

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

**Einfluss der Applikationsform auf Übertragungseffekte zwischen medizinischen
Behandlungen: eine experimentelle Studie an gesunden Versuchsteilnehmenden**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Johanna Edith Bock
aus Herdecke
2019

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/72904

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20201119-094143-5



Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 Lizenz (CC BY 4.0) genutzt werden.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. U. Bingel
2. Gutachter: Herr Priv.- Doz. Dr. med. R. Giebler

Tag der mündlichen Prüfung: 8. September 2020

PUBLIKATIONEN

Zunhammer, M., Ploner, M., Engelbrecht, C., Bock, J., Kessner, S., Bingel, U. (2017): The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. *Science Translation Medicine* 9, eaal2999.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	5
1.1 Carry-Over Effekt	5
1.2 Lernen und Konditionierung	6
1.3 Erwartungen	7
1.4 Studienziel	8
2. Material und Methoden	10
2.1 Studiendesign	10
2.2 Versuchsteilnehmende	11
2.3 Versuchsaufbau	12
2.3.1 Kalibrierung	13
2.3.2 Konditionierung	13
2.3.3 Analgetische Wirksamkeit	14
2.3.4 Erwartungen	14
2.4 VAS-Rating	15
2.5 Hitzeschmerzreize und Hitzeschmerzschwelle	15
2.6 Analgetische Behandlung	16
2.6.1 Pflaster	16
2.6.2 Tablette	16
2.7 Datenanalyse	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Schmerz-Rating	17
3.2 Analgetische Wirksamkeit	19
3.3 Temperaturen	22
3.4 Erwartungen	23
4. Diskussion	25
5. Zusammenfassung	30
6. Literaturverzeichnis	31
7. Abkürzungsverzeichnis	34
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	35
9. Anhang	36
9.1 Datenblatt	36
9.2 Fragebogen Erwartung und Wirksamkeit	37
9.3 Publikation	38
10. Danksagung	39
11. Lebenslauf	40

1. EINLEITUNG

1.1 Carry-Over Effekt

Der Carry-Over Effekt beschreibt die Auswirkungen bzw. Übertragungseffekte aus einer vorangegangenen Behandlung auf eine neue Therapie. Dies ist insbesondere für eine erfolgreiche Therapie chronisch kranker Patienten und Patientinnen von großer Bedeutung, da diese häufig eine lange Krankengeschichte, geprägt von frustrierenden Therapieversuchen, mitbringen. Gerade bei diesen Patienten und Patientinnen zeigt sich, wie Therapieerfahrungen aus vorherigen Behandlungen ungewollt auf jede weitere Behandlung übertragen werden und damit deren Erfolg bzw. Misserfolg beeinflussen können (Finniss et al. 2010, Doering et al. 2012). Patienten und Patientinnen mit vorangegangenen fehlgeschlagenen Therapieversuchen zeigen ein geringeres Ansprechen auf eine neue Behandlung im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne Vorbehandlungen (Batterman & Lower 1968, Hunter et al. 2015). In klinischen Versuchen konnte gezeigt werden, dass sich negative Vorerfahrungen im Rahmen einer unwirksamen Therapie auf wirksame Therapien übertragen lassen (Batterman & Lower 1968, André-Obadia et al. 2011, Suchman & Ader 1992). Des Weiteren zeigten Beobachtungen, dass sich der Einfluss von Vorerfahrungen über die Zeit und therapeutische Ansätze übertragen lässt (Kessner et al. 2014). Negative Vorerfahrungen verringern den analgetischen Effekt einer neuen Therapie auf Verhaltens- und neurobiologischer Ebene.

Prospektiv ist von Wichtigkeit den Carry-Over Effekt nicht nur zu kennen, sondern auch eine Möglichkeit zu finden, die Auswirkungen negativer Vorerfahrungen zu durchbrechen und das Scheitern weiterer Therapieversuche zu unterbinden. Des Weiteren betont die Entdeckung des Carry-Over Effekts die tragende Rolle positiver Erfahrungen für jeden neuen Therapieansatz und die potenzierte Wirkung neuer Heilversuche.

Bis dato ist der Carry-Over Effekt noch wenig erforscht. Als einer der Ersten konnte Kessner (Kessner 2013) diesen in einem Hitzeschmerzmodell zeigen. Er ließ Versuchsteilnehmende in einer ersten analgetischen Behandlung in Form eines Pflasters entweder positive oder negative Vorerfahrungen erleben. Er konnte darstellen, dass der schmerzlindernde Effekt eines neuen Medikaments bei Versuchsteilnehmenden mit positiven Vorerfahrungen signifikant höher lag als derselbe Effekt bei Versuchsteilnehmenden, die zuvor negative Vorerfahrungen gesammelt hatten. Kessner zeigte so, dass sich positive, ebenso wie negative Vorerfahrungen auf eine neue Therapie übertragen lassen (Kessner 2013).

Basierend auf diesen Ergebnissen war unsere Überlegung. Vorausgesetzt, dass sich der Carry-Over Effekt darstellen lässt: Ist es möglich, ihn zu modulieren? Lässt er sich, insbesondere in Bezug auf negative Vorerfahrung durchbrechen?

Wichtige Einflussgrößen auf den, Carry-Over Effekt sind der Vorgang des Lernens und Festigen von Erfahrungen sowie Erwartungen. Gerade das deszendierende schmerzmodulierende System, das maßgeblich an der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist, zeigt eine enge Verbindung mit kognitiven Erwartungsprozessen und assoziativen Lernprozessen (Benedetti et al. 2003). Es wird angenommen, dass zumindest zu einem Teil der Carry-Over Effekt durch assoziatives Lernen übermittelt wird (Wager & Atlas 2015).

1.2 Lernen und Konditionierung

Von klein auf sind wir Menschen mit dem Prozess des Lernens vertraut; alle neuen Fähigkeiten, Wissen, Verhaltensmuster werden erlernt. Lernen prägt jede neue Erfahrung. Durch Lernen speichern wir Handlungsvorgänge und Reaktionen ab und greifen in unbekanntem Situationen auf das Erlernte zurück. Lernvorgänge spielen aufgrund früherer Erfahrungen mit einer anderen Therapie für weitere Behandlungen eine große Rolle (Colloca 2006, Kessner 2013).

Ein wichtiger Bestandteil des Lernvorgangs ist die Konditionierung. Konditionierung wird in der Lernpsychologie als Kopplung von Reiz an Reaktion beschrieben. Diese Assoziation wird durch die wiederholte Präsentation von Reiz und darauffolgender Reaktion geprägt und gefestigt.

Die klassische Konditionierung als Form der assoziativen Lernprozesse geht auf Iwan Petrowitsch Pawlow (Pawlow & Anrep 1927) zurück. Er untersuchte, dass beliebige, unkonditionierte Reaktionen durch Lernen, neue, konditionierte Reaktionen hinzugefügt werden können. Durch möglichst hohe Ähnlichkeit der Reize wird die Übertragung des Lerneffekts auf weitere Reize vereinfacht (Shepard 1987).

Ein unkonditionierter Reiz führt zu einer unkonditionierten, zufälligen Reaktion. Durch Konditionierung kann der unkonditionierte Reiz an einen neutralen Reiz gekoppelt werden. So wird der neutrale Reiz zu einem unkonditionierten Reiz und löst eine konditionierte bzw. erlernte Reaktion aus. In der folgenden Tabelle wird die klassische Konditionierung anschaulich dargestellt.

Tabelle Nr. 1 Klassische Konditionierung

Ausgangsposition	neutraler Reiz	→ keine spezifische Reaktion
	unbedingter Reiz	→ unbedingte Reaktion
Konditionierung	neutraler Reiz + unbedingter Reiz	→ unbedingte Reaktion
Tag 3	bedingter Reiz	→ bedingte Reaktion

In unserer Studie ruft das Pflaster mit seinem vermeintlichen Wirkstoff eine Wirkung hervor. Im Prozess der Konditionierung wird nun das Pflaster mit einer schmerzlindernden Wirkung assoziiert, indem es wiederholt mit einem bzw. keinem schmerzreduzierenden Effekt präsentiert wird. Sodass, letztendlich der neutrale Reiz, das Pflaster, selbst eine Reaktion auslöst.

In unserer Studie ist die analgetische Wirkung des Pflasters die Grundlage der Konditionierung. Die Versuchsteilnehmenden sollen den Zusammenhang zwischen dem Medikament und der schmerzlindernden Wirkung erlernen. Dazu werden an den ersten beiden Tagen wiederholt Schmerzreize sowie entweder eine darauffolgende oder ausbleibende analgetische Wirkung präsentiert.

1.3 Erwartungen

Der Mensch hat an alle bevorstehenden Ereignisse bewusste und unbewusste Erwartungen. Diese sind geprägt durch unsere individuellen Erfahrungen. Die Erwartung wird durch die Vorstellung der kommenden Ereignisse geformt. Es bringt jeder Patient Erwartungen, basierend aus vorangegangenen Erfahrungen, an eine neue Therapie mit. Diese Erwartung lässt sich nur schwer bewusst steuern, beeinflusst jedoch den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie.

Erwartungen an eine Therapie beeinflussen deren Wirksamkeit und lassen sich beispielsweise durch verbale Instruktionen beeinflussen (Amanzio & Benedetti 1999).

Es zeigt sich insbesondere eine Hürde in der Therapie chronisch kranker Patienten und Patientinnen, die, bedingt durch die hohe Anzahl unwirksamer oder nebenwirkungsreicher Behandlungen in der Vergangenheit, an eine neue Therapie oft keine oder negative Erwartungen haben. Es besteht die Gefahr, dass diese Patienten und Patientinnen bereits zu Beginn einer neuen Therapie, geprägt durch ihre negativen Erfahrungen, verhindern, dass diese ihre maximal mögliche Wirkung entfalten kann. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass sich Erwartungen aus Erfahrungen entwickeln, welche aber nicht allein vom Erfolg

oder Misserfolg einer Therapie abhängig sind, sondern durch den gesamten Kontext hervorgerufen werden.

Wir haben in unserer Studie die Erwartungen der Versuchsteilnehmenden an die analgetische Behandlung täglich evaluiert und versucht, diese durch positive und negative Vorerfahrungen zu modulieren. So wollten wir zeigen, dass sich die Erwartungen, die durch die zuvor erlernten Vorerfahrungen geprägt sind, unterschiedlich auf die Wirksamkeit der neuen analgetischen Therapie auswirken.

Um das gesamte Potential neuer Therapieansätze ausschöpfen zu können, gilt es im Falle von negativen Erwartungen, diese zu reduzieren. Es ist wichtig, Therapiemisserfolge weitestgehend zu vermeiden, um dem Auftreten und Festigen negativer Erfahrungen und der damit einhergehenden negativen Erwartungshaltung vorzubeugen.

1.4 Studienziel

Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, inwiefern positive oder negative Vorerfahrungen den Erfolg einer neuen analgetischen Therapie beeinflussen. In einem zweiten Schritt wollten wir untersuchen, ob diese erlernten Vorerfahrungen sich durch eine Änderung in der Darreichungsform der analgetischen Medikation beeinflussen lässt.

Hierzu haben wir Versuchsteilnehmende mit Hitzeschmerzreizen und einem analgetisch wirksamen Pflaster positive bzw. negative Vorerfahrungen erleben lassen. Anschließend wurde bei einem Teil der Versuchsteilnehmenden die Darreichungsform der zweiten analgetischen Medikation auf eine Tablette gewechselt, während die anderen Versuchsteilnehmenden das neue Medikament erneut in Form eines Pflasters erhielten. In beiden Gruppen befanden sich Versuchsteilnehmende mit positiven und negativen Vorerfahrungen, sodass wir vier unterschiedliche Gruppen, hinsichtlich der Faktoren Vorerfahrung (positiv/negativ) und Applikationsform (Wechsel/kein Wechsel) untersuchten. Als weiterer Faktor wurden die Erwartungen der Versuchsteilnehmenden an die Behandlung miterhoben.

Wir entwickelten diese Studie unter der Hypothese, dass sich Vorerfahrungen auf eine neue Therapie übertragen lassen und den Ausgang dieser beeinflussen. Weiterhin sind wir der Annahme, dass sich dieser Übertragungseffekt der Vorerfahrungen durch einen Wechsel der Darreichungsform der Medikation steuern lässt. Dass, je unähnlicher sich die Darreichungsform der Medikation ist, desto größer die Wahrscheinlichkeit Vorerfahrungen zu durchbrechen.

Sollte sich unsere Hypothese bestätigen, dass neue analgetische Therapieansätze durch Vorerfahrungen geprägt sind und diese sich, insbesondere im Fall von negativen Vorerfahrungen durch eine Änderung in der Darreichungsform der Medikation verändern und durchbrechen lassen, wäre dies eine große Hoffnung für die Therapie chronisch kranker Patienten. Es ließe sich die Anzahl abgebrochener und frustrierender Behandlungen deutlich minimieren. Des Weiteren würde sich die Wichtigkeit positiver Therapieerfahrungen hervorheben, um die Potenz der eigentlichen Behandlung nicht durch negative Vorerfahrungen zu verringern.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign basiert auf einem experimentellen Modell, welches entwickelt wurde, um den Einfluss einer Behandlungsvorerfahrung auf die Wirksamkeit einer nachfolgenden Behandlung zu untersuchen. In diesem Modell wird an den Versuchstagen 1 und 2 experimentell die positive oder negative Vorerfahrung mit einer analgetischen Behandlung moduliert. Am dritten Versuchstag wird der Einfluss dieser Therapieerfahrung auf die Schmerzlinderung durch eine zweite analgetische Behandlung in einem Hitzeschmerzmodell untersucht (Kessner 2013). Für die dieser Arbeit zugrundeliegende Fragestellung wurde das Modell folgendermaßen weiterentwickelt: An Tag 3 wurde ein weiterer Faktor von uns hinzugefügt, wir variierten die Darreichungsform der Medikation.

Ziel war es zu zeigen, ob und welche Auswirkungen der Faktor „Darreichungsform“ hat und ob sich durch einen Wechsel in der Darreichungsform, der aus Vorerfahrungen erlernte Carry-Over Effekt durchbrechen lässt.

Wir konstruierten ein 2 x 2 faktorielles Design mit den Faktoren Behandlungsvorerfahrung (positiv/negativ) und dem Faktor Applikationsform der zweiten analgetischen Behandlung (identisch/nicht identisch).

In Anknüpfung an die Vorstudien zum Carry-Over Effekt erhielten an den Tagen 1 und 2 alle Versuchsteilnehmenden das schmerzlindernde Medikament als Pflaster, an Tag 3 bekamen die Versuchsteilnehmenden, die einen Wechsel in der Applikationsform erfuhren, eine Tablette verabreicht, alle anderen erhielten erneut ein Pflaster.

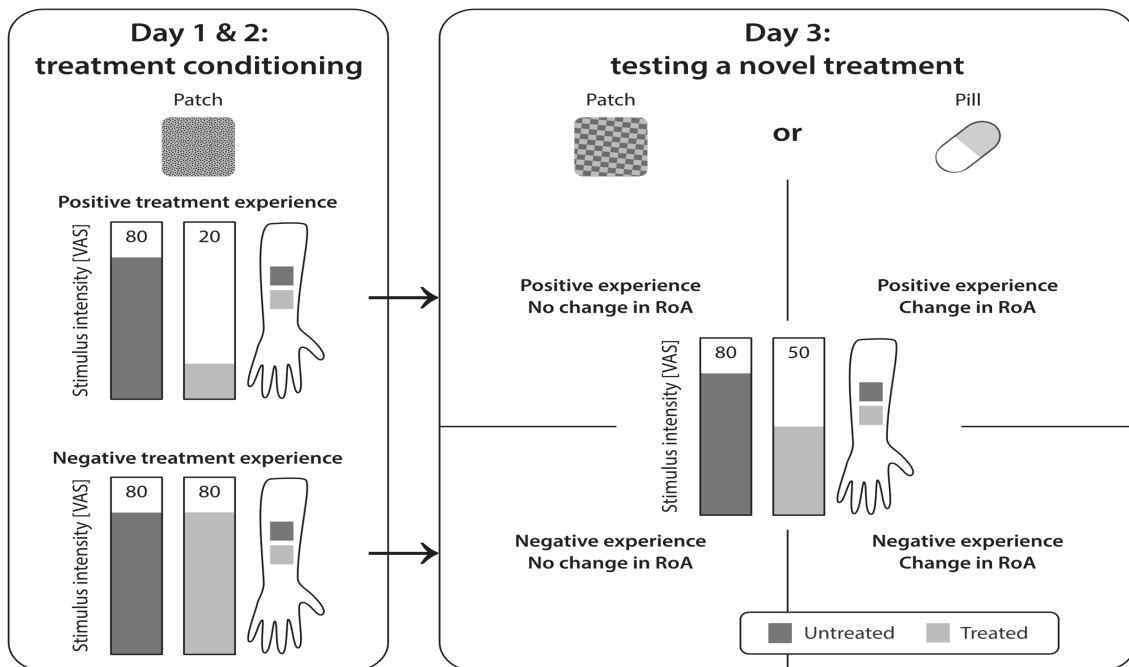
Wir wählten eine Tablette als Applikationsform für den Wechsel der Darreichungsform, um eine möglichst unähnliche Beschaffenheit im Vergleich zum Pflaster darzustellen. In einer im Vorfeld zur ersten Carry-Over Studie (Kessner 2013) durchgeführten Befragung konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Erwartung der Versuchsteilnehmenden an die spezifische Wirksamkeit der Analgetika abhängig von ihrer Applikationsform, ob Pflaster oder Tablette, gibt (data not shown). Es besteht somit ein deutlicher Unterschied in der Applikationsform der Medikation, jedoch beeinflusst keine weitere signifikante Variable die Daten.

Hieraus resultierten insgesamt vier Experimentalgruppen. Die Gruppe Pflaster_negativ wird negativ konditioniert und erfährt keinen Wechsel der Medikamentenapplikation, Gruppe Pflaster_positiv, erfährt ebenfalls keinen Wechsel in der Applikation der Medikamente, wird aber positiv konditioniert. Die Gruppe Tablette_negativ, wird negativ konditioniert, erfährt

an Tag 3 einen Wechsel von Pflaster zu Tablette, auch Gruppe Tablette_positiv erfährt diesen Wechsel, wird aber an den ersten beiden Tagen positiv konditioniert.

Die Zuordnung der Gruppen erfolgte randomisiert, jedoch war diese nicht für die Versuchsführerin verblindet. Die Versuchsteilnehmenden wurden bereits zu Beginn darüber aufgeklärt, ob sie an Tag 3 ein weiteres Pflaster mit neuem Wirkstoff erhalten, oder aufgefordert werden eine Tablette einzunehmen.

Abbildung Nr. 1 Versuchsaufbau



Quelle: Zunhammer et al. (2017): The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. *Science Translation of Medicine* 9, eaal2999.

2.2 Versuchsteilnehmende

Es wurden 47 gesunde Teilnehmende auf ihre Eignung für die Studie eingeladen. Diese wurden ausführlich aufgeklärt und haben anschließend eine Einwilligungserklärung unterschrieben. Es war jedem Teilnehmenden zu jedem Zeitpunkt möglich, die Studie ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Essen geprüft und genehmigt und steht in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (WMA 1974).

Jeder potentielle Studienteilnehmende wurde zu den folgenden Ausschlusskriterien befragt: chronische oder psychische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme (Ausnahme hier, orale Kontrazeptiva und Thyroxin) regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten in den letzten drei Monaten, Narben oder Tattoos des linken Unterarms, allergische Reaktionen

oder Unverträglichkeiten nach der Einnahme von Schmerzmedikamenten, regelmäßiger Drogenkonsum.

Zum Schutz vor Verbrennungen oder anderen Gewebeschäden haben wir eine Höchsttemperatur von 48°C für die thermische Stimulation mit dem Peltier-Elements einer ATS Thermode von Medoc festgelegt (Morin & Bushnell 1998). Studienteilnehmende, bei denen sich mit dieser Temperatur keine ausreichende Schmerzsensation erzielen ließ, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Von den 47 auf ihre Eignung überprüften Männern und Frauen nahmen nach Ausschluss der oben aufgeführten Ausschlusskriterien 22 Männer und 20 Frauen teil. Es wurde in den einzelnen Gruppen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis angestrebt. Getestet wurden in der Gruppe Pflaster_negativ 10 Versuchsteilnehmende, in der Gruppe Pflaster_positiv 10 Versuchsteilnehmende, in der Gruppe Tablette_negativ 11 Versuchsteilnehmende und in der Gruppe Tablette_positiv 11 Versuchsteilnehmende.

Fünf der 47 gescreenten Teilnehmenden konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Gründe hierfür waren: ein Teilnehmender hatte kein ausreichend hohes Schmerzempfinden angeben, ein anderer Teilnehmender war zu hitzeempfindlich, einen Teilnehmenden mussten wir ausschließen, da dieser die Instruktion nicht richtig umsetzen konnte, ein weiterer Teilnehmender wurde aufgrund mangelnder Compliance ausgeschlossen und ein fünfter Teilnehmender klagte während der Testung über Bauchschmerzen, was zum Ausschluss führte.

2.3 Versuchsaufbau

Die Versuchsteilnehmenden wurden an drei Tagen getestet. Die ersten beiden Tage dienten der Konditionierung, hier erlernten die Versuchsteilnehmenden positive bzw. negative Therapieerfahrungen. An Tag 3 erfolgte dann der Medikamentenwechsel mit bzw. ohne Änderung der Darreichungsform. Es wurde der Einfluss der Behandlungsvorerfahrung auf die Wirksamkeit der zweiten Behandlung gemessen, und der Einfluss untersucht, den die geänderte Applikationsform auf diesen hat.

An Tag 1 erfolgten zuerst die Aufklärung und die Instruktion. Hierin wird der Versuchsteilnehmende über den Versuchsablauf, die Instrumente, in diesem Fall die experimentelle Schmerzstimulation mit der Thermode, sowie die analgetische Behandlung aufgeklärt.

Allerdings wurden die Versuchsteilnehmenden über das tatsächliche Versuchsziel im Unklaren gelassen. Die Versuchsteilnehmenden wurden mit dem Verständnis rekrutiert, an einer Studie mit dem Titel „Interindividuelle Unterschiede der persönlichen Schmerz-

empfindung und Schmerzmodulation“ teilzunehmen und dazu ein Pflaster mit einem gängigen Handelspräparat zur Schmerzlinderung und/oder ein weiteres Pflaster mit einem anderen, ebenfalls analgetisch wirkenden Wirkstoff bzw. eine Tablette zu erhalten, um das unterschiedliche Schmerzempfinden darzustellen.

Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde die Thermoderme auf dem linken volaren Unterarm platziert und mit der Bestimmung der individuellen Hitzeschmerzschwelle begonnen. Diese Stelle dient als Kontrollstelle.

Das Pflaster wurde mit dem Hinweis, es brauche eine paar Minuten Einwirkzeit um seine volle Wirkung zu entfalten, ebenfalls auf dem linken Unterarm aufgetragen und die Ränder des Pflasters mit einem Stift auf der Haut markiert. Dies wird als Wirkstelle festgelegt.

Anschließend wurde die VAS-Skala erklärt und der Versuchsteilnehmende gebeten, die nächsten 16 Reize an Tag 1, bzw. acht an Tag 2 und 3 zu bewerten.

2.3.1 Kalibrierung

Um die Reizintensität/Temperaturen zu identifizieren und vergleichen zu können, die beim individuellen Versuchsteilnehmenden ein Schmerzempfinden von 80, 50 und 20 entsprechend einer VAS von 0-100 induzieren, wurden insgesamt 16 Reize an Tag 1 und 8 Reize an Tag 2 und 3 verabreicht.

Die Reize starteten 1,5°C unter der errechneten Schmerzschwelle (siehe Kapitel 2.5) auf ganzen oder halben Gradzahlen von 40-44,5°C. Ausgehend vom ersten Reiz folgten drei weitere Reize jeweils ein Grad höher, anschließend starteten die nächsten vier Reize 0,5°C über dem Ausgangswert und steigen erneut in ein 1° Schritten. Dieser Vorgang wurde an Tag 1 zweimal, an den anderen beiden Tagen einmal durchgeführt. Aus den so gewonnen VAS-Werten wurden die individuellen Werte für VAS 20, 50 und 80 errechnet.

Zur Überprüfung, ob diese Werte dem Empfinden des Versuchsteilnehmenden entsprechen, folgten noch einmal sechs Reize. Die Temperatur dieser Reize sind den errechneten Temperaturwerten VAS 20, 80 und 50 entsprechend, und wurden in der Reihenfolge 20-80-50-80-20-50 appliziert.

2.3.2 Konditionierung

Das Pflaster wurde entfernt und mit der Konditionierung begonnen, diese erfolgte an den ersten beiden Tagen. Hierzu wurden nacheinander zunächst zehn Reize auf die Kontrollstelle und zehn Reize auf die behandelte Wirkstelle appliziert. Zu Beginn erhielten alle Versuchsteilnehmenden zehn Reize mit der Temperatur des VAS 80 Wertes an der Kontrollstelle, die

Versuchsteilnehmenden wussten nicht, dass immer die gleiche Temperatur appliziert wurde, sie gingen von unterschiedlichen Werten aus.

Nach diesen zehn Reizen wurde die Thermode an der Wirkstelle befestigt und es folgten erneut zehn Reize. Bei den positiv konditionierten Versuchsteilnehmenden wurde hier die Temperatur des VAS 20 Wertes appliziert, bei den negativ zu konditionierenden erneut die VAS 80 Temperatur.

Es folgten zwei weitere Blöcke à zehn Reizen, ein Block an der Kontrollstelle, der andere an der Wirkstelle. Die positiv konditionierten Versuchsteilnehmenden erfuhren so einen schmerzreduzierenden Effekt von 60 VAS-Punkten, der erlernte Effekt der negativ Konditionierten hingegen beträgt 0 VAS-Punkte.

2.3.3 Analgetische Wirksamkeit

Am dritten Tag erfolgte zuerst wie an Tag 1 und 2 die Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle und anschließend die Kalibrierung. Den Versuchsteilnehmenden, die keinen Wechsel in der Applikation der Medikation erfuhren, wurde ein weiteres Pflaster auf den linken Unterarm aufgetragen, das sich aber optisch vom ersten Pflaster unterscheidet und vermeintlich einen anderen Wirkstoff enthält. Allen anderen Versuchsteilnehmenden wurde eine Tablette und ein Glas Wasser gereicht, mit der Aufforderung, diese einzunehmen.

Während die Medikamente ihre potentielle Wirksamkeit entfalteten, wurde der Versuchsteilnehmende gebeten am PC sieben Fragebögen zum Umgang mit Medikamenten, zur Einstellung und Umgang mit Schmerzen und zur Anfälligkeit für Depressionen, zu bearbeiten. Hiernach erfolgte die eigentliche Testung. Alle Versuchsteilnehmenden erhielten 15 Schmerzreize mit der VAS 80 Temperatur an der Kontrollstelle und anschließend 15 Reize mit der VAS 50 Temperatur an der Wirkstelle. Erneut wurden diese anhand der VAS-Skala bewertet. So ergab sich für alle Versuchsteilnehmenden ein schmerzreduzierender Effekt von 30 Punkten auf der VAS.

2.3.4 Erwartung

Die Versuchsteilnehmenden wurden jeden Tag vor Beginn der Messung mittels eines Fragebogens gebeten, die Wirksamkeit, welche sie von dem Medikament erwarten, anzugeben. Dieser lag in Form eines Balkendiagramms vor. Der Balken reicht von „Keine Schmerzlinderung“ bis „Vollkommene Schmerzfreiheit“ und ist 10 cm lang, in Zahlen ausgedrückt werden diese Ratings von 0-100 analog zu den Millimeterwerten abgebildet.

2.4 VAS-Rating

Die Versuchsteilnehmenden bewerteten die Intensität der Schmerzreize mit Hilfe einer visuellen Analogskala, diese reicht von 0, „kein Schmerz“, bis 100, „maximal tolerabler Schmerz“.

Den Versuchsteilnehmenden wurde die Skala als roter horizontaler Balken auf dem Bildschirm präsentiert, wobei das linke Ende „kein Schmerz“ bedeutet und nach rechts die Werte ansteigen. Die Markierung zu Beginn wurde nach dem Zufallsprinzip auf dem Balken platziert und der Versuchsteilnehmende bewegte diese mit der Maustaste anschließend zu seinem empfundenen Schmerzpunkt.

Für die Studie wurden die Werte VAS 20, 50 und 80 für den jeweiligen Versuchsteilnehmenden errechnet.

2.5 Hitzeschmerzreize und Hitzeschmerzschwelle

Die Hitzereize wurden mit Hilfe eines Peltier-Elements von 30x30 mm² Fläche (ATS Thermode, Medoc, Ramat Yishai, Israel) auf den linken volaren Unterarm proximal des Handgelenks appliziert.

Zur Bestimmung der individuellen Hitzeschmerzschwelle starteten wir die Messung bei 35° C. Hiervon ausgehend stieg die Temperatur um 0,5°C/sec bis der Versuchsteilnehmende diesen Vorgang durch einen Mausklick mit der rechten Hand an dem Punkt, an dem sich sein Empfinden ändert und er das erste Mal einen Schmerz „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis“ (Definition der Weltschmerzorganisation International Association for the Study of Pain), wahrnimmt, stoppte. Anschließend fällt die Temperatur mit 8°C/sec zurück auf den Ausgangswert. Dieser Vorgang wurde viermal wiederholt. Aus den so gewonnenen Temperaturwerten wurde der Mittelwert errechnet und vom diesem 1,5°C subtrahiert. Der so errechnete Wert bildete den individuellen Ausgangswert für die Kalibrierung. (siehe Kapitel 2.3.1) Dieser Vorgang wurde an allen drei Tagen durchgeführt.

Während der Kalibrierung, der Konditionierung und der Messung an Tag 3 stieg die Temperatur ausgehend von 35°C mit einer Geschwindigkeit von 3°C/sec bis zur jeweiligen Ausgangstemperatur an, diese wurde dann für 20 Sekunden gehalten, ehe sie mit 4°C/sec zurück auf 35°C fiel. Zum Schutz vor Gewebeschäden lag die maximal erreichbare Temperatur bei 50°C.

2.6 Analgetische Behandlung

2.6.1 Pflaster

An den ersten beiden Versuchstagen erhielten alle Versuchsteilnehmenden ein Pflaster ohne Wirkstoff, (Versatis Medicated Pflaster, Grünenthal) in dem Glauben dieses enthalte ein gängiges, frei verkäufliches Schmerzmedikament.

An Tag 3 wurde den Versuchsteilnehmenden, die keinen Wechsel in der Applikationsform der Medikamente erfuhren, erneut ein Pflaster, dieses Mal aus einem durchsichtigen Material, sodass sich die beiden Pflaster optisch unterschieden, appliziert.

2.6.2 Tablette

Den Versuchsteilnehmenden, die einen Wechsel der Medikamentenapplikation erfahren, wurde eine Tablette verabreicht, in der Annahme ein analgetisch wirkendes Medikament einzunehmen. Die Tablette bestand aber lediglich aus Lactulose und wurde freundlicherweise von der Apotheke der Universitätsklinik Essen zur Verfügung gestellt.

2.7 Datenanalyse

Die mit der VAS-Skala bewerteten Schmerzreize wurden mit dem Softwareprogramm „presentation“ (<http://www.neurobehavioralsystems.com>) protokolliert. Die Daten wurden mit „SPSS“ (<http://01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>) in der Version 25.0 ausgewertet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem alpha-Wert $< 0,05$ gewertet.

Aus den VAS-Werten der Schmerzbewertung der einzelnen Tage wurde für jeden Versuchsteilnehmenden der Mittelwert an der Kontrollstelle, sowie der Mittelwert an der Wirkstelle errechnet. Aus diesen Mittelwerten wurde wiederum der Mittelwert der einzelnen Gruppen errechnet.

Ebenso wurden die Mittelwerte der Erwartungen und Wirksamkeiten der einzelnen Gruppen an jedem Tag errechnet, sowie die Temperaturen. Effekte und Interaktionen der Faktoren Behandlungsvorerfahrung (Faktorstufen: positiv, negativ) und Wechsel der Applikationsform (Faktorstufen: kein Wechsel, Wechsel) auf Erwartungs- und Schmerzrating wurden mittels ANOVA berechnet. Alle Ergebnisse werden +/- Standardabweichung angegeben.

3 ERGEBNISSE

Es wurden die Daten von 42 Versuchsteilnehmenden, aufgeteilt auf vier Gruppen, Pflaster_negativ, Pflaster_positiv, Tablette_negativ und Tablette_positiv, ausgewertet. Hiervon waren 52,4 % der Versuchsteilnehmenden männlich, das mittlere Alter betrug 25,9 Jahre (\pm 3,9).

Auf die Gruppen verteilt ergab sich folgende Aufstellung der Versuchsteilnehmenden: in der Gruppe Pflaster_negativ waren 10 Versuchsteilnehmende, hiervon 7 weiblich, Gruppe Pflaster_positiv bestand aus ebenfalls 10 Versuchsteilnehmende, 6 hiervon weiblich, die Gruppen Tablette_negativ und Tablette_positiv enthielten jeweils 11 Versuchsteilnehmende, von denen 7 weiblich waren. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Aufteilung der Geschlechterverhältnisse zwischen den unterschiedlichen Gruppen.

Tabelle Nr. 2 Verteilung Geschlechter

Pearson Chi-square	.226	3	.973
Likelihood Ratio	.229	3	.973
Linear-by-Linear Association	.050	3	.823
N	42		

3.1 Schmerz-Rating

Alle Schmerzreize wurden von den Versuchsteilnehmenden auf einer visuellen Analogskala (VAS) bewertet, diese reichte von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal tolerierbarer Schmerz). Für jeden Versuchsteilnehmenden wurden an Tag 1 die Temperaturen, an welcher der jeweilige Versuchsteilnehmende die Werte 80, 50 und 20 auf der VAS angab, errechnet. An den Tagen 2 und 3 wurden diese erneut bestimmt.

An Tag 1 und 2 sollten alle Versuchsteilnehmenden an der Kontrollstelle Schmerzreize mit VAS 80 erhalten, die Versuchsteilnehmenden mit positiven Vorerfahrungen an der Wirkstelle mit VAS 20, die mit negativen Vorerfahrungen mit VAS 80.

An Tag 3 wurden alle Versuchsteilnehmende, unabhängig ihrer Vorerfahrung und ob sie eine Tablette oder erneut ein Pflaster erhalten haben, an der Kontrollstelle mit VAS 80 „beschmerzt“ und an der Wirkstelle mit VAS 50.

In der folgen Tabelle sind die einzelnen Werte der drei Versuchstage in den Gruppen an der Kontroll- sowie an der Wirkstelle dargestellt.

Tabelle Nr. 3 VAS-Werte

VAS	Tag	Pflaster_neg.	Pflaster_pos.	Tablette_neg.	Tablette_pos.
Kontrollstelle	1	75,7 (±12,0)	72,2 (±8,7)	67,2 (±12,1)	78,5 (±5,0)
	2	80,3 (±7,5)	75,9 (±7,5)	75,8 (±12,4)	78,2 (±8,0)
	3	77,7 (±9)	76,6 (±5,7)	77,4 (±10,8)	81,0 (±6,3)
Wirkstelle	1	79,0 (±12,2)	22,5 (±13,4)	71,2 (±12,2)	12,7 (±11,0)
	2	82,9 (±9,1)	16,4 (±7,9)	73,6 (±7,1)	10,7 (±8,6)
	3	45,6 (±20,2)	35,4 (±11,0)	47,9 (±19,6)	27,9 (±18,8)

In der graphischen Darstellung zeigt sich an den Tagen 1 und 2, dass die Konditionierung erfolgreich war. Die positiv konditionierten Versuchsteilnehmenden bewerteten wie gewünscht die Hitzeschmerzreize an der Wirkstelle als weniger schmerzhaft im Vergleich zur Kontrollstelle bewerten, wohingegen hier bei den negativ konditionierten Gruppen nahezu kein Unterschied besteht.

An Tag 3 stellen sich die Unterschiede der Vorerfahrungen ebenfalls dar.

Abbildung Nr. 2 VAS-Rating Tag 1 der Konditionierung

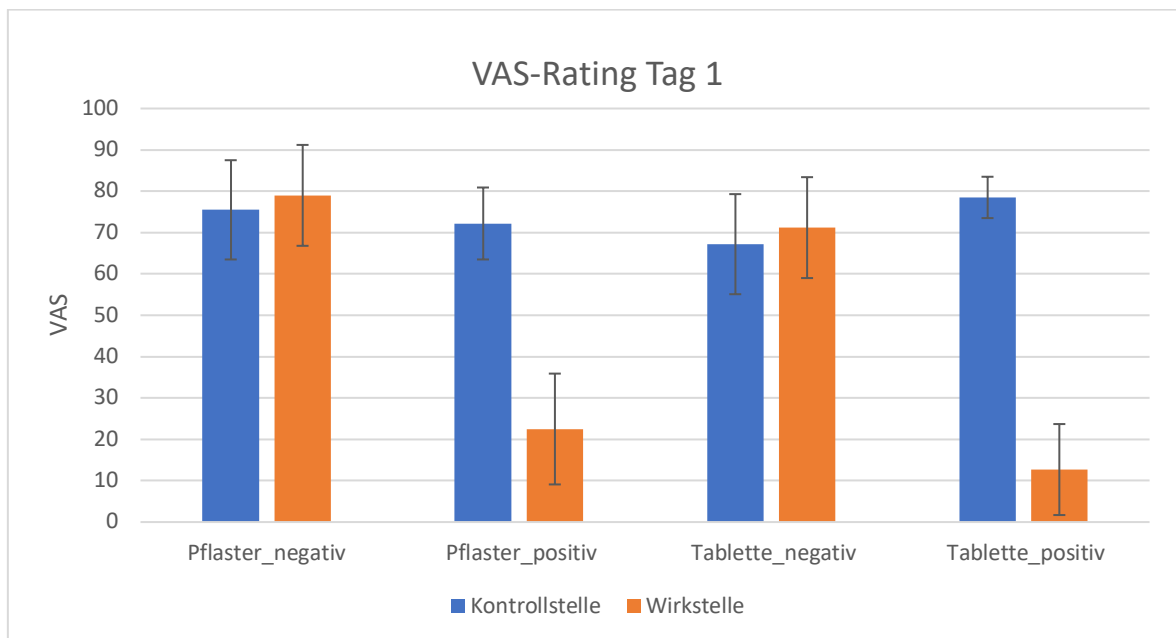


Abbildung Nr. 3 VAS-Rating Tag 2 der Konditionierung

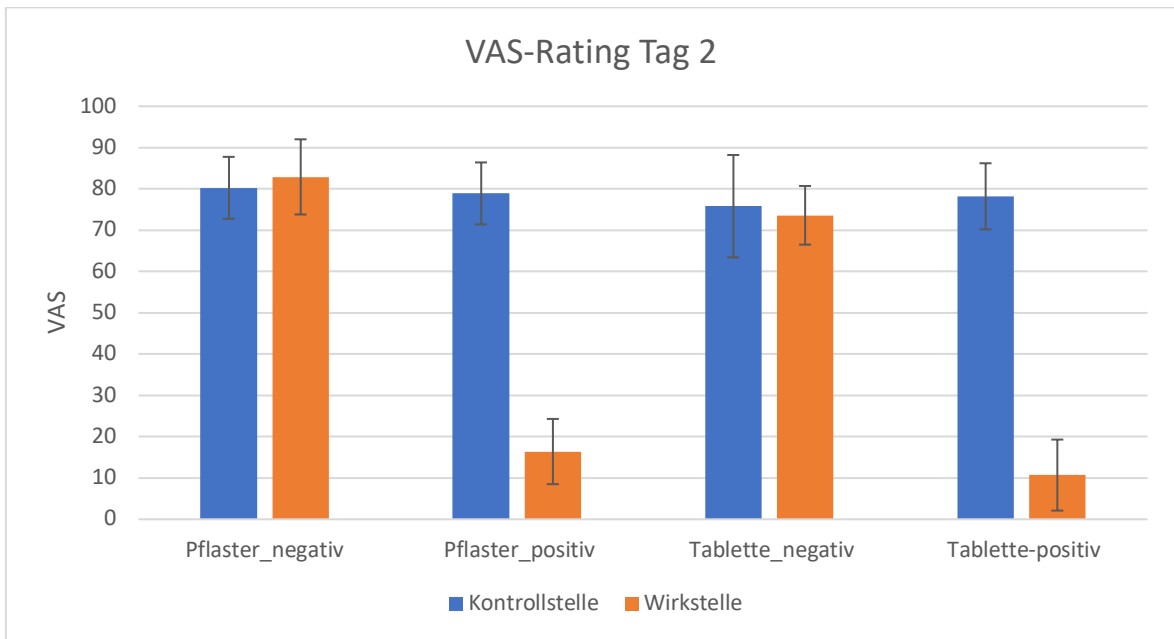
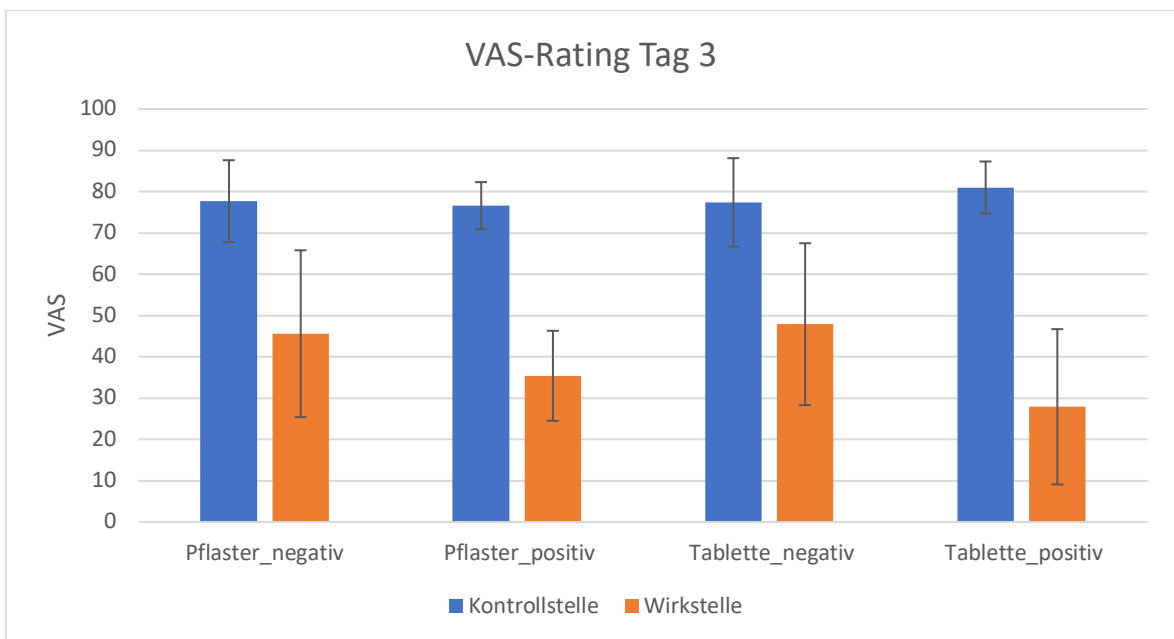


Abbildung Nr. 4 VAS-Rating Tag 3 Testung der Analgetischen Wirksamkeit



3.2 Analgetische Wirksamkeit

An den ersten beiden Versuchstagen wurden die Versuchsteilnehmenden positiv oder negativ konditioniert. Allen Versuchsteilnehmenden wurden Hitzeschmerzreize appliziert und sie erlernten anhand eines analgetisch wirksamen Pflasters in den positiv konditionierten Gruppen eine durch dieses hervorgerufene Schmerzreduktion oder, in den negativ konditionierten Gruppen, eine ausbleibende Wirksamkeit des Medikaments.

An Tag 3 wird der Carry-Over Effekt, also die Übertragung der negativen bzw. positiven Vorerfahrungen auf eine neue Therapie mit und ohne Wechsel in der Darreichungsform des neuen Medikaments untersucht.

Hierzu bekamen alle Versuchsteilnehmende ein neues analgetisch wirksames Medikament verabreicht. Die Hälfte der Versuchsteilnehmenden erhielt dies erneut in Form eines Pflasters, die andere Hälfte erfuhr einen Wechsel in der Applikationsform der Medikation und erhielt eine Tablette. Sowohl in der Gruppe der Versuchsteilnehmenden mit Wechsel der Applikationsform, als auch in der ohne befanden sich in ausgeglichenem Verhältnis Versuchsteilnehmende mit positiven und negativen Vorerfahrungen.

Unabhängig der Gruppenzugehörigkeit wurden an Tag 3 alle Versuchsteilnehmenden an der Kontrollstelle mit der Temperatur, die zuvor individuell für VAS 80 errechnet wurde, „beschmerzt“ und an der Wirkstelle mit der VAS 50 Temperatur.

Der Carry-Over Effekt wurde als Differenz zwischen der Kontroll- und der Wirkstelle an Tag 3 dargestellt. In der folgenden Tabelle sind die Differenzen der einzelnen Tage aufgeführt.

Tabelle Nr. 4 Analgetische Wirksamkeit an Tag 3 (Differenz VAS Kontroll-Wirkstelle)

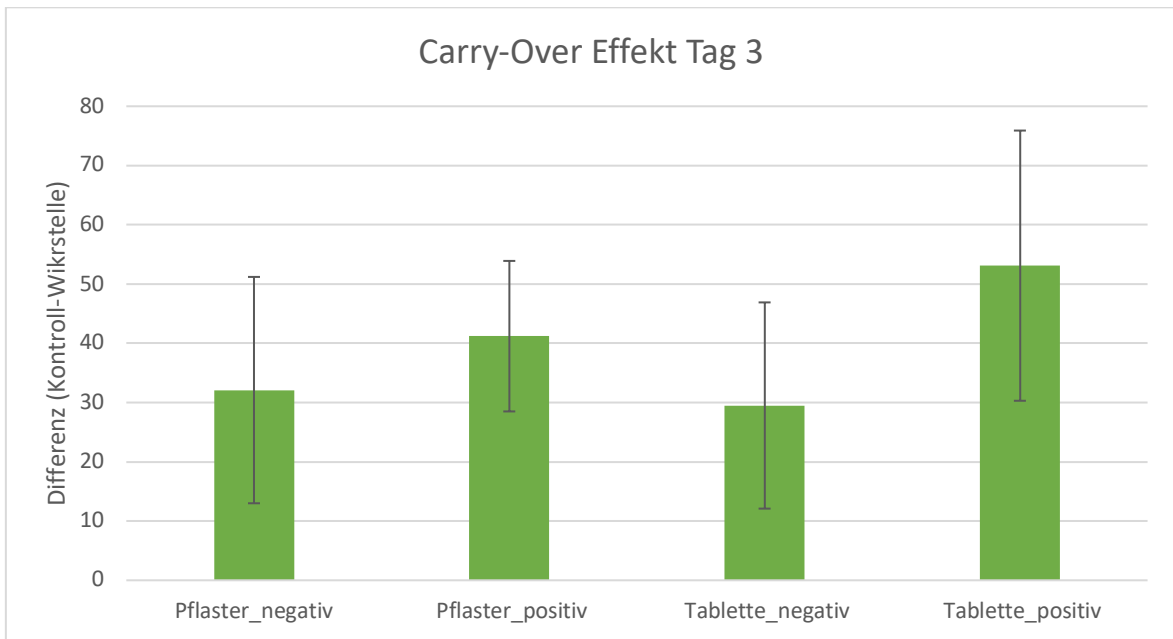
Differenz	Tag	Pflaster_neg.	Pflaster_pos.	Tablette_neg.	Tablette_pos.
	1	-3,5 (±7,6)	49,7 (±14,8)	-4,0 (±14,2)	65,8 (±13,7)
	2	-2,7 (±8,3)	59,5 (±9,2)	2,2 (±9,5)	67,6 (±11,7)
	3	32,1 (±19,1)	41,2 (±12,7)	29,5 (±17,4)	53,1 (±22,8)

Die Tage der Konditionierungsphase zeigen, wie erwünscht, in den Gruppen mit negativen Vorerfahrungen nahezu keinen schmerzlindernden Effekt (Tabelle Nr. 4). Hingegen erfahren die Versuchsteilnehmenden mit positiven Erfahrungen einen großen analgetischen Effekt.

Am dritten Tag beträgt die Differenz zwischen der Kontroll- und der Wirkstelle rein rechnerisch 30 VAS-Punkte (VAS 80-VAS 50). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass dieser Effekt in den Gruppen mit negativen Vorerfahrungen deutlich geringer ausfiel, als in den Gruppen mit positiven Vorerfahrungen.

Dieser Carry-Over Effekt ist in der folgenden Abbildung für jede Gruppe graphisch dargestellt.

Abbildung Nr. 5 Carry-Over Effekt



Eine ANOVA der VAS-Differenzen (Kontroll-Wirkstelle) an Tag 3 zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Vorerfahrungen mit einem stärkeren analgetischen Effekt an Tag 3 bei den Versuchsteilnehmenden in den positiven Vorerfahrungsgruppen im Vergleich zu den negativ konditionierten Versuchsteilnehmenden (Tabelle Nr. 5). Der Faktor Applikationswechsel, sowie der Interaktionsterm zeigten dagegen keine signifikanten Effekte (Abbildung Nr. 3). Diese Ergebnisse zeigen, dass Vorerfahrungen die Wirksamkeit einer neuen Therapie beeinflussen. Sie zeigen darüber hinaus, dass der Wechsel der Darreichungsform an sich den Therapieerfolg nicht statistisch signifikant beeinflusst und auch die Effekte der Vorerfahrung nicht statistisch signifikant abmildert oder verstärkt.

Das heißt Haupt- und Interaktionseffekte der Darreichungsform waren in vorliegendem Versuch nicht mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen.

Als Referenzgruppe diente die Gruppe Pflaster_negativ, sprich Versuchsteilnehmende mit keinen bzw. negativen Vorerfahrungen und ohne Wechsel in der Darreichungsform der Medikation.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der ANOVA dargestellt.

Tabelle Nr. 5 ANOVA Differenz Schmerzrating (Kontrollstelle -Wirkstelle)

Term	Df	B	SE	F	P	Partial-Eta²
Vorerfahrung	1	-23.528	7.876	8.147	.007	.177
Behandlungswechsel	1	-11.870	8.071	.659	.422	.017
Interaktion	1	14.478	11.414	1.609	.212	.041
Gesamt	3					

3.3 Temperaturen

In unserem Versuchsaufbau arbeiteten wir zur Schmerzerzeugung mit Hitzeschmerzreizen. Hier zeigte sich, dass die Temperaturen, bei welchen die Versuchsteilnehmenden Schmerzen empfinden von, Person zu Person variieren.

Zu Beginn jeder Testung wurde für jeden Versuchsteilnehmenden die individuelle Hitzeschmerzschwelle, d.h. die Temperatur, an welcher der Versuchsteilnehmende erstmalig ein Schmerzempfinden angibt, bestimmt und errechnet. An Tag 2 und 3 wurde diese Hitzeschmerzschwelle erneut überprüft. Zudem wurden die individuellen Temperaturen für die Werte 80, 50 und 20 auf der VAS bestimmt.

Die folgende Tabelle zeigt die Temperaturen an den drei Versuchstagen über die vier Gruppen an der Kontroll- und an der Wirkstelle. In den Gruppen mit negativen Vorerfahrung wurden an den Tagen der Konditionierung an der Kontroll- und an der Wirkstelle dieselbe Temperatur appliziert.

Tabelle Nr. 6 Temperaturen

Temperatur (°C)	Tag	Pflaster_neg.	Pflaster_pos.	Tablette_neg.	Tablette_pos.
Kontrollstelle	1	46,6 (±1,1)	47,3 (±0,8)	46,4 (±0,7)	47,2 (±0,5)
	2	46,7 (±0,8)	47,3 (±0,7)	46,8 (±0,7)	47,3 (±0,4)
	3	46,7 (±0,6)	47,4 (±0,7)	46,8 (±0,7)	47,2 (±0,7)
Wirkstelle	1	46,6 (±1,1)	44,3 (±1,1)	46,4 (±0,7)	44,7 (±0,5)
	2	46,7 (±0,8)	44,3 (±1,2)	46,8 (±0,7)	44,8 (±0,6)
	3	45,8 (±0,6)	45,8 (±0,8)	45,9 (±0,8)	46,0 (±0,4)

Betrachtet man an Tag 3 die Differenz der Temperaturen an der Kontrollstelle zur Wirkstelle, ergibt sich, indem man von der Temperatur an der Kontrollstelle die Temperatur der Wirkstelle subtrahiert, über die einzelnen Gruppen verteilt folgendes Bild:

Gruppe Pflaster_negativ 0,9° C, Pflaster_positiv 1,5° C, Tablette_negativ 0,9° C und Gruppe Tablette_positiv 1,2° C. Hier scheint sich der Unterschied zwischen den Temperaturen der Kontroll- und Wirkstellen in den Gruppen mit positiven Vorerfahrungen in absoluten Zahlen ausgedrückt größer darzustellen. Erweitert man die ANOVA (s. Tabelle Nr. 5) um den Faktor Temperaturunterschiede an Tag 3 zeigt sich jedoch kein signifikanter Effekt (Tabelle Nr. 7). Der signifikante Effekt des Faktors Vorerfahrung besteht fort und ist somit nicht durch Temperaturdifferenzen konfundiert.

Tabelle Nr. 7 ANCOVA Stimulationstemperatur Tag 3

Term	Df	B	SE	F	P	Partial-Eta²
Vorerfahrung	1	-23.233	8.862	6.459	.015	.149
Behandlungswechsel	1	-12.178	9.110	.422	.520	.011
Interaktion	1	14.755	12.119	1.482	.231	.039
Temp_diff_Tag 3	1	.855	11.146	2.143	.152	.055
Gesamt	4					

3.4 Erwartungen

Die Versuchsteilnehmenden wurden an allen Tagen gebeten ihre Erwartung an die folgende Behandlung auf einer Skala von „keine Schmerzlinderung“ bis „absolute Schmerzfreiheit“ anzugeben. Zur Darstellung und zum Vergleich der Daten wurde die „Erwartung“ als Zahlenwert auf einer Skala von 0-100 Millimeter angegeben.

An Tag 1 waren die Erwartungen über alle vier Gruppen gleich verteilt, und beträgt im Mittel 44,6 (\pm 21,5). Hier konnten nur Daten von 41 Versuchsteilnehmenden ausgewertet werden, da ein Versuchsteilnehmer in der Gruppe Pflaster_negativ keine Angaben machte. In der folgenden Tabelle sind die Erwartungen der jeweiligen Gruppen über die drei Tage dargestellt.

Tabelle Nr. 8 Erwartung

Erwartung	Tag	Pflaster_neg.	Pflaster_pos.	Tablette_neg.	Tablette_pos.
	1	49,7 ($\pm 24,8$)	42,2 ($\pm 14,29$)	40,2 ($\pm 23,9$)	46,9 ($\pm 23,5$)
	2	19,7 ($\pm 22,4$)	61,8 ($\pm 22,9$)	23,5 ($\pm 20,5$)	66,9 ($\pm 20,7$)
	3	36,4 ($\pm 24,8$)	55,4 ($\pm 21,3$)	46,6 ($\pm 26,3$)	45,6 ($\pm 25,0$)

Die Gruppen mit negativen Vorerfahrungen am ersten Tag gaben an Tag 2 deutlich niedrige Erwartungen an das Pflaster an, als die Versuchsteilnehmenden mit positiven Vorerfahrungen. Dieser Effekt war erwartet und gewünscht und zeigt, dass das Erlernen positiver bzw. negativer Erfahrungen an Tag 1 erfolgreich war.

Es zeigt sich, dass an Tag 3 in den Gruppen mit positiven Vorerfahrungen im Vergleich zu Tag 2 die Erwartungen an das neue Medikament niedriger waren als an das bekannte, das sie an Tag 2 erhalten hatten. Dieser Rückgang der Erwartungen war bei den Versuchsteilnehmenden, die einen Wechsel in der Medikation erfahren ausgeprägter als bei den Versuchsteilnehmenden, die erneut ein Pflaster erhalten sollten.

Für die Gruppen mit negativen Vorerfahrungen konnte gezeigt werden, dass die Erwartungen an das neue Medikament, unabhängig von der Darreichungsform zunahm. Insbesondere die Erwartungen der Versuchsteilnehmenden, die einen Wechsel in der Darreichungsform erfahren sollten, stiegen.

Berücksichtigt man die Erwartungen an Tag 3 und fügt diesen als kontinuierlichen Faktor zu unserer ANOVA hinzu, zeigt sich, dass auch die Erwartungen die Schmerzbewertung nicht signifikant beeinflussen. Wie bereits zuvor ist allein der Faktor Vorerfahrung signifikant. Der Haupteffekt des Faktors Vorerfahrung ist synonym mit dem Carry-Over Effekt und keine Erklärung dafür.

Tabelle Nr. 9 ANCOVA Erwartung Tag 3

Term	Df	B	SE	F	P	Partial-Eta ²
Vorerfahrung	1	-23.460	8.042	8.220	.007	.186
Behandlungswechsel	1	-11.202	8.334	.560	.459	.015
Interaktion	1	13.948	12.089	1.331	.256	.036
Erwartung Tag 3	1	-.068	.127	.097	.757	.003
Gesamt	4					

4. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es zu zeigen, ob sich positive oder negative Vorerfahrungen durch einen Wechsel in der Darreichungsform der neuen Medikation verändern und gerade im Falle negativer Vorerfahrungen durchbrechen lassen. In einem ersten Schritt zeigt diese Studie, dass sich Vorerfahrungen - positive sowie negative - auf eine neue analgetische Therapie auswirken. Des Weiteren untersuchten wir dann die Auswirkungen eines Wechsels in der Darreichungsform der neuen Therapie.

Die Versuchsteilnehmenden erlernten anhand eines analgetisch wirksamen Schein-Medikaments und Hitzeschmerzreizen einen großen, analgetischen Effekt oder keine Schmerzlinderung, positiven oder negativen Vorerfahrungen entsprechend. Anschließend erhielten die Versuchsteilnehmenden eine neue wahlweise ähnliche oder in der Darreichungsform unähnliche analgetische Behandlung. In unseren Ergebnissen zeigt sich, dass Vorerfahrungen eine erneute analgetische Therapie beeinflussen, nicht jedoch, dass sich der Carry-Over Effekt durch eine Änderung der Darreichungsform beeinflussen lässt.

Dass Vorerfahrungen für den Erfolg oder Misserfolg einer neuen Therapie ausschlaggebend sind, wurde bereits gezeigt (Kessner 2013). Versuchsteilnehmende, die positive Erfahrungen gesammelt haben, zeigen im Gegensatz zu Versuchsteilnehmenden mit negativen Vorerfahrungen, ein signifikant höheres Ansprechen auf das neue Medikament.

Interessanterweise zeigen die Versuchsteilnehmenden mit negativen Vorerfahrungen und einem Wechsel in der Applikation eine höhere Erwartung an das neue Medikament, sie scheinen nach dem Misserfolg neue Hoffnung zu schöpfen und somit hohe Erwartungen an die neue Therapie zu haben. Dennoch profitieren sie, im Vergleich mit den Versuchsteilnehmenden, die positive Vorerfahrungen erlebt haben, weniger von dem neuen Medikament. Der Carry-Over Effekt scheint zu generalisieren.

Wir wählten den Wechsel in der Darreichungsform der Medikation als Modifikation der neuen Therapie. Unsere Daten zeigen, dass zwar tatsächlich die Erwartungen der Versuchsteilnehmenden an die neue Therapie steigen, die Erwartungen aber keinen signifikanten Einfluss auf die analgetische Wirksamkeit haben. So profitieren trotz der höheren Erwartungen Versuchsteilnehmende mit negativen Vorerfahrungen im Vergleich zu den Versuchsteilnehmenden mit positiven Vorerfahrungen deutlich weniger von einer neuen Therapie. Wie ist diese Beobachtung zu erklären?

Ein Erklärungsversuch könnte die Interaktion zwischen Lernen und Erwartung sein. Erwartung und Lernen sind Schlüsselbegriffe für den Ausgang einer neuen Therapie (Enck et al. 2013).

Bisher ist in der Literatur gut belegt, dass beide Faktoren einen starken Einfluss auf das Ergebnis einer Therapie haben, jedoch fehlen Daten, inwiefern sie sich gegenseitig beeinflussen. In unserer Studie sind Lernen und Erwartung teilweise in gegensätzliche Richtungen ausgerichtet. So werden negative Vorerfahrungen erlernt und hohe, positive Erwartungen an das neue Medikament suggeriert. Besonders negative Vorerfahrungen scheinen stark durch den Lernprozess geprägt (Egorova et al. 2015). Ebenso wie die, teils unbewusste, Erwartungshaltung des Versuchsteilnehmenden (Egorova et al. 2015).

Neue Daten führen zu der Überlegung, bewusste und unbewusste Erwartungen getrennt voneinander zu betrachten. Vielleicht unterscheiden sich die vor der Testung bewusst im Rating angegebenen Erwartungen von den unterbewussten? Vielleicht haben die Versuchsteilnehmenden auch wenn sie Hoffnung auf Schmerzlinderung durch das neue Medikament haben, unterbewusst Zweifel?

Studien haben gezeigt, dass der Einfluss von Selbstvertrauen in die eigene Wahrnehmung Erwartungen und Schmerzerlebnis stark beeinflusst (Brown et al. 2008).

Es wurde in experimentellen (Bingel et al. 2011, Petersen et al. 2014) und klinischen (Vase et al. 2015) Studien gezeigt, dass positive Erwartungen an eine Behandlung eine entscheidende Wirkung auf das Ergebnis bzw. den Erfolg oder Misserfolg einer Behandlung haben. In unseren Daten stellt sich dies nicht so deutlich dar. Die Erwartungen der Versuchsteilnehmenden sind zwar durch die Vorerfahrungen geprägt, dies zeigt der Verlauf der Erwartungen über die drei Tage in den unterschiedlichen Gruppen, bestimmen aber nicht signifikant das Ausmaß der analgetischen Wirksamkeit an Tag 3.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Versuchsteilnehmenden an Tag 1 und 2 im Rahmen der Konditionierung positive bzw. negative Erfahrungen erlernt haben. Jedoch gilt zu bedenken, dass die Konditionierung sich lediglich auf zwei Tage erstreckte und sich der Vorgang der Konditionierung, der Koppelung von Reiz an Reaktion durch Wiederholungen festigt (Pavlov & Anrep 1927).

Die Versuchsteilnehmenden sind unabhängig von unseren experimentell konstruierten positiven oder negativen Erfahrungen bereits geprägt durch individuelle Erfahrungen im Umgang und Erleben von Schmerz und der Wirkung von Analgetika. Die Ergebnisse der Konditionierung an Tag 1 und 2 zeigen, dass diese, unabhängig der individuellen Vorerfahrungen, erfolgreich war. So ist es möglich, dass bei einzelnen Versuchsteilnehmenden das

Erlernen der positiven oder negativen Vorerfahrungen. Aufgrund der bis dato erlebten Erfahrungen stärker ausgeprägt war, jedoch nicht die Auswirkungen des Faktors Vorerfahrungen auf Tag 3 signifikant beeinflussen.

Das Schmerzempfinden ist individuell ausgeprägt. In unserem Modell arbeiteten wir mit Hitzereizen. Die Schmerzschwelle für thermische Reize liegt, unabhängig von der jeweiligen Umgebungstemperatur in der menschlichen Haut bei 44°C (Defrin et al. 2002, Malmström et al. 2016). Die Intensität wie schmerzhaft diese Hitzeschmerzreize wahrgenommen werden, variiert interindividuell. Daher erfolgte täglich eine Kalibrierung der Hitzeschmerzschwelle, sodass zwar die Temperaturen sich unterscheiden, jedoch die Schmerzintensität vergleichbar zwischen den einzelnen Versuchsteilnehmenden ist.

Ein unterschiedliches Schmerzempfinden an der Wirk- und Kontrollstelle ist nicht untersucht worden und lässt sich nicht sicher ausschließen, möglicherweise liegen hier anatomische Unterschiede in der Anzahl der Hitze-oder Schmerzrezeptoren vor. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass hierdurch unsere Ergebnisse beeinträchtigt sind, da die Kontroll- und Wirkstellen aus diesem Grund bei allen Versuchsteilnehmenden gleich gewählt wurden. Eine weitere wichtige Rolle spielt der Kontext. Dieser setzt sich aus multiplen Faktoren zusammen, von welchen wir einen, die Applikationsform der Medikation modifiziert haben. Hier konnten wir nicht zeigen, dass es möglich ist durch diese Modulation den Carry-Over Effekt zu neutralisieren. Ein Ansatz für die Zukunft wäre, weitere Faktoren zu identifizieren und zu untersuchen, ihre Rolle zu entschlüsseln und gegebenenfalls zu verändern. Welche Rolle spielt die Instruktion, lässt sich das Therapieergebnis durch gezielte Informationen beeinflussen, welche Auswirkungen hat das Setting?

Auch ist es wahrscheinlich, dass die Versuchsleiterin die Versuchsteilnehmenden in unterschiedlichem Maße beeinflusst. Wie authentisch, einfühlsam, vertrauenserweckend wird diese wahrgenommen? Patienten mit einer Erkältung zeigten schnellere Heilung, bei empathischer ärztlicher Betreuung (Rakel et al. 2011). Ebenso lässt es sich nicht vermeiden, dass die Versuchsleiterin, da diese wusste welcher Gruppe die Versuchsteilnehmenden zugeordnet waren, ob positive oder negative Vorerfahrungen erlernt werden sollten, unbewusst ihre Erwartungen an die Versuchsteilnehmenden diesen widerspiegelt (Rosenthal & Fode 1963). Welche Relevanz haben unserer Ergebnisse auf den klinischen Alltag und wie lassen sie sich dort effektiv einsetzen? Hier sollte berücksichtigt werden, dass unsere Daten in einem experimentellen Setting erhoben wurden. Ein weiterer limitierender Faktor, der bedacht werden sollte, ist zum einen die Wahl der Medikamente. In unserer Studie wurden ausschließlich

nichtwirksame Scheinmedikamente verwendet. Zum anderen die Darreichungsform der Medikation, hier wurde nur der Wechsel einer lokalen (Pflaster) auf eine systemische (Tablette) Applikation evaluiert. Ob sich unsere Beobachtungen auch für weitere pharmakologische Therapien verifizieren lassen, bleibt unklar. Ebenso, ob sich diese auf weitere Formen des Wechsels der Applikationsform übertragen lassen.

In unserer Studie wurden gesunde Versuchsteilnehmende untersucht. Es muss sich zeigen, inwieweit sich unsere Ergebnisse auf Patienten und Patientinnen übertragen lassen. Des Weiteren wurden die Versuchsteilnehmenden lediglich zwei Tage konditioniert und es wurde nur eine Therapie, eine akute Schmerztherapie, einmalig getestet. Es sollten weitere Studien mit längeren Konditionierungsphasen erfolgen. Sowie mit Medikamenten unterschiedlicher Wirkung, um zu zeigen, ob unsere Ergebnisse bestätigt werden können.

Insbesondere Patienten und Patientinnen mit chronischen Krankheiten haben häufig mehrere Therapien versucht und über einen langen Zeitraum oft insbesondere negative Vorerfahrungen gesammelt. Jedoch ist anzunehmen, dass gerade in diesen Patienten und Patientinnen der Carry-Over Effekt eher unterschätzt wird.

Das Scheitern hochwirksamer Therapie ist im klinischen Alltag leider häufig. Insbesondere bei chronisch Kranken kommt es immer wieder zu Misserfolgen und damit zu negativen Carry-Over Effekten, die möglicherweise auf neue Therapien übertragen werden können.

Es ist alltägliche Praxis, eine Therapie bei ausbleibendem Erfolg abzubrechen und eine neue zu beginnen. Aus unseren Daten geht hervor, dass so die Gefahr der Wiederholung von Therapieabbrüchen und dem Festigen von negativen Vorerfahrungen besteht. Die wiederum stellt eine ungünstige Voraussetzung für den Erfolg einer erneuten Therapie dar. Es sollte daher vor Beginn einer neuen Therapie auch deren potentieller Misserfolg und die daraus resultierenden Folgen berücksichtigt und diese gegen den größtmöglichen Benefit abgewogen werden.

Unsere Daten haben gezeigt, wie wichtig es ist negative Vorerfahrungen zu vermeiden und das Vertrauen der Patienten und Patientinnen durch erfolgreiche Behandlungen zu stärken. Denn auch in Zukunft werden sich Therapiemisserfolge nicht immer vermeiden lassen.

Ein Lösungsansatz wäre, da wir die Auswirkung von Lernprozessen und deren Generalisation kennen, weiter den Kontext zu variieren, um zu erforschen, wie unterschiedlich eine neue Therapie im Vergleich zu den vorangegangenen sein sollte, um den negativen Carry-Over Effekt durchbrechen zu können. In unserer Studie haben wir diesbezüglich nur die Darreichungsform der Medikation geändert, daher wäre es wichtig, weitere beeinflussende

Faktoren zu identifizieren. Möglicherweise unterscheiden sich die Effektstärken der einzelnen Faktoren interindividuell. Ein weiterer Schritt wäre vor einer Therapie mit dem jeweiligen Patienten oder der jeweiligen Patientin, dessen bzw. deren persönliche Schlüsselbegriffe herauszufinden.

Des Weiteren sollte die Interaktion zwischen Lernen und Erwartung berücksichtigt werden, insbesondere in Bezug auf negative Vorerfahrungen. Es ist anzunehmen, dass positive Erwartungen nach wiederholten Misserfolgen geringer ausgeprägt sind und so zu Beginn einer neuen Therapie eine wichtige Voraussetzung für deren Erfolg nicht gewährleistet ist. Die neue Therapie müsste starke Aspekte für ein vielversprechendes Ergebnis aufzeigen, um dennoch in den Versuchsteilnehmenden positive Erwartungen und Hoffnung zu wecken. Das unterstreicht wie wichtig es sein kann, Informationen und realistische Ziele einer Therapie zu Beginn mit dem Versuchsteilnehmenden eindrücklich zu diskutieren. Hier sollte berücksichtigt werden, dass in unserer Studie die Versuchsteilnehmenden zu der Medikation an Tag 3 nur wenig Informationen erhalten hatten. Möglicherweise hätte eine ausführlichere verbale Instruktion Erwartung und Wirksamkeit beeinflusst.

Wir konnten zeigen, dass sich Vorerfahrungen, insbesondere negative auf eine neue Therapie übertragen lassen. Unser Versuch den Carry-Over Effekt durch eine Veränderung der Medikation zu durchbrechen zeigte nicht den gewünschten Erfolg. Diese Arbeit betont die Wichtigkeit des Bewusstseins des Behandelnden für interindividuelle Erwartungen und persönliche Vorerfahrungen der Patienten und Patientinnen sowie den gezielten Umgang mit Informationen.

Die Erforschung weiterer Strategien um negative Vorerfahrungen zu vermeiden und positive zu stärken, ist wichtig, um in Zukunft das Ansprechen der einzelnen Therapien zu gewährleisten und Chronifizierung von Krankheiten zu durchbrechen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die zunehmende Anzahl chronisch Kranker stellt die Medizin vor eine große Herausforderung. Durch negative Erfahrungen aus vorherigen Behandlungen sinken die Erwartungen der Patienten und Patientinnen an neue Therapieansätze und führen damit zu ausbleibendem Erfolg trotz potenter Therapien. Diese Carry-Over Effekte gilt es zu entschlüsseln und zu durchbrechen. Weiterhin von Bedeutung ist es nicht nur eine Strategie zur Vermeidung der Festigung negativer Vorerfahrungen zu entwickeln, sondern sich den Carry-Over Effekt im Falle positiver Vorerfahrungen zu Nutze zu machen und diese zu stärken, um bessere Therapieerfolge zu erzielen.

Wir untersuchten drei Tage in einem Hitzeschmerzmodell in gesunden Versuchsteilnehmenden die Auswirkungen positiver und negativer Vorerfahrungen auf eine neue Therapie. Wir variierten die Darreichungsform der neuen Therapie. Einem Teil der Versuchsteilnehmenden wurde das neue analgetische Medikament in der gleichen Darreichungsform, in Form eines Pflasters, verabreicht, der andere Teil der Versuchsteilnehmenden erfuhr einen Wechsel und erhielt das Medikament in Form einer Tablette. Es ergab sich ein Modell mit den Variablen Vorerfahrungen (positiv/negativ) und Darreichungsform der Medikation (identisch/Wechsel). Zudem wurde die Erwartung der Versuchsteilnehmenden an die Therapie erhoben.

In unseren Ergebnissen konnten wir zeigen, dass sich Vorerfahrungen auf eine neue Behandlung auswirken und diese im Falle negativer Vorerfahrungen signifikant weniger wirksam ist. Des Weiteren konnten wir keinen Effekt bezüglich des Wechsels in der Darreichungsform finden, es bleibt also fraglich, ob eine solche Maßnahme allein zur Überwindung oder Auslöschung negativer Vorerfahrungen geeignet ist. Der Carry-Over Effekt führte im Umkehrschluss also zumindest teilweise zu Übertragung von Vorerfahrungen auf eine neue Behandlung. Ziel weiterer Forschungsarbeiten sollte es sein, einen Weg zu finden, gerade im Fall chronisch kranker Patienten und Patientinnen, negative Vorerfahrungen und die damit verbundenen Auswirkungen auf eine neue Therapie zu überwinden. Für den klinischen Alltag ist es von großer Wichtigkeit, negative Erfahrungen zu vermeiden und positive Therapieerfahrungen zu stärken und so dazu beizutragen, dass sich die volle Wirksamkeit einer neuen Therapie entfalten kann.

6. LITERTURVERZEICHNIS

1. Amanzio, M., Benedetti, F. (1999): Neuropharmacological dissection of placebo analgesia. *Journal of Neuroscience* 19 (1), 484-494.
2. André-Obadia, N., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. (2011): On the importance of placebo timing in rTMS studies of pain relief. *Pain* 152, 1233-1237.
3. 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. *Journal of Neuroscience* 23 (10), 4315-4323.
4. Batterman, R. C., Lower, W. R. (1968): Placebo responsiveness – influence of previous therapy. *Ther. Res. Clin. Exp.* 10, 136-143.
5. Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuircheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., Tracey, I. (2011): The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci. Transl. Med.* 3, 70ra14.
6. Brown, C.A., Seymour, B., El-Dereby, W., Jones, A. K. P. (2008): Confidence in beliefs about pain predicts expectancy effects on pain perception and anticipatory processing in right anterior insula. *Pain* 139, 324-332.
7. Colloca, L., Benedetti, F. (2006): How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 124 (1-2), 126-133.
8. Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., Urca, G. (2002): Sensory determinants of thermal pain. *Brain* 125, 501-510.
9. Doering, B., Rief, W. (2012): Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends in Pharmacological Sciences* 33, 165-172.

10. Egorova, N., Park, J., Orr, S. P., Kirsch, I., Gollub, R. L., Kong, J. (2015): Not seeing or feeling is still believing: conscious and non-conscious pain modulation after direct and observational learning. *Sci. rep.* 5, 16809.
11. Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., Rief, W. (2013): The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature reviews. Drug discovery* 12, 191-204.
12. Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., Benedetti, F. (2010): Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet* 375, 686-695.
13. Hunter, A. M., Cook, I. A., Tartter, M., Sharma, S. K., Disse, G. D., Leuchter, A. F. (2015): Antidepressant treatment history and drug-placebo separation in a placebo-controlled trial in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 3833-3840.
14. Kessner, S., Forkmann, K., Ritter, C., Wiech, K., Ploner, M., Bingel, U. (2014): The effect of treatment history on therapeutic outcome: psychological and neurobiological underpinnings. *PLoS One* 9, e109014.
15. Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., Bingel, U. (2013): The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA Intern. Med* 173, 1468-1469.
16. Malström, E-M., Stjerna, J., Högestätt, E., Westergren, H. (2016): Quantitative sensory testing of temperature thresholds: possible biomarkers for persistent pain? *Journal of Rehabilitation medicine* 48, 43-47.
17. Morin, C., Bushnell, M. (1998): Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *Pain* 74 (1), 67-73.
18. Pavlov, I. P., Anrep, G. V. (1927): *Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex.* Oxford Univ. Press.

19. Petersen, L., Finnerup, N. B., Grosen, K., Pilegaard, H. K., Tracey, I., Benedetti, F., Price, D.D., Jensen, T.S., Vase, L. (2014): Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain* 155, 2687-2698.
20. Rakel, D., Barrett, B., Zhang, Z., Hoelt, T., Chewing, B., Marchand, L., Scheder, J. (2011): Perception of empathy in the therapeutic encounter: Effects on the common cold. *Patient Education and Counseling* 85 (3), 390-397.
21. Rosenthal, R., Fode, K. L. (1963): The effect of experimenter bias on the performance of the albino rat. *Behavioral Science* 8, 183-189.
22. Shepard, R. N. (1987): Toward a universal law of generalization for psychological science. *Science* 237, 1317-1323.
23. Suchman, A. L., Ader, R. (1992): Classic conditioning and placebo effects in crossover studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 52, 372-377.
24. Vase, L., Vollert, J., Finnerup, N. B., Miao, X., Atkinson, G., Marshall, S., Nemeth, R., Lange, B., Liss, C., Price, D. D., Maier, C., Jensen, T. S., Segerdahl, M. (2015): Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain* 156, 1795-1802.
25. Wager, T. D., Atlas, L. Y. (2015): The neuroscience of placebo effects: Context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 403-418.
26. World Medical Association (1974): Declaration of Helsinki. *Lancet* 1 (353), 1418-1419.
27. Zunhammer, M., Ploner, M., Engelbrecht, C., Bock, J., Kessner, S., Bingel, U. (2017): The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. *Science Translation Medicine* 9, eaal2999.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
VAS	Visuelle Analogskala
WMA	World Medical Association

8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

8.1 Abbildungen:

Abbildung Nr. 1: Versuchsaufbau

Abbildung Nr. 2: VAS-Rating Tag 1 der Konditionierung

Abbildung Nr. 3: VAS-Rating Tag 2 der Konditionierung

Abbildung Nr. 4: VAS-Rating Tag 3 Testung der Analgetischen Wirksamkeit

Abbildung Nr. 5: Carry- Over Effekt

8.2 Tabellen

Tabelle Nr. 1: Klassische Konditionierung

Tabelle Nr. 2: Verteilung Geschlechter

Tabelle Nr. 3: VAS- Werte

Tabelle Nr. 4: Analgetische Wirksamkeit an Tag 3 (Differenz VAS Kontroll-Wirkstelle)

Tabelle Nr. 5: ANOVA Differenz Schmerzrating (Kontrollstelle -Wirkstelle)

Tabelle Nr. 6: Temperaturen

Tabelle Nr. 7: ANCOVA Stimulationstemperatur Tag 3

Tabelle Nr. 8: Erwartung

Tabelle Nr. 9: ANCOVA Erwartung Tag 3

9. ANHANG

9. 1 Datenblatt

Datenblatt "Carryover"

VP: _____

Datum: _____

1. Bestimmung Schmerzschwelle

Reiz 1	Reiz 2	Reiz 3	Reiz 4	MW

2. Kalibrierung (Schwelle -1,5°)

	VAS 20	VAS 50	VAS 80
Tag 1			
Tag 2			
Tag 3			

3. Zuordnung

Positiv
Pflaster

Negativ
Tablette

4. Probandengeld auszahlen

9. 2 Fragebogen Erwartungen und Wirksamkeit

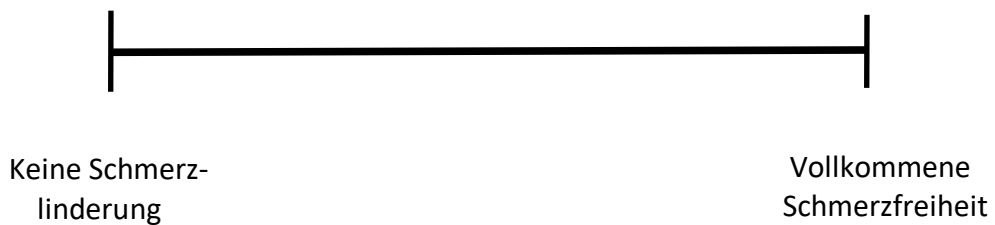
Fragebogen Pflaster

VP-Code: _____

Datum: _____

Phase: _____

Welche Wirkung erwarten Sie von dem Pflaster?



Würden Sie das analgetische Pflaster weiterempfehlen? JA /
NEIN

Würden Sie es selbst benutzen? JA / NEIN

Wie stark schätzen sie die schmerzreduzierende Wirksamkeit des Pflasters auf einer Skala von 0 - 5 ein (0=gar nicht, 5=maximal)?

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

9.3 Publikationen

Zunhammer, M., Ploner, M., Engelbrecht, C., Bock, J., Kessner, S., Bingel, U. (2017): The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. *Science Translation Medicine* 9, eaal2999.

10. DANKSAGUNG

Ich möchte mich ausdrücklich bei meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Ulrike Bingel bedanken, die mir die Chance diese Arbeit zu verwirklichen ermöglicht hat und diese mit Hingabe und Geduld betreut hat. Des Weiteren gilt mein ausdrücklicher Dank Katarina Forkmann, die den Aufbau dieser Arbeit mit Rat und aufmunternden Worten begleitet hat. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Matthias Zunhammer für seine Bemühungen, mir die Welt der Statistik zu veranschaulichen sowie für seine Hartnäckigkeit und Überzeugung. Ich danke der Arbeitsgruppe von Prof. Bingel für ihr warmherziges Willkommen und den spannenden Einblick in wissenschaftliche Diskussionen, sowie für das kritische Hinterfragen meiner Ergebnisse, das mir immer wieder ein guter Ansporn war. Danke an Elina Richter und Karoline Neumann für ihr feines Geschick bei der sprachlichen und formellen Ausgestaltung. Zuletzt möchte ich allen Versuchsteilnehmenden danken, dass sie an dieser Studie teilgenommen haben.

LEBENS LAUF

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