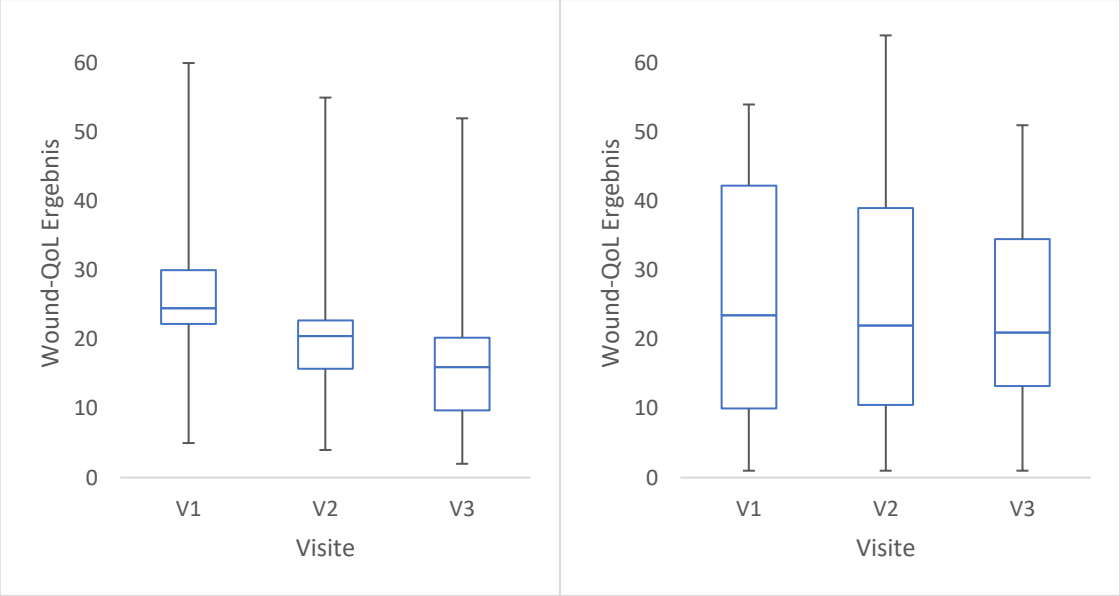

Abb. 12/13: Wound-QoL gesamt Interventionsgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3 / Wound-QoL gesamt Kontrollgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3

Untergliedert in Subkategorien zeigt sich ein größerer Benefit bei der Interventionsgruppe (Abb. 14-19). Während in allen Unterkategorien der Interventionsgruppe eine Abnahme des Medians vorlag, stieg der Median in der Kategorie „Alltag“ der Kontrollgruppe von 7,5 Punkten (V1) zunächst auf 9 Punkte (V2), ehe er zu der letzten Visite bei 8 Punkten lag (Abb. 16/17).

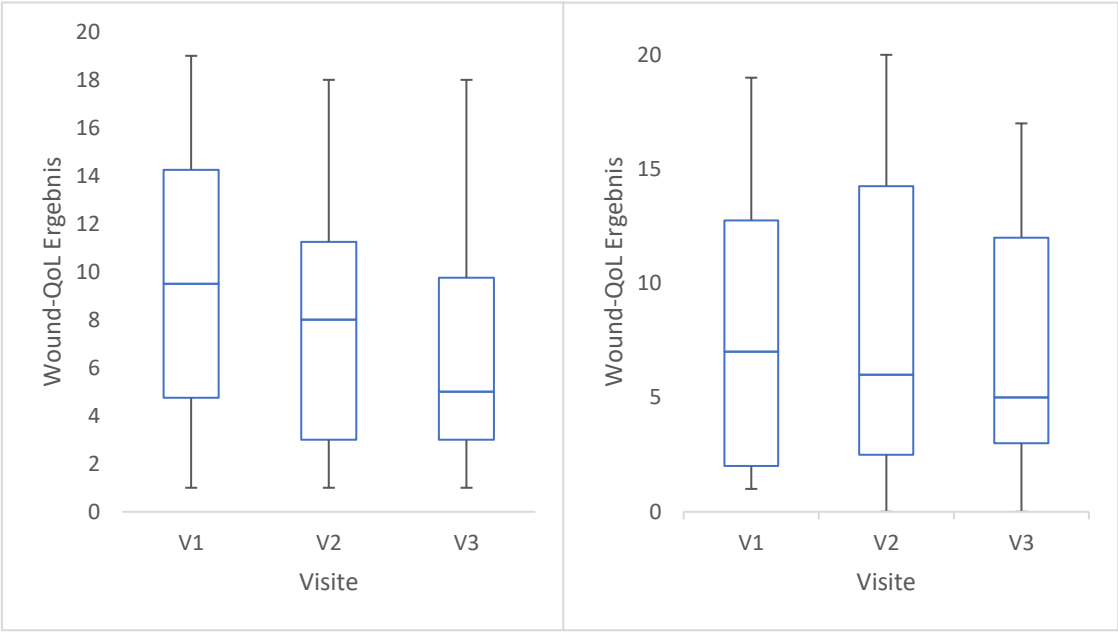

Abb. 14/15: Wound-QoL Psyche Interventionsgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3 / Wound-QoL Psyche Kontrollgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3

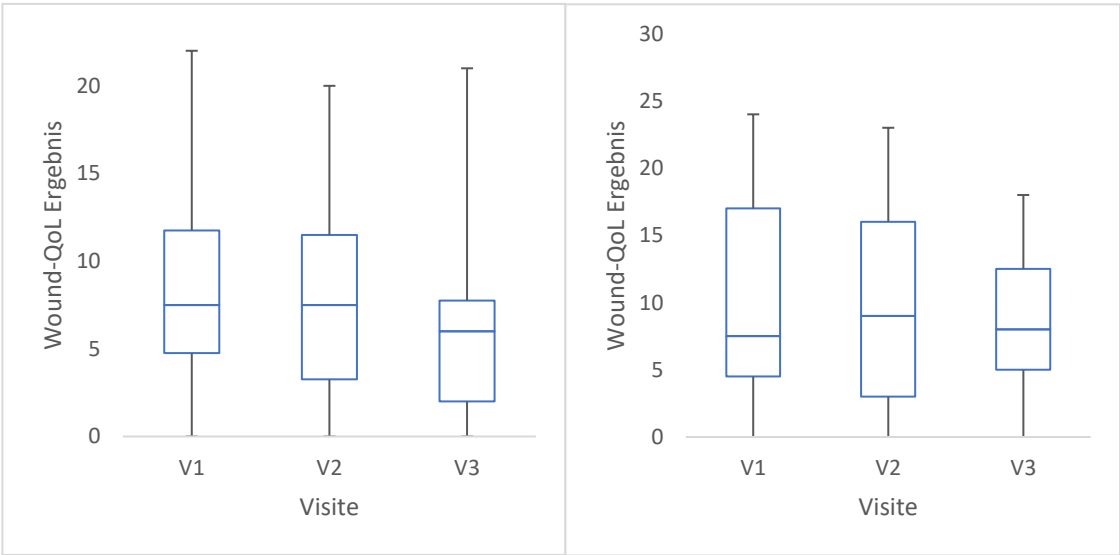

Abb. 16/17: Wound-QoL Alltag Interventionsgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3 / Wound QoL Alltag Kontrollgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3

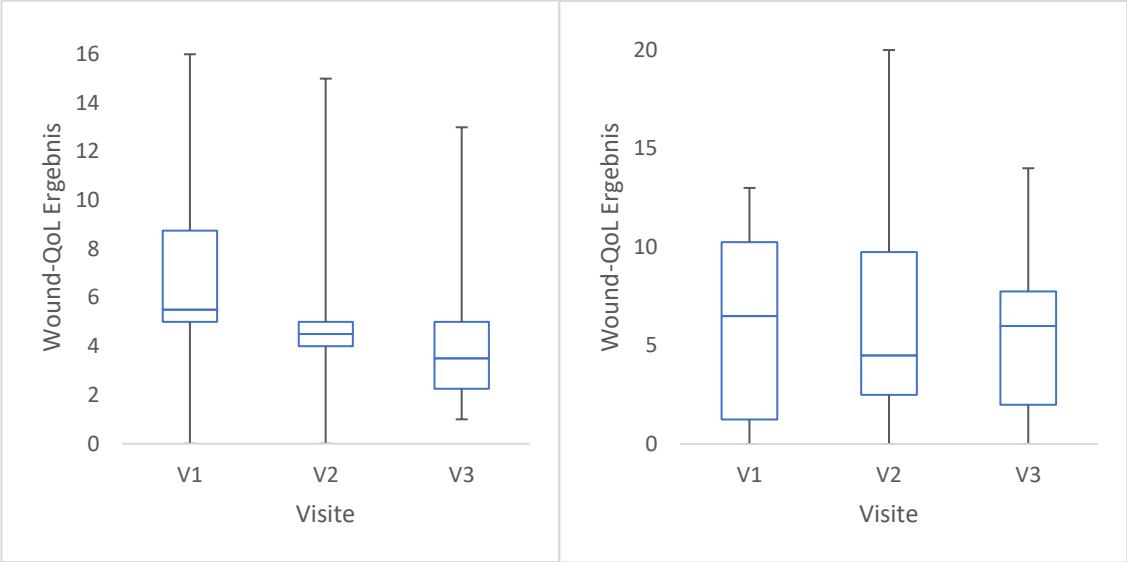

Abb. 18/19: Wound-QoL Körper Interventionsgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3 / Wound-QoL Körper Kontrollgruppe V1 im Vgl. zu V2, V3

Testet man nun nach Wilcoxon über den gesamten Studienverlauf (V1 bis V3), erreicht die Interventionsgruppe in Zusammenschau der Gesamtpunktwerte, wie auch in jeder Subkategorie das Signifikanzniveau ($p<0,05$). Die p-Werte der Kontrollgruppe liegen zu keiner Zeit unter 0,05 (Tab. 4).

In direktem Vergleich ergeben die Gesamtpunkte des Wound-QoL in der Interventionsgruppe von V1 zu V3 einen p-Wert von $p=0,012$ ($n=10$; $U=2,527$), die der Kontrollgruppe einen Wert von $p=0,175$ ($n=10$; $U=1,357$). Die resultierende Signifikanz bedingt somit die Annahme der Alternativhypothese (H_1) für die Interventionsgruppe, nicht aber für die Kontrollgruppe.

Es liegt also ein Benefit bezogen auf die Lebensqualität zugunsten der Interventionsgruppe vor. In der Zwischenauswertung der Wound-QoL Gesamtpunktzahl V1 zu V2 zeigen sich in beiden Versuchsgruppen p-Werte $>0,05$. Betrachtet man das Versuchsintervall V1 zu V3 bezogen auf die Subkategorien, so ergeben sich in der Interventionsgruppe für alle Items signifikante Werte.

In der Kategorie Psyche zeichnet sich bereits bei der Auswertung V2 ein signifikanter p-Wert von exakt $p=0,05$ ($n=10$; $U=1,961$) ab. Die Nullhypothese

(H_0) lässt sich somit für den gesamten Studienverlauf (V1 zu V3) in der Interventionsgruppe ablehnen, sodass die Alternativhypothese greift. Im Detail bedeutet dies eine Minderung krankheitsspezifischer Faktoren in Affektion auf die Psyche des Patienten. Die Tatsache, dass Gleiches nicht für die Kontrollgruppe gilt, bedingt, dass die Nullhypothese (H_0) demnach hier angenommen werden muss.

	Kontrollgruppe		**Interventionsgruppe**	
Intervall	U	Asymp. Sig.	U	Asymp. Sig.
Wound-QoL Gesamt V2 - V1	-,632	0,528	-1,724	0,085
Wound-QoL Gesamt V3 - V1	-1,357	0,175	-2,527	0,012
Wound-QoL Körper V2 - V1	-,142	0,887	-1,723	0,085
Wound-QoL Körper V3 - V1	-,120	0,905	-2,207	0,027
Wound-QoL Psyche V2 - V1	-,085	0,932	-1,961	0,05
Wound-QoL Psyche V3 - V1	-1,131	0,258	-2,203	0,028
Wound-QoL Alltag V2 - V1	-1,190	0,234	-1,192	0,233
Wound-QoL Alltag V3 - V1	-,877	0,38	-2,375	0,018

Tab. 4: Wound-QoL-Änderungen der Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Testet man die Ergebnisse nach Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, erreicht keine der Versuchsgruppen das Signifikanzniveau von p=0,05 (Tab. 5). Es zeigt sich also im direkten Stichprobenvergleich ein

intraindividueller Unterschied zwischen Erst- und Abschlussuntersuchung, nicht aber ein signifikanter interindividueller Unterschied beider Studienpopulationen.

Messung	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	U	Asymp. Sig.	Exakte Sig.
W-QoL Gesamt V1	48,500	103,500	-,113	,910	,912
W-QoL Gesamt V2	47,000	102,000	-,227	,820	,853
W-QoL Gesamt V3	44,000	99,000	-,454	,650	,684
W-QoL Körper V1	49,500	104,500	-,038	,970	,971
W-QoL Körper V2	47,000	102,000	-,230	,818	,853
W-QoL Körper V3	35,500	90,500	-1,105	,269	,280
W-QoL Psyche V1	43,500	98,500	-,494	,622	,631
W-QoL Psyche V2	49,000	104,000	-,076	,939	,971
W-QoL Psyche V3	50,000	105,000	0,000	1,000	1,000
W-QoL Alltag V1	44,500	99,500	-,417	,677	,684
W-QoL Alltag V2	43,000	98,000	-,530	,596	,631
W-QoL Alltag V3	38,000	93,000	-,911	,362	,393

Tab. 5: Direktvergleich Wound-QoL Interventionsgruppe / Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten V1 & V3 nach Mann-Whitney-U-Test

3.4 Auswertung der Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Entsprechend der Werte für die Gesamtpunktzahl der Pain Catastrophizing Scale ergeben sich die in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse. Testet man die Veränderungen der verbundenen Stichprobenwerte der jeweiligen Versuchsgruppe von Beginn (V1) zur Zwischenauswertung (V2) sowie zum Ende der Studienzeit (V3), so wird zu keiner Zeit das Signifikanzniveau von $p<0,05$ erreicht. Die Nullhypothese wird angenommen. Eine Überlegenheit der Intervention liegt gemessen an diesem Fragebogen in keiner Versuchsbedingung vor.

	Kontrollgruppe		**Interventionsgruppe**	
Messung	U	Asymp. Sig.	U	Asymp. Sig.
PCS-GE Gesamt V2 - V1	,000	1,000	-,102	,919
PCS-GE Gesamt V3 - V1	-,933	,351	-,070	,944

Tab. 6: PCS-GE Änderungen Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Testet man die unverbundenen Stichproben, sprich die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten V1 und V2 sowie V1 zu V3 (Tab. 7). Dementsprechend wird auch hier die Nullhypothese angenommen.

Messung	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	U	Asymp. Sig.	Exakte Sig.
PCS-GE Gesamt V1	44,000	99,000	-,454	,650	,684
PCS-GE Gesamt V2	43,000	98,000	-,531	,596	,631
PCS-GE Gesamt V3	45,500	100,500	-,341	,733	,739

Tab. 7: Direktvergleich PCS-GE Interventionsgruppe / Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U-Test

3.5 Auswertung der Aktuellen Stimmungsskala (ASTS)

Entsprechend der Werte für die Gesamtpunktwerte der Aktuellen Stimmungs-Skala (ASTS) ergeben sich die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse. Testet man die Veränderungen der verbundenen Stichprobenwerte der jeweiligen Versuchsgruppe von Beginn (V1) zu der Auswertung (V2) sowie zum Ende der Studienzeit (V3), so wird zu keiner Zeit das Signifikanzniveau von $p<0,05$ erreicht. Die Nullhypothese wird angenommen. Eine Überlegenheit der Intervention liegt gemessen an diesem Fragebogen in keiner Versuchsbedingung vor.

	Kontrollgruppe		**Interventionsgruppe**	
Messung	U	Asymp. Sig.	U	Asymp. Sig.
ASTS Gesamt V2 - V1	-,831	,406	-,204	,838
ASTS Gesamt V3 - V1	-1,185	,236	-,459	,646

Tab. 8: ASTS Änderungen der Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Testet man im Weiteren die unverbundenen Stichproben, sprich die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten V1 und V2 sowie V1 zu V3 (Tab. 9). Dementsprechend wird auch hier die Nullhypothese angenommen.

Messung	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	U	Asymp. Sig.	Exakte Sig.
ASTS Gesamt V1	40,500	95,500	-,718	,473	,481
ASTS Gesamt V2	34,000	89,000	-1,211	,226	,247
ASTS Gesamt V3	48,000	103,000	-,151	,880	,912

Tab. 9: Direktvergleich ASTS Interventionsgruppe / Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U-Test

3.6 Auswertung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Nach Auswertung und Aufarbeitung der Gesamtpunktwerte der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ergeben sich die in Tabelle 10 dargestellten Ergebnisse. Testet man die Veränderungen der verbundenen Stichprobenwerte der jeweiligen Versuchsgruppe von Beginn (V1) zu der Zwischenauswertung (V2) sowie zum Ende der Studienzeit (V3), so wird zu keiner Zeit das Signifikanzniveau von $p<0,05$ erreicht. Die Nullhypothese wird angenommen. Eine Überlegenheit der Intervention liegt gemessen an diesem Fragebogen in keiner Versuchsbedingung vor.

	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
Messung	**U**	**Asymp. Sig.**	**U**	**Asymp. Sig.**
HADS Gesamt V2 - V1	-,952	,341	-1,794	0,73
HADS Gesamt V3 - V1	-1,802	,072	-,357	,721
HADS-A V2 - V1	-,170	,865	-1,807	0,071
HADS-A V3 - V1	-,632	,527	-,778	,437
HADS-D V2 - V1	-,677	,498	-1,065	,287
HADS-D V3 - V1	-1,364	,172	,000	1,000

Tab. 10: HADS-D Änderungen Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Testet man die unverbundenen Stichproben, sprich die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten V1 und V2 sowie V1 zu V3 (Tab. 11). Entsprechend wird auch hier die Nullhypothese angenommen.

Messung	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	U	Asymp. Sig.	Exakte Sig.
HADS Gesamt V1	49,500	104,500	-,038	,970	,971
HADS Gesamt V2	41,000	96,000	-,328	,743	,780
HADS Gesamt V3	45,000	100,000	-,381	,703	,739

Tab. 11: Direktvergleich HADS-D Interventionsgruppe / Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U-Test

3.7 Auswertung Schmerztagebuch

	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
Messung	**U**	**Asymp. Sig.**	**U**	**Asymp. Sig.**
Schmerztagebuch 14 Tage V1 Tagesprofil	-1,214	,225	-,508	,611
Schmerztagebuch 14 Tage V2 Tagesprofil	-1,992	,046	-1,572	,116
Schmerztagebuch 14 Tage V3 Tagesprofil	-,943	,345	-,314	,753
Schmerztagebuch 14 Tage V1 Verbandwechsel	-,271	,786	-,631	,528
Schmerztagebuch 14 Tage V2 Verbandwechsel	-1,014	,310	-1,859	,063
Schmerztagebuch 14 Tage V3 Verbandwechsel	-,734	,463	-1,185	,236

Tab. 12: Schmerztagebuch-Änderungen Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Nach Auswertung und Aufarbeitung der Punktwerte des Schmerztagebuchs ergeben sich die in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse. Testet man die Veränderungen der verbundenen Stichprobenwerte der jeweiligen Versuchsgruppe von Beginn (V1) zur Zwischenauswertung (V2) sowie zu dem Ende der Studienzeit (V3), so erreichen lediglich die Tagesprofilwerte der Kontrollgruppe zur Zwischenauswertung (V2) das Signifikanzniveau von $p<0,05$ ($n=10$; $U=1,992$; $p=0,046$). Betrachtet man die übrigen Stichprobenwerte der beiden Versuchsgruppen, so wird zu keinem weiteren Zeitpunkt das Signifikanzniveau von $p<0,05$ erreicht. Die Nullhypothese wird angenommen. Eine Überlegenheit der Intervention liegt gemessen an diesem Fragebogen in keiner Versuchsbedingung vor.

Testet man im Weiteren die unverbundenen Stichproben, sprich die Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten V1 und V2 sowie V1 zu V3 (Tab. 13). Dementsprechend wird auch hier die Nullhypothese angenommen.

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	U	Asymp. Sig.	Exakte Sig.
Schmerztagebuch Startwert Tagesprofil	45,500	100,500	-,347	,729	,739
Schmerztagebuch 14 Tage V1Tagesprofil	41,000	96,000	-,689	,491	,529
Schmerztagebuch 14 Tage V2 Tagesprofil	38,000	93,000	-,920	,358	,393
Schmerztagebuch 14 Tage V3 Tagesprofil	35,000	90,000	-1,150	,250	,280
Schmerztagebuch Startwert Verbandwechsel	42,500	97,500	-,596	,551	,579
Schmerztagebuch 14 Tage V1 Verbandwechsel	40,500	95,500	-,728	,467	,481
Schmerztagebuch 14 Tage V2 Verbandwechsel	36,000	91,000	-1,073	,283	,315
Schmerztagebuch 14 Tage V3 Verbandwechsel	39,000	94,000	-,850	,396	,436

Tab. 13: Direktvergleich Schmerztagebuch Interventionsgruppe / Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U-Test

Diskussion

Wissenschaftliche Studien widmen sich seit einigen Jahren zunehmend der Erforschung der Wirkungsweise von Placebo-Effekten, die ursprünglich als eine Störgröße und Randerscheinung klinischer Beobachtungen gesehen wurden. Hierbei zeigt sich, dass Placebo-Effekte oft einen Nutzen für Patienten bringen können (Büchel et al., 2011). Es gilt daher zu eruieren, ob eine Placebo-Reaktion ein Positivfaktor sein kann und sich folglich als Benefit im Krankheitsverlauf auswirkt. Auf dem Gebiet der Wundheilung konnte zwar in mehreren Studien bereits dokumentiert werden, dass Wundheilungsprozesse durch psychologische Faktoren beeinflusst werden können, eine Erprobung der direkten Anwendbarkeit, wie in der vorliegenden Arbeit präsentiert, gibt es bislang nicht (Walburn et al., 2009).

Beobachtet man die zwei von uns voneinander getrennt untersuchten Versuchsgruppen mit und ohne Intervention über einen Zeitraum von 12 Wochen, so zeigt sich ein jeweils spezifischer, individueller Verlauf, teils von Heilung, teils von Progression der Erkrankung geprägt. Die geringe Probandenzahl bedingt die Nutzung non-parametrischer Testverfahren, sodass sich auf einen Median gemittelt Aussagen zu der jeweiligen Population ableiten lassen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Zu- bzw. Abnahme der Wundgröße.

Im Rahmen von Vorüberlegungen der Durchführbarkeit dieser Pilotstudie galt es, das sehr spezifische Patientenkollektiv aus UCV-Patienten genauer zu untersuchen. So resultierte die Entscheidung eine prospektive, kontrollierte und randomisierte Studie mit insgesamt zwei Studienarmen durchzuführen. Eine Zuordnung zu der jeweiligen Versuchsgruppe bei Teilnahmewunsch an der Studie erfolgte geschlechtergetrennt und entsprechend des Rekrutierungszeitpunkts, je 1:1 in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe. Die äußere Einflussnahme des Studienpersonals wurde maximal reduziert, die reguläre ambulante Behandlung fand jedoch weiterhin statt. Die Visiten beider Versuchsbedingungen liefen in Form und Umfang identisch ab, die Patientenkontaktzeit war vergleichbar.

Die demographischen Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter lag bei breiter Streuung einzelner Werte in beiden Gruppen nahezu exakt bei dem Durchschnittsalter der Gesamtpopulation.

Unsere Ergebnisse zeigen einen deutlichen Trend bei der Wundgrößenreduktion in beiden Versuchsbedingungen. Dies verwundert nicht, da beide Gruppen eine moderne, feuchte Wundbehandlung nach „state of the art“ als Basistherapie erhielten. Aus Metaanalysen zu der adäquaten Behandlung chronischer Wunden geht eine generelle Überlegenheit eines feuchten, an den Phasen der Wundheilung adaptiertes Wundmanagement mit modernen Wundverbänden gegenüber herkömmlicher Wundbehandlung hervor (Heyer et al., 2013). Die Substitution einer erwartungsinduzierten Placebo-Reaktion in der Interventionsgruppe zeigte somit in dieser speziellen Studienkonstellation für die Wundheilung der untersuchten Patienten keine direkte Überlegenheit vergleichend zu der Kontrollgruppe.

Die positiv beeinflussten Wundheilungsverläufe beider Versuchsgruppen können sich zum einen durch die adäquate Behandlung nach „state of the art“, samt Wundmanagement durch das Studienpersonal in der zertifizierten Wundambulanz der Hautklinik des Universitätsklinikums Essen bedingen. Zum anderen fanden die Visiten bedingt durch das gegebene Setting häufiger statt als regulär in der klinischen Routine. Während der Studienteilnahme wurde darauf geachtet, die vorbestehende, individuelle Wundtherapie der Patienten möglichst nicht zu verändern.

4.1 Direktvergleich mit einer Vorläuferstudie

Eine von Vits et al. publizierte Studie wurde 2013 in Essen durchgeführt und befasst sich mit der erwartungsinduzierten Placebo-Antwort als optional nutzbares Instrument zur Beschleunigung einer Wundheilung. Diese Studie wurde an gesunden männlichen Probanden (n=22) durchgeführt, um zu untersuchen, inwieweit die Erwartung ein aktiv wirksames Wund-Gel zu erhalten, die Wundheilungsprozesse positiv beeinflussen kann. Dabei wurde experimentell eine 1 cm^2 große Wunde an beiden Oberschenkeln der Probanden durch einen Laser verursacht und nachbeobachtet. Vergleichbar zu der vorliegenden Studie wurden die Probanden in der Interventionsgruppe darüber informiert, eine Wundtherapie durch ein innovativ wirksames, schmerzlinderndes Mittel mit Wachstumsfaktoren an einem ihrer Oberschenkel zu erhalten, während die zweite Wunde am anderen Bein lediglich zu Vergleichszwecken dienen würde. Wie auch die Kontrollgruppe erhielten alle Probanden in beiden Versuchsbedingungen lediglich - wie in unserer Studie - das amorphe Hydrogel Suprasorb G. Die planimetrische Wundgrößenbestimmung ab Tag 1 nach dem Setzen der Wunde wurde bis zu der vollständigen Reepithelialisierung durchgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede des Heilungsprozesses sowie dessen Dauer in beiden Versuchsgruppen beobachtet werden (Vits et al., 2015). Weder im intraindividuellen Vergleich der Interventionsgruppe noch im interindividuellen Vergleich zu der Kontrollgruppe konnten signifikante Unterschiede dargestellt werden. Nebst den Umständen, dass die erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion keine Wirkung zeigte, blieb offen, ob klassische Konditionierung einen Einfluss auf die Wundheilung haben kann. Ein weiterer Diskussionspunkt war das Fehlen einer ernsthaften, die Lebensqualität einschränkenden Erkrankung bei den Probanden, da es sich um ansonsten gesunde Studenten handelte. An diesem Punkt setzte das weiterführende Konzept unserer Studie an. Es wurden dabei weitere klinische Parameter einer Erkrankung neben der Wundgröße untersucht. Während die 22 männlichen Probanden der Laserablation-Studie vor, während und nach der Studienzeit körperlich gesund waren, wiesen die 20 UCV-Patienten der vorliegenden Studie teils massiv, die Lebensqualität belastende Faktoren auf.

Eine chronische Wunde beeinträchtigt die Erkrankten auf mehreren Ebenen. Schmerzen, Geruch und Sekretion der Wunde bedingen verminderte Mobilität, soziale Ausgrenzung bis hin zu einer Depression (Panfil et al., 2015). Dieser Leidensdruck und der resultierende Wunsch nach Heilung beziehungsweise Linderung der Beschwerden ist im vorliegenden Vergleich bei „echt“ Erkrankten deutlich gesteigert. Weiterhin lässt die finanzielle Entschädigung der Laserablations-Studienteilnahme eine abgeschwächte Identifikation mit dem Thema und den weitreichenden Folgen einer reellen Erkrankung vermuten.

Auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezogen, fällt der Blick schnell auf die Chronizität der Erkrankung UCV. Durch das lange, teils therapierefraktäre Bestehen der Erkrankung, zeigt sich bei vielen Patienten eine erlernte Hilflosigkeit (Panfil et al., 2015, Breitkopf, 1985). Diese steht im Kontrast zu der induzierten Erwartungshaltung oder einer klassischen Konditionierung, bei denen der Patient an einem Punkt der gänzlichen Unvoreingenommenheit stehen sollte. Der fehlende Leidensdruck der Probanden der Laserablationsstudie könnte in Hinblick auf die UCV Patienten also gleichsam eine Chance wie ein Problem darstellen. Die Placebo-Reaktion ist abhängig von Vorerfahrung, Historie und aktuellem physischen wie auch psychischem Zustand. So heißt es in einer Übersichtsarbeit zur Placebo-Reaktion in klinischer Anwendung: *„(…) sollten die Placeboeffekte maximiert werden, indem die Erwartungen und Lernmechanismen der Patienten genutzt werden, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Schließlich könnte die Personalisierung der Placebo-Reaktionen, bei der die genetische Prädisposition, die Persönlichkeit, die Vorgeschichte und die Behandlungserfahrung eines Individuums berücksichtigt werden, auch die therapeutischen Ergebnisse maximieren“* (Enck et al., 2013). Eine interindividuelle Anwendung und noch besseres präklinisches Screening hinsichtlich der Empfänglichkeit einer Placebo-Therapie ist maßgeblich für deren Erfolg. Ein grundlegender Aspekt ist hierbei die interindividuelle neurophysiologische Kapazität und damit Zugänglichkeit für Placebo-Effekte. Enck et al. unterstreichen diesen Aspekt in einem weiteren Artikel: *„Diese Studie legt stark nahe, dass die Reaktionsfähigkeit des Placebos von der*

Funktionsweise und der Effizienz des Belohnungssystems abhängt, und dies würde zumindest teilweise erklären, warum einige Personen auf Placebos reagieren, während andere dies nicht tun. Diejenigen, die ein effizienteres dopaminerges Belohnungssystem haben, wären auch gute Placebo-Responder“ (Enck et al., 2008). Ein interindividuelles Ansprechen auf die Placebo-Reaktion erschwert somit eindeutige, wie auch allgemeingültige Aussagen zu der Wirksamkeit und Anwendbarkeit.

Neben der Lebenssituation und Dauer der Erkrankung kann auch das Alter der Patienten entscheidend für eine erfolgreiche Wundheilung sein. Hier findet sich ein wesentlicher unterscheidender Faktor vergleichend zu der Laserablation-Studie. Im Durchschnitt waren die Patienten der Ulcus-Studie mehr als doppelt so alt (63,1 Jahre) wie die Teilnehmer der Laserablation-Studie (29,6 Jahre). Insgesamt kommen chronische Wundheilungsstörungen mit einer Prävalenz von ca. 1% in der Gesamtbevölkerung und zwischen 3 und 5% bei den über 65-Jährigen vor (Margolis et al., 2002, Pannier-Fischer et al., 2003). Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit chronischen Wunden gehört älteren Generationen an, sodass die Seneszenz als wichtiger Einflussfaktor auf Wundheilung im Allgemeinen und speziell auf die vorliegende Studie zu berücksichtigen ist. Grundsätzlich steigt also die Prävalenz der chronischen Wunden mit dem Lebensalter. Gegenläufig nimmt die Kognitionsfähigkeit mit dem Alter ab. Es konnte aber noch nicht eindeutig wissenschaftlich geklärt werden, ob junge Patienten besser geeignet für die Induktion einer Erwartungshaltung im Rahmen von Studien sind. Untersuchungen zu Placebo-Reaktionen bezogen auf verschiedene Altersklassen zeigen bereits einen Wirksamkeitsvorteil bei jüngeren Probanden gegenüber den Effekten bei älteren Menschen (Weimer et al., 2013). Grundsätzlich unterliegt die Kognition stetiger Veränderungen im Verlauf des Lebens. Manche Gedächtnisleistungen nehmen ab, manche bleiben bis in das hohe Alter erhalten. *„Insgesamt zeigt sich, dass kognitive Leistungen und die Lernfähigkeit durchaus bis ins hohe Alter erhalten bleiben können und nicht unweigerlich einem Abbau unterliegen, sodass auch im Alter das Potential für kognitive und neuronale Plastizität gegeben ist“* (Bartsch, 2015). Somit kann festgestellt werden, dass die Kognition beeinflussende

Krankheiten der potenziellen Probanden, wie beispielsweise Demenz im präklinischen Screening für Placebo-Anwendungen als Ausschlusskriterium zu werten sind.

In dem Kontext der Laserablation-Studie differieren nicht nur die unterschiedlichen Altersklassen beider Studien. Auch die Größe und der Schweregrad der Gewebsschädigung unterscheiden sich deutlich. Ist die standardisierte Laserwunde etwa 1 cm² groß und 2 mm tief, reicht die initiale Größe bei den Patienten mit UCV bis zu 66,0 cm² und unterschiedlicher Tiefe. Es liegen also mehrere wesentliche Unterschiede zwischen den beiden experimentellen Studien vor: das durchschnittliche Alter der Probanden und der krankheitsspezifische Leidensdruck, subkategorisiert in Wundgröße und Ausmaß der Lebensqualitätseinschränkung. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf den Patienten belastende Sekretion, Geruch und Schmerzen (Panfil et al., 2013). Da abseits des Schmerzes keine Dokumentation zu der Lebensqualität im Laserablations-Modell vorliegt, kann ein direkter Vergleich nicht vorgenommen werden.

4.2 Wound-QoL

Die erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion lässt sich aber nicht nur anhand der Abnahme der Wundgröße messen. Mittels der ausgewerteten Fragebögen des Wound-QoL findet die Lebensqualität als weiterer Parameter Einzug in die Auswertung und lässt sich im Verlauf gut beurteilen. Die Interventionsgruppe zeigte rückläufige Punktwerte der Gesamtauswertung von V1 zu V3 und erreicht hier eine statistische Signifikanz. Diese Tendenz zeichnet sich in der Kontrollgruppe nicht ab. Ein Benefit für die Probanden in der Interventionsgruppe liegt vor. Es zeigte sich ein unterschiedlich ausgeprägter Verlauf der belastenden Krankheitsfaktoren beider Probandengruppen. Rückt man nun den Fokus auf die Subkategorien des Wound-QoL, so subsummieren sich die drei Qualitäten: körperlicher und geistiger Zustand sowie Belastung im Alltag. Einzeln betrachtet zeigt sich die Abnahme der Punktwerte, also der Zuwachs an Lebensqualität zwischen V1 und V3 in jeder

Kategorie der Interventionsgruppe. Explizit bedeutet dies in der Kategorie „Körper“ Veränderungen der Schmerzerlebnisse sowie des Geruchs und des Exsudats an der Wunde. Diese Varianz der Komponente „Körper“ zwischen V1 und V3 liegt in der Kontrollgruppe nicht vor. Auch die Auswertung von „Psyche“ und „Alltag“ fällt zugunsten der Interventionsgruppe aus. Bereits in der Auswertung V1 zu V2 erreicht das Item „Psyche“ knapp Signifikanzniveau. Schon nach dem ersten Priming, also dem intensiven Beeinflussen des Patienten durch das Erläutern der Vorteile der angewandten Therapie, scheint folglich eine Wirksamkeit durch die Placebo-Reaktion induzierbar zu sein. Die Punktwerte von Niedergeschlagenheit, Frust, Sorgen und Angst der Patienten als Bestandteile der Subkategorie „Psyche“ fallen in der Interventionsgruppe ab. Die Items 11-16 des Wound-QoL befassen sich explizit mit Belastungssituationen der Patienten im Alltag. In der Interventionsgruppe deuten die Ergebnisse ebenfalls auf einen Vorteil der Induktion einer Erwartungshaltung hin. Die Kontrollgruppe zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen V1 und V3.

4.3 Weitere Fragebögen

Betrachtet man alle Ergebnisse der verschiedenen Fragebögen (Wound-QoL, Schmerztagebuch, HADS-D, PCS und ASTS) in Zusammenschau mit den Wundgrößenverläufen, so zeigt sich bei Abnahme der Wundgröße in beiden Versuchsgruppen ein Trend der Verbesserung bezüglich der Lebensqualität, ermittelt durch den Wound-QoL in der Interventionsgruppe. Aufgrund des Nichterreichens des Signifikanzniveaus der weiteren Fragebögen, bleibt eine Bestätigung der Wound-QoL-Ergebnisse der Interventionsgruppe aus. Dies könnte damit zusammenhängen, dass lediglich der Wound-QoL spezifisch auf Wunderkrankungen testet. Wägt man das chronische Bestehen der Wunde samt belastender Faktoren gegenüber der Dauer des Studienintervalls ab, zeigt sich die Beobachtungszeit der vorliegenden Studie als sehr kurz bemessen. Adaptation an bestimmte Leidenszustände, erlernte Hilflosigkeit sowie der interindividuelle Umgang mit der Erkrankung sind durch die geringe Fallzahl in unserer Pilotstudie sehr breit gefächert und somit schwer

auswertbar. In diesem Zusammenhang bleibt offen, ob bei allen Probanden eine Tendenz zur Depressionsneigung vorliegt und inwieweit das chronische Bestehen der Erkrankung und die konsekutive Gewöhnung an einen Leidenszustand die ausbleibenden Signifikanzen des HADS-D erklärt. Im Hinblick auf die Linderung einer bestehenden Depression, wie sie durch den HADS-D oder die ASTS erhoben wird, könnte eine längere Nachbeobachtungszeit erwogen werden.

Nicht jeder Patient erfährt durch die Grunderkrankung eine derartige Belastung, dass sich Angstzustände oder gar Depressionen entwickeln. Gleiches gilt für das Schmerztagebuch sowie die PC-Scale. Mit Hilfe der gebildeten Skala der PCS kann der Untersucher erfassen, inwiefern eine Schmerzsymptomatik vorliegt und ob der Patient zur Chronifizierung seiner Beschwerden neigt. Besteht bereits ein chronischer Schmerz, ist eine Tendenzprüfung ungeeignet. Im Kontext des Studienvorhabens ist weiterhin wichtig hervorzuheben, dass zum einen nicht jeder Patient schmerzgeplagt war und zum anderen Schmerzen paroxysmal auftreten können. Allgemeingültige Aussagen lassen sich entsprechend nur bedingt ableiten; die PC-Scale kann dann keine Anwendung finden. Gerade bei multimorbiden, chronisch kranken Patienten ist die Dokumentation, aber auch die allgemeine Schmerzwahrnehmung schwierig zu verifizieren (Scherer et al., 2017). Dies schlägt sich auf die Vollständigkeit und Aussagekraft der genutzten Fragebögen nieder. Sölle et al. benennen die analgetische Komponente als eine häufige Beobachtung von Placebo-Anwendungen (Sölle et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde ein Schmerzprofil der Probanden über den Verlauf von 12 Wochen erstellt, anhand dessen Veränderungen abgeleitet werden sollten. Die Substitution des Placebo-Präparates zeigt in der Interventionsgruppe keine signifikante Wirksamkeit auf erlebten Schmerz. Auch die Kontrollgruppe weist keine signifikanten Änderungen auf. In diesem Kontext muss darauf hingewiesen sein, dass die Erfassung der Schmerzen durch weitere Störgrößen beeinflusst werden kann. Während die restlichen Fragebögen stets regelmäßig und in Gänze ausgefüllt wurden, wiesen die Schmerztagebücher teils deutliche Lücken hinsichtlich der Vollständigkeit auf. In der Auswertung bedingte dies, dass jeweils nur die ersten sieben Tage

nach stattgehabter Visite auswertbar waren und daraus ein Mittelwert gebildet werden konnte. Dieser wurde anschließend im Verlauf beurteilt. Eine weitere Störgröße stellte die eingenommene Schmerzmedikation der Patienten dar. Auch wenn stets um die regelmäßige Dokumentation jeglicher Maßnahmen gebeten wurde, zeigte sich in den Patientengesprächen ein deutliches Abweichen der Realität zu der dokumentierten Medikamenteneinnahme. Patienten mit Schmerzen sind leitliniengerecht mit Schmerzmitteln entsprechend dem WHO-Stufenschema zu therapieren. Patienten gänzlich ohne Schmerzereignisse bedingen jedoch, wie eingangs erwähnt, den Wegfall dieser Symptomkomponente für die Studiendokumentation.

4.4 Vergleich zu der bisherigen Studienlage

Wissenschaftliche Arbeiten der vergangenen Jahre mit „echt“ erkrankten Patienten legen bereits einen Schwerpunkt auf die Wirksamkeit psychologischer Faktoren als Einfluss auf Heilungsprozesse. So zeigt sich ein durch Placebo-Reaktionen geprägter Heilungsprozess bei Patienten mit Psoriasis vulgaris. Durch klassische Konditionierung als Komponente der Placebo-Reaktion konnte die Wirksamkeit einer subtherapeutischen Kortisonbehandlung aufrechterhalten werden. Die Gewöhnung an bekannte Abläufe und damit verbundenen Benefit vermittelt demnach einen therapeutischen Effekt - also eine Placebo-Reaktion (Ader et al., 2010).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie zu der Evaluation der Effekte eines Placebos nach vorheriger Konditionierung der Patienten, die allergische Symptome, verursacht durch Hausstaubmilben, zeigten. Nach Primärexposition erhielten die Patienten unter beiden Versuchsbedingungen ein Antihistaminikum. Darunter zeigte sich eine subjektiv gelinderte Beschwerdesymptomatik, wie Rhinitis und Hautreaktionen (Erythem und Juckreiz) sowie Abnahme der Zellaktivität der basophilen Granulozyten. Nach erneuter Exposition zeigte die konditionierte Interventionsgruppe nach Einnahme eines Placebos eine vergleichbare Abnahme der klinischen Symptome sowie der basophilen Aktivität, die den Ergebnissen der

medikamentös, mit Antihistaminika behandelten Kontrollgruppe entsprach (Goebel et al., 2008). Es ist also möglich, nicht nur die Wahrnehmung von Symptomen durch Einflussnahme auf die Psyche des Patienten abzuschwächen, sondern modulatorische, das Immunsystem betreffende Prozesse zu induzieren. Im Direktvergleich der genannten Studien zu unserer Studie scheint erneut der Leidensdruck ein wichtiger Schlüssel für die Placebo-Wirksamkeit zu sein (Goebel et al., 2008). Deutlich wird dieser Schluss an den Aussagen der International Society of Dermatology aus dem Jahre 2011. Hier heißt es: *„Viele dermatologische Erkrankungen haben einen psychosomatischen oder Verhaltensaspekt. Haut und Gehirn interagieren ständig durch psychoneuroimmunoendokrine Mechanismen und durch Verhaltensweisen, die die Entstehung oder Ausweitung von Hautstörungen stark beeinflussen können. Es ist wichtig, diese Wechselwirkungen zwischen Körper und Geist in Betracht zu ziehen, wenn Behandlungen für bestimmte Hauterkrankungen bei einzelnen Patienten geplant werden“* (Shenefelt, 2011). Das Bewusstsein für weitreichendere Therapieregime abseits der reinen Medikamentenapplikation und Einbeziehen derer ist Bestandteil einer erweiterten, ganzheitlichen Behandlung. Der Therapieerfolg hängt hier von funktionierender Kommunikation ab, ob durch gezielte Informationsgabe oder entsprechender kognitiver Einflussnahme auf den erkrankten Patienten (Büchel et al., 2011). Zudem wird darauf hingewiesen: *„Geistesbeeinflussende therapeutische Optionen, die die Behandlung von Hautstörungen verbessern können, umfassen Standard-Psychopharmaka, (…), Placebo-Effekt, Suggestion, kognitive Verhaltensmethoden, (…). Wenn einzelne Maßnahmen nicht zu den gewünschten Ergebnissen führen, können Kombinationen von Arzneimitteln oder die Zugabe nichtmedikamentöser Therapien erfolgreicher sein“* (Shenefelt, 2011).

Eine fehlende Wirksamkeit einer Behandlung bedeutet nicht zwingend ein Therapieversagen, sondern sollte einen Richtungswechsel, beziehungsweise ein Umdenken hinsichtlich noch nicht ausgereizter Optionen bedingen. Dabei sollte es nicht um den Ersatz altbewährter Therapien gehen, sondern, wie in vorliegender Studie, um die unterstützende Wirkung weiterer Maßnahmen, zum Beispiel einer Placebo-Reaktion. Dies lässt sich in Hinblick auf die von

uns objektivierte gesteigerte Lebensqualität der Interventionsgruppe unterstreichen, da die Erhaltungstherapie durch Nutzen der bereits etablierten Wundauflage als vorherige Basistherapie mittels Suggestion aufgewertet scheint.

4.5 Erwartungshaltung und klassische Konditionierung

Neben der Induktion von unbewussten immunmodulatorischen, endokrinen Prozessen, sorgt auch die Kognition dafür, dass es zu einer Anpassung bewusster Prozesse wie Schmerzwahrnehmung oder motorischer Leistung kommt (Benedetti et al., 2003). Der Ansatz der vorliegenden Studie zielt jedoch nicht auf einen konditionierten Behandlungserfolg ab. Aufgrund des chronischen, therapierefraktären Bestehens der Wunden der Patienten ersetzt die Placebo-Reaktion hier keine vorher heilende - also konditionierte - Behandlung, sondern dient als Ergänzung. Daher ist die Komponente der klassischen Konditionierung zwar ein Teil des Wirkmechanismus der Placebo-Reaktion, der direkte Studienerfolg knüpft sich jedoch eher an die Induktion der Erwartungshaltung. Ab der ersten Patientenbegegnung erfolgte bei der Hälfte der Probanden die Induktion der Erwartungshaltung ein wirksames Präparat zu erhalten. Hier zeigt sich die Vielschichtigkeit der Placebo-Reaktion. Sie bedingt also Therapiewirksamkeit konditionieren zu können und wird des Weiteren durch die Erwartungshaltung induziert. Hier rückt jedoch die Frage in den Vordergrund, ab welchem Punkt die Modulation durch Erwartungshaltung als zusätzlicher Faktor einsetzt. Eine dazu durchgeführte Studie zu der Immunsuppression mittels Placebo-Applikation aus dem Jahre 2012 ergab, dass eine mehrfach wiederholte Konditionierung dem einmaligen Stimulus überlegen zu sein scheint. Die alleinige Erwartungshaltung reichte nicht aus um immunsuppressive Reaktionen, hier, die Verringerung der Interleukin-2-Produktion durch Anti-CD3 stimulierte mononukleäre Zellen des peripheren Blutes, auszulösen (Albring et al., 2012). Gerade diese induzierte Erwartungshaltung scheint jedoch ein Schlüssel für die unterschiedliche Wahrnehmung der Lebensqualität unserer Studienteilnehmer zu sein.

Zudem lässt sich der Vergleich zu den Ergebnissen einer aus drei Versuchsarmen bestehenden Studie von Moseley et al. aus dem Jahre 2002 ziehen. Es wurde der klinische Nutzen einer Kniearthroskopie bei Arthrose im Vergleich zu einer reinen Gelenkspülung sowie einer Placebo-Operation evaluiert. Somit sollte ein etabliertes Heilverfahren auf Wirksamkeit gegenüber zweier Vergleichsgruppen überprüft werden. Es ergab sich über eine Beobachtungsphase von 24 Monaten eine Abnahme von Schmerz und Zunahme der Funktionalität des Kniegelenks in allen drei Versuchsgruppen. Die Ergebnisse wurden mittels Fragebögen verifiziert. Hierbei ergab sich kein eindeutig nachzuweisender Mehrwert der beiden anderen Verfahren im Vergleich zu der Placebo-Operation, in der die Patienten lediglich kleine Hautinzisionen am Kniegelenk erhielten, das Gelenk jedoch unberührt blieb. Das bereits erwähnte, etablierte Verfahren zur Linderung klinischer Symptome der Arthrose zeigt sich gut vergleichbar zu der Placebo-Behandlung. Der Patient erfuhr also durch Kognition und vorgetäuschte Behandlung eine Verbesserung der klinischen Symptomatik. Die reine, induzierte Erwartung eines Therapieerfolgs sowie die Suggestion operiert worden zu sein, kann die Symptome lindern und eine veränderte Erkrankungswahrnehmung bedingen (Mosley et al., 2002).

4.6 Nocebo-Effekt auch ohne Placebo-Wirksamkeit

Inwieweit die menschliche Psyche Einfluss auf den Verlauf und explizit auf einzelne Symptome dermatologischer Erkrankungen nimmt, beschreiben Sölle et al. in einer Übersichtsarbeit. Neben der analgetischen Wirksamkeit der gezielten Placebo-Reaktion, thematisieren sie diese im Kontext der Juckreiztherapie. Die Übersichtsarbeit zu Erkenntnissen der Placebo-Forschung wirft abermals das Licht auf die Kombination aus etablierter Praxis und ergänzender Substitution mittels Placebo-Reaktion. Die kontrollierte Zuhilfenahme der Mechanismen Instruktion, Konditionierung, Induktion einer Erwartungshaltung und soziales Lernen, stärken die Selbstwirksamkeit einer Therapie, obgleich diese einen Wirkstoff enthält oder nicht. Positive Assoziation wirkt sich dann meist positiv, negative Assoziation jedoch meist

negativ aus. Es gilt also bestehende Konzepte zu ergänzen und aufzuwerten (Sölle et al., 2016). Im Kontext der chronischen Wundheilungsstörung am Beispiel des UCV wird dies anhand der signifikanten Wundgrößenabnahme und in Erweiterung durch den Unterschied der Lebensqualität der Interventionsgruppe zu Beginn und Ende der Studie unterstrichen. Die Auswertung der Befragung zu Lebensqualität und Stimmungslage der Patienten der vorliegenden Studie beschreibt somit einerseits eine Wirksamkeit der Placebo-Reaktion, hebt andererseits den Stellenwert einer Vermeidung von Nocebo-Effekten hervor. Richtet sich, neben der reinen Applikation eines Placebo-Präparates der Fokus der Behandlung gezielt auf die Arzt-Patienten-Interaktion, kann dies die Therapie unterstützen und vereinfachen. Zu diesen Erkenntnissen kommt bereits Spech in der Ausarbeitung zu dem Thema Lebensqualität bei Patienten mit chronisch venösen und arteriellen Ulcera cruris: „*Bei günstigem Heilungsverlauf verbesserte sich insgesamt auch die Lebensqualität der Ulcuskranken (…) Insgesamt ist eine größere Beachtung der Lebensqualität des Ulcus cruris-Patienten auch im klinischen Alltag wünschenswert. Damit kann die Kommunikation zwischen Arzt und Patient verbessert und letztendlich die Versorgungsqualität der Patienten optimiert werden*“ (Spech, 2013).

Negativstimmungen sind sicher als eine weit verbreitete Begleiterscheinung der Grunderkrankung chronischer Wunden zu sehen (Panfil et al., 2013). Es kann jedoch auch durch subtile Reize, sei es in der Arzt-Patienten-Kommunikation, im Setting oder im Umfeld der Behandlung zu negativen Effekten im Kontext der Therapie kommen, die als Nocebo-Effekt klassifiziert werden. Im Versuchsaufbau der vorliegenden Studie wurde durch die Komponente des intensiven „Priming“ der Interventionsgruppe sowie die Reduktion von Störfaktoren darauf geachtet, Nocebo-Effekte zu vermeiden. Dies gelingt im klinischen Alltag jedoch nicht immer.

4.7 Limitationen

Allgemeingültige Aussagen zu aktuellen Forschungsgrundlagen und der bestehenden Evidenz abzuleiten, tritt hinter den Anspruch der Machbarkeit dieser Pilotstudie. Um angemessene Übereinstimmung der Stichprobengröße zu schaffen, endete die Rekrutierung mit dem Erreichen einer Gesamtpopulation von n=20 Probanden. Diese Probandenzahl dient einer Machbarkeitsanalyse des Studienvorhabens und zielte lediglich auf erste Ergebnisse ab, aus denen weitere Forschungsprojekte resultieren sollen. Bei geringer Fallzahl wird eine entsprechend höhere Effektgröße benötigt, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, ein statistisch signifikantes Ergebnis in den weiteren Dimensionen zu erreichen. Der statistische Signifikanznachweis kann dadurch verfehlt werden, dass der Stichprobenumfang zu knapp berechnet wird oder die Drop-out-Rate zu hoch ist.

Ein weiteres Indiz für die Erwartbarkeit der präsentierten Wundgrößenabnahmen in beiden Versuchsarmen bringt der Studienaufbau mit sich. Zum Wohle der Patienten ist bei zu erwartender Progression des UCV die Hinzunahme einer dritten Versuchsgruppe komplett ohne Behandlung aus ethischen Gründen nicht möglich. Beiden Versuchsbedingungen kommt eine Therapie, ob mit oder ohne Wirkstoff zu Gute. Eine Baseline, also der Vergleich gegen null liegt in der UCV Studie demnach nicht vor.

4.8 Perspektive

Die vorliegenden Resultate sollten die Grundlage für weiterführende Studien im Bereich von Placebo-indizierten Effekten in der Wundheilung ermöglichen. Ziel kann dabei eine Erweiterung der Datengrundlage im Sinne einer größeren Fallzahl und/oder eine Erweiterung der Indikation sein. Wünschenswert wäre in Hinblick auf die Wundverkleinerung bzw. Abheilung auch ein längerer Beobachtungszeitraum. Generell sollte eine genaue Fokussierung auf die Erwartungen des Patienten genutzt werden, um ein möglich individuelles Therapiekonzept zu entwickeln. Entsprechend kann versucht werden,

Placebo-Effekte zu induzieren. Weiterhin sollte gleichsam die Vermeidung von Nocebo-Effekten sowie Steigerung der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Letztere kann durch eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation und Spezifizierung durch Fragebögen herausgearbeitet und gezielt durch induzierte Placebo-Reaktion aufgewertet werden.

Zusammenfassung

Es konnten insgesamt 20 Patienten mit chronischem Ulcus cruris venosum (UCV) unterteilt in zwei Kohorten à 10 Patienten im Rahmen dieser Pilotstudie untersucht werden. In beiden Gruppen erfolgte eine identische Wundtherapie mit einem amorphen Hydrogel. Bei der Interventionsgruppe wurde zusätzlich durch gezielte Richtungsweisung des Denkens (Priming) eine überlegene Wirksamkeit des verwendeten, als Scheinpräparat verschleierten Hydrogels vermittelt. Es fanden drei Visiten innerhalb der Studienzeit von insgesamt 12 Wochen statt.

Die demographischen Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In beiden Versuchsbedingungen kam es zu einer nicht-signifikant unterschiedlichen Wundverkleinerung. In der Interventionsgruppe verbesserte sich allerdings signifikant die durch den Wound-QoL erfasste wundspezifische Lebensqualität. Die weiteren Fragebögen (ASTS, PCS, HADS) sowie die Auswertung der geführten Schmerztagebücher konnten noch keinen signifikanten Vorteil für eine der Gruppen herausstellen.

Die Ergebnisse unserer Pilotstudie zeigen somit, dass durch das gezielte Induzieren einer Erwartungshaltung, das sogenannte Priming, eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit UCV erzielt werden kann. Die reine Wundgrößenreduktion ist hierbei zwar ein Bestandteil, aber keine obligate Bedingung für diese Besserung der Lebensqualität.

Zusammenfassend konnte somit erstmalig für Patienten mit UCV gezeigt werden, dass insbesondere die für Patienten enorm wichtige Lebensqualität durch den gezielten Einsatz einer Placebo-Reaktion verbessert werden kann. Diese neuen Erkenntnisse sollten sowohl für weiterführende Studien als auch jetzt schon für den klinischen Alltag genutzt werden.

Anhang

Literaturverzeichnis

1. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, Kimball AB, Fiorentino D (2010): Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. Psychosom Med 72: 192-197.
2. Albring A, Wendt L, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M (2002): Placebo effects on the immune response in humans: the role of learning and expectation. PLoS One 7(11): e49477.
3. Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K (2014): Use of the Wound-QoL instrument in routine practice: Feasibiliy, validity and development of an implementation tool. Wound Med 5: 4-8.
4. Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus ES, Diener H, Neubert T, Blome C (2017): Validity and feasibility of the wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. Wound Repair Regen 25(5): 852-857.
5. Baethge C (2013): Die dunkle Seite der menschlichen Einbildungskraft. Dtsch Arztebl Int 41: 1904-1905.
6. Balint, M. (2001): Der Arzt, sein Patient und die Krankheit. Klett-Cotta Verlag, 10. Auflage.
7. Bartsch T (2015): Veränderung der Kognition im Alter. Störungen der Gedächtnisfunktion. Essentials, Springer-Verlag, pp. 27.
8. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I (2003): Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. J Neurosci 23: 4315-4323.
9. Blome C, Baade K, Debus ES, Price P, Augustin M (2014): The 'Wound-QoL': a short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. Wound Repair Regen 22: 504-514.
10. Breidert M, Hofbauer K (2009): Placebo: Missverständnisse und Vorurteile. Dtsch Arztebl Int 106(46): 751-755.
11. Breitkopf, L (1985): Die Hilflosigkeitsskala. Diagnostica 31: 221-233.

12. Bullinger M, Heinisch M, Ludwig M, Geier S (1990): Skalen zur Erfassung des Wohlbefindens: Psychometrische Analysen zum „Profile of mood states“ (POMS) und zum „Psychological general wellbeing index“ (PGWB). Z Differentielle Diagnostische Psychologie 11: 53-61.
13. Büchel C, Jütte R, Kiefaber U (2011): Placebo in der Medizin. Bundesärztekammer, Deutscher Ärzteverlag.
14. Carvalho C, Caetano J, Cunha L, Rebouta P, Kaptschuk TJ, Kirsch I (2016): Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. Pain 158(6): 2766-2772.
15. Chae Y, Lee Y, Enck P (2018): How placebo needles differ from placebo pills? Front Psychiatry 9(243): 1-7.
16. Dissemond J (2012): Ulcus cruris: Genese, Diagnostik und Therapie. UNI-MED Science Verlag, 4. Auflage.
17. Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, Schumann H, Stücker M (2014): Moderne Wundtherapie - praktische Aspekte der lokalen, nicht-interventionellen Behandlung chronischer Wunden. J Dtsch Dermatol Ges 12: 541-554.
18. Dissemond J, Assenheimer B, Bültemann A (2016): Kompressionstherapie bei Patienten mit Ulcus cruris venosum. J Dtsch Dermatol Ges 14(11): 1073-1089.
19. Dissemond J, Protz K, Kröger K (2016): Pathophysiologie des Ulcus cruris venosum. In: Kompressionstherapie: Ein Überblick für die Praxis. Springer-Verlag, pp. 7-10.
20. Dissemond J, Assenheimer B (2017): M.O.I.S.T. – ein Konzept für die Lokaltherapie chronischer Wunden. J Dtsch Dermatol Ges 15(4): 443-445.
21. Dissemond J, Bültemann A, Gerber V (2017): Weitere Definitionen und Schreibweisen der ICW. Hautarzt 68(5): 415-417.
22. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W (2013): The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nat Rev Drug Discov 12: 191-204.
23. Ehresmann U, Gallenkemper G, Hermanns J (2008): Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum, DGP. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009: 2-21.

24. Evers A, Colloca L (2018): Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus. Psychoter Psychosom 87(4): 204-210.
25. Goebel M, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR (2008): Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. Psychother Psychosom 77: 227-234.
26. Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995): HADS-D - Hospital anxiety and depression scale - Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Hogrefe-Verlag, 4. Auflage.
27. Heyer K, Augustin M, Protz K (2013): Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. Dermatology 226(2): 172-84.
28. Kaptchuk TJ (1998): Intentionalignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. Bull Hist Med 72: 389-433.
29. Kaptchuk TJ (1998): Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. Lancet 351: 1722-1725.
30. Kienle GS, Kiene H (1997): The powerful placebo effect: fact or fiction? J Clin Epidemiol 50: 1311-1318.
31. Kröger K, Storck M, Kujath P, Rabe E, Dissemond J (2017): Rezidivprophylaxe des Ulcus cruris venosum. Zentralbl Chir 142(03): 306-311.
32. Kusch M, Labouvie H, Hein-Nau B (2013): Klinische Psychoonkologie. Springer-Verlag, pp. 33-46.
33. Mader H, Riedel B (2018): Allgemeinmedizin und Praxis. Springer-Verlag, pp. 218-219.
34. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M (2002): Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. J Am Acad Dermatol 46: 381-386.
35. Meyer K, Sprott H, Mannion A (2008): Cross-cultural adaption, reliability and validity of the german version of the pain catastrophizing scale. J Psychosom 64: 469-478.
36. Mosley J, O'Malley K, Petersen, N (2002): A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 347: 81-88.

37. Panfil E, Schröder G (2015): Pflege von Menschen mit chronischen Wunden. Hans Huber Verlag, 3. Auflage, pp.145-147.
38. Pannier-Fischer F, Rabe E (2003): Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. Hautarzt 54: 1037-1044.
39. Porter JM, Moneta GL (1995): Reporting standards in venous disease: an update. International consensus committee on chronic venous disease. J Vasc Surg 21: 635-645.
40. Rabe E, Pannier-Fischer F (2003): Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. Phlebologie 32: 1-14.
41. Rabe E, Bauersachs M, Pannier F (2009): Venenerkrankungen der Beine. Robert-Koch-Institut, Themenheft 44: 1-39
42. Scherer M, Wagner H, Lühmann D (2017): Multimorbidität. DEGAM-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-047.
43. Schmedt CG (2017): Chirurgische Therapie der primären Varikosis – offene und endovenöse Therapieoptionen. www.bdc.de/chirurgische-therapie-der-primaeren-varikosis-offene-und-endovenoese-therapieoptionen 27.07.2019.
44. Schröder C (2015): Erfahrungen mit Placebo/Nocebo, unspezifischen Therapien und komplementären Verfahren in Apotheken. Dissertation: 16-19/ 52-57
45. Sölle A, Worm M, Flor H, Klinger R (2016): Placeboreaktion - Mechanismen und klinische Anwendungen. J Schmerz: 5.
46. Sommer R, Augustin M, Hampel-Kalthoff C (2017): The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable. Wound Repair Regen 25(4): 730-732.
47. Spech E (2003): Lebensqualität bei Patienten mit chronisch venösen und arteriellen Ulcera cruris. Dissertation: 69-78.
48. Siegmund-Schultze N (2008): Schein-OP: der Placebo-Effekt täuscht auch Chirurgen. Ärztezeitung online: ww.aerztezeitung.de/medizin/fachbereiche /chirurgie/article/517816/schein-op-placebo-effekt-taeuscht-chirurgen.html 27.07.2019.

49. Siegrist J (1990): Grundannahmen und gegenwärtige Entwicklungsperspektiven einer gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsforschung. In: Schölmerich P, Thews G (Hrsg.): Lebensqualität als Bewertungskriterium in der Medizin. Gustav Fischer Verlag: 59-66.
50. Stangl W (2018): Stichwort: 'Priming'. Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik. www.lexikon.stangl.eu/1378/priming/ 19.07.2019.
51. Stangl W (2019): Stichwort: erlernte Hilflosigkeit. Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik. www.lexikon.stangl.eu/1293/erlernte-hilflosigkeit/ 10.08.2019.
52. Shenefelt PD (2011): Psychodermatological disorders: recognition and treatment. Int J Dermatol 50: 1309-1322.
53. Vits S, Dissemond J, Schadendorf D, Kriegler L, Körber A, Schedlowski M, Cesko E (2015): Expectation-induced placebo responses fail to accelerate wound healing in healthy volunteers: results from a prospective controlled experimental trial. Int Wound J 12: 664-668.
54. Walburn J, Vedhara K, Hankins M, Rixon L, Weinman J (2009): Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res 67: 253-271.
55. Weimer K, Gulewitsch M, Schlarb A, Schwille-Kiuntke J, Klosterhalfen S, Enck P (2013): Placebo effects in children: a review. Pediatr Res 74 (1): 96-102.
56. Widmer LK (1978): Venenkrankheiten, Häufigkeit und sozialmedizinische Bedeutung. Beobachtungen bei 4529 gesunden Personen. Basel-Studie. Huber Verlag.
57. Widmer LK, Brandenberg E, Schmitt HE (1985): Zum Schicksal des Patienten mit tiefer Venenthrombose. Dtsch Med Wochenschr 110(25): 993-997.
58. Wilson B, Cleary P (1995): Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA 273(1): 59-65.

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-Brachial-Index
ASTS	Aktuelle Stimmungsskala
CEAP	Clinical-condition/Etiology/Anatomic location/Pathophysiology
CVI	Chronische venöse Insuffizienz
DPPG	Digitale Photoplethysmographie
HADS-D	deutsche Version des Hospital Anxiety and Depression Scale
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Pain Catastrophizing Scale
UC	Ulcus cruris
UCA	Ulcus cruris arteriosum
UCM	Ulcus cruris mixtum
UCV	Ulcus cruris venosum
TVT	Tiefe Venenthrombose
WHO	World Health Organisation
Wound-QoL	Wound Quality of Life

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Placebo-/Nocebo-Effekt („Placebo in der Medizin“ Bundesärztekammer 2011)

Abb. 2: Verknüpfung klinischer Variablen (Wilson & Cleary, 1995)

Abb. 3: Amorphes Hydrogel Suprasorb® G der Firma Lohmann & Rauscher

Abb. 4: SilhoutteStar® Kamera, Fa. Aranz Medical

Abb. 5: SilhoutteStar® Kamera, Foto: M. Moelleken

Abb. 6: Klinischer Einsatz, Foto: M. Moelleken / Fa. Aranz Medical

Abb. 7: Positionierung zur exaten Ausmessung, Foto: Fa. Aranz Medical

Abb. 8: Darstellung der Messergebnisse, Foto: Fa. Aranz Medical

Abb. 9: Geschlechterspezifische Altersverteilung in Jahren

Abb. 10: Wundgrößenverteilung Interventionsgruppe V1 im Vgl. zu V3

Abb. 11: Wundgrößenverteilung Kontrollgruppe V1 im Vgl. zu V3

Abb. 12/13: Wound-QoL gesamt IG/KG V1 im Vgl. zu V2, V3

Abb. 14/15: Wound-QoL Psyche IG/KG V1 im Vgl. zu V2, V3

Abb. 16/17: Wound-QoL Alltag IG/KG V1 im Vgl. zu V2, V3

Abb. 18/19: Wound-QoL Körper IG/KG V1 im Vgl. zu V2, V3

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der CVI nach Widmer (Dissemond et al., 2016)

Tab. 2: Wundgrößenänderung Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Tab. 3: Direktvergleich Wundgröße IG/KG zu V1 & V3 nach Mann-Whitney-U

Tab. 4: Wound-QoL-Änderungen der IG/KG nach Wilcoxon

Tab. 5: Direktvergleich Wound-QoL IG/KG zu V1 & V3 nach Mann-Whitney-U

Tab. 6: PCS-GE Änderungen Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Tab. 7: Direktvergleich PCS-GE IG/KG zu V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U

Tab. 8: ASTS Änderungen der Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Tab. 9: Direktvergleich ASTS IG/KG zu V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U-Test

Tab. 10: HADS-D Änderungen Kontroll-/Interventionsgruppe nach Wilcoxon

Tab. 11: Direktvergleich HADS-D IG/KG zu V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney-U

Tab. 12: Schmerztagebuch-Änderungen IG/KG nach Wilcoxon

Tab. 13: Direktvergleich Schmerz-T. IG/KG zu V1 / V2 / V3 nach Mann-Whitney

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Joachim Dissemond, Herrn Prof. Manfred Schedlowski, Herrn Prof. Sven Benson und Frau Dr. Finja Reinboldt-Jockenhöfer, die mich über die komplette Zeit der Durchführung und Auswertung dieser Studie betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich bei dem Team der Wundambulanz der Hautklinik UK Essen für die stets nette und freundliche Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt allen Probanden dieser Studie, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Kommilitonen und Freunden bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft auch in unwegsamen Zeiten zur Seite standen. Besonderer Dank gilt Maurice Moelleken für die gute Studienkooperation und Bereitstellung des genutzten Bildmaterials.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken: euch widme ich diese Arbeit. Habt ihr gut hingekriegt.

Christopher Knust

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.