Aus dem Lehrstuhl für Medizinische Psychologie und Soziologie
der Universität Augsburg

Der Placeboeffekt – Eine biopsychosoziale Perspektive

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. rer. biol. hum.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg

von

Katharina Magdalena Lembke

Augsburg, 14.01.2025

Eidesstattliche Versicherung und Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

Statutory declaration and statement

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

Augsburg, 14.01.2025

Erstgutachterin (Hauptbetreuerin): Prof. Dr. Miriam Kunz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Dr. Michael Frühwald

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1
1.1 Schmerzwahrnehmung, -verarbeitung und -modulation 1
1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung 9
1.3 Modulation der Schmerzwahrnehmung 16
1.4 Der Placeboeffekt 21
1.5 Ziel der Studie und Forschungsfragen 33
1.6 Hypothesen 34
2. Material und Methoden 35
2.1. Studienpopulation 35
2.2 Schmerzinduktion 35
2.3 Studienablauf 36
2.4 Untersuchungsdurchführung 36
2.5 Abhängige Variablen 40
2.6 Statistische Auswertung 42
3. Ergebnisse 45
3.1 Demografische Daten 45
3.2 Schmerzschwellenbestimmung 45
3.3 Placeboeffekt im Schmerzrating 45
3.4 Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck 46
3.5 Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und Placeboeffekten im mimischen Schmerzausdruck 49
3.6 Geschlechtereffekte 50
3.7 Assoziation von Placeboeffekten im Schmerzrating, mimischen Schmerzausdruck und Optimismus 56
4. Diskussion 58
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 58
4.2 Der Placeboeffekt im Schmerzrating und in der Schmerzmimik 59
4.3 Der Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und Placeboeffekten im mimischen Schmerzausdruck 65
4.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Placeboanalgesie 71
4.5 Modulation von Placeboeffekten im Schmerzrating und in der Schmerzmimik durch Optimismus 79
4.6 Limitationen 82

4.7 Implikationen 83
5. Zusammenfassung 87
6. Abstract 89
7. Literaturverzeichnis 91
I Abkürzungsverzeichnis 108
II Abbildungsverzeichnis 109
III Tabellenverzeichnis 110

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1. Einleitung

1.1 Schmerzwahrnehmung, -verarbeitung und -modulation

Schmerz ist ein multidimensionales Erlebnis, das durch die Interaktion psychologischer, sozialer und biologischer Komponenten geprägt wird und dazu dient, den Körper vor Bedrohungen und Schädigungen zu schützen. Die International Association for the Study of Pain (IASP) legte 1994 eine Definition von Schmerz fest, die ihn als ein unangenehmes sensorisches und emotionales Erlebnis beschreibt, welches entweder mit einem tatsächlichen oder möglichen Gewebeschaden in Zusammenhang steht oder anhand entsprechender Bezeichnungen charakterisiert werden kann (Merskey et al., 1994). Diese Definition umfasst neben der Qualität des Schmerzes (Sinneserlebnis) ebenfalls den emotionalen Anteil von Schmerz (Gefühlserlebnis). Damit wird hervorgehoben, dass Schmerz mehr als nur eine reine Reizwahrnehmung ist und auch ohne Gewebsschädigung auftreten kann (Kröner-Herwig et al., 2011). Bevor die Sinnesempfindung „Schmerz“ entstehen kann, müssen zunächst potenziell oder tatsächlich schädigende Reize über ein spezielles System im Körper registriert und an das Gehirn weitergeleitet werden.

1.1.1 Nozizeption und Schmerzverarbeitung

Die Wahrnehmung von Schmerz stellt ein bewusstes, subjektives Erlebnis dar, das sowohl sensorische als auch emotionale Aspekte umfasst und durch schädliche Einflüsse verursacht wird. Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff Nozizeption jene Prozesse, bei denen das Nervensystem potenziell schädliche Reize detektiert, analysiert und weiterleitet. Solche schädlichen Reize sind in der Lage, Zellgewebe zu schädigen und können thermischer, chemischer oder mechanischer Natur sein. Die Nervenzellen, die bei der Wahrnehmung und Verarbeitung dieser Reize beteiligt sind, werden als Nozizeptoren oder nozizeptive Neuronen bezeichnet. Dabei handelt es sich um spezialisierte primäre afferente Nervenzellen, die überwiegend in der Haut vorkommen, jedoch auch in nahezu allen anderen Geweben –mit Ausnahme des Gehirns und parenchymatöser Organe. Aufgrund unterschiedlicher Fasereigenschaften lassen sich Nozizeptoren histologisch in Aδ-Fasern (dünn myelinisiert) und C-Fasern (unmyelinisiert) unterscheiden. Die unterschiedlichen Fasersysteme führen dazu, dass einzelne Schmerzreize qualitativ und zeitlich unterschiedlich wahrgenommen werden können. Schmerzreize, die über die schnellleitenden Aδ-Fasern vermittelt werden, werden als plötzliche, ziehend und präzise verortbare Wahrnehmung charakterisiert, während die langsam leitenden C-Fasern jenen Schmerz vermitteln, der als verzögert

auftretend, brennend und schlecht lokalisierbar beschrieben wird (Valet, Sprenger, & Tölle, 2010). Nozizeptive Nervenzellen bilden gemeinsam das nozizeptive System. Nozizeptoren leiten die Signale zunächst über das Hinterhorn in das Rückenmark; Nozizeptoren des Kopfbereiches projizieren hingegen zum Trigeminuskern im Hirnstamm. Bei dem von Aδ-Fasern vermittelten Schmerz wird das Signal unmittelbar an ein zwischengeschaltetes Interneuron zu motorischen Nervenzellen weitergeleitet. Diese verlassen das Rückenmark über das Vorderhorn und lösen dann die motorischen Schutzreflexe, wie beispielsweise das Wegziehen der Hand von der heißen Herdplatte, aus. Zur gleichen Zeit aktiviert das Schmerzsignal über das aszendierende System aus dem Rückenmark bzw. Trigeminuskern heraus das thalamokortikale nozizeptive System. Das ankommende Schmerzsignal wird zunächst im Gehirn an den Thalamus weitergeleitet. Von dort aus wird es anschließend auf subkortikale und kortikale Regionen übermittelt (Groh, Mease, & Krieger, 2017; Schaible & Schmidt, 2005).

Schmerz wird als polymodale Erscheinung verstanden, die aus der Integration sensorischer, motorischer, vegetativer und affektiver Komponenten entsteht. Entsprechend der Schmerzart fließen die Komponenten in variierendem Maße in die Bewertung des Schmerzes (kognitive Komponente) sowie in die Schmerzäußerung (psychomotorische Komponente) ein (Gallacchi & Pilger, 2005). Informationen der einzelnen Schmerzkomponenten werden über verschiedene Strukturen des zentralen Nervensystems vermittelt.

Schmerzreize aus peripheren Regionen werden bei der sensorisch-diskriminativen Komponente über den trigemino- und spinothalamischen Pfad an die ventroposterolateralen und ventroposteromedialen Thalamus-Kerngruppen weitergeleitet und von dort auf somatosensorische Kortexareale verteilt. Bei der sensorisch-diskriminativen Komponente werden die nozizeptiven Informationen aus der Peripherie über den spino- und trigeminothalamischen Trakt zu den ventroposterolateralen und ventroposteromedialen Kerngruppen des Thalamus geleitet und auf somatosensorische Kortexareale verteilt. Diese Verarbeitung ermöglicht die bewusste Wahrnehmung der Qualität, Lokalisation, Intensität, Dauer und Häufigkeit eines noxischen Reizes (Bingel et al., 2004; Ploner, Schmitz, Freund, & Schnitzler, 1999).

Die affektive Komponente spiegelt die Unangenehmheit eines Ereignisses wider. Das Ausmaß der erlebten Unangenehmheit kann dabei je nach Kontext (z. B. Anwesenheit anderer) und früheren Lernerfahrungen (z. B. bereits überwundener Schmerzen)

variieren. Die affektive Schmerzkomponente ist unter anderem mit der Aktivierung des anterioren cingulären Cortex (ACC), anterioren Teilen im insulären Kortex, medial gelegenen Teilen des Thalamus und dem präfrontalen Kortex assoziiert (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Höfle, Hauck, Engel, & Senkowski, 2010).

Die kognitive Bewertung eines Schmerzreizes und die Beurteilung der Bedeutung für den Organismus hinsichtlich der Gefährlichkeit erfolgt durch die kognitive Komponente. Auch bei dieser Komponente spielen die kontextuellen Umstände im Moment der Schmerzempfindung sowie vorherigen Lernerfahrungen eine wesentliche Rolle bei der Interpretation des Reizes. Bei der kognitiven Bewertung eines Reizes sind der medial präfrontale Kortex, der vordere anteriore cinguläre Kortex, anteriore insuläre und der parietale Assoziationskortex beteiligt (Kong, White, et al., 2006).

Die vegetative Schmerzkomponente umfasst vegetative körperliche Begleiterscheinungen als Antwort auf den Schmerzreiz, wie z. B. eine Puls- oder Blutdrucksteigerung. Die strukturelle Beteiligung der vegetativen Schmerzkomponente ist bislang nur unzureichend untersucht. Forschungsarbeiten, die sich mit der Beeinflussung kardialer Faktoren unabhängig vom Schmerz befassten, fanden heraus, dass Subeinheiten des anterioren cingulären Kortex (Critchley et al., 2003; Matthews, Paulus, Simmons, Nelesen, & Dimsdale, 2004), präfrontale und mediotemporale Regionen (Critchley, Corfield, Chandler, Mathias, & Dolan, 2000), der Hypothalamus, das periaquäduktale Grau und die Amygdala (Blackburn-Munro, 2004) im Zusammenhang mit der Modulation kardiovaskulärer Parameter stehen.

Die motorische Komponente zeigt sich in Schutzreflexen oder Schonhaltungen zur Vermeidung weiterer schädlicher Reize. Funktionelle Bildgebungsstudien deuten darauf hin, dass bei der Konzeption und Ausführung von bewegungsbezogenen Abläufen, im Rahmen der Schmerzwahrnehmung, der dorsale und mittlere Anteil des anterioren cingulären Kortex, der primär motorische Kortex, die Basalganglien, das Zerebellum und der supplementär motorische Kortex involviert sind (Valet et al., 2010).

1.1.2 Experimentelle Induktion und Messung von Schmerz

Der Begriff „Schmerzmessung“ beschreibt die Erfassung von experimentellem oder klinischem Schmerz unter Verwendung sowohl objektiver als auch subjektiver Messgeräte. Mithilfe experimenteller Schmerzmessungen können unter standardisierten Bedingungen, bei denen einheitlich verabreichte nozizeptive Reize eingesetzt werden, sowohl individuelle Schmerzberichte als auch objektive Schmerzantworten untersucht werden. Dadurch wird die Erforschung grundlegender Schmerzmechanismen, die

Diagnostik pathologischer Entwicklungen des Schmerzsystems sowie die quantitative Feststellung der Effektivität schmerztherapeutischer Maßnahmen ermöglicht (Lorenz & Faden, 2002). Ein wesentlicher Vorteil der experimentellen Schmerzinduktion und -messung liegt darin, dass sowohl der Reiz als auch die darauffolgende Schmerzreaktion präzise bestimmt werden können. Die exakte Reizkontrolle beim experimentell induzierten Schmerz ermöglicht demnach die Bestimmung eines unmittelbaren Bezugs von individueller, verhaltensbezogener und körperlicher Antwort auf den experimentell verabreichten Reiz.

Schmerzinduktion:

Es existieren unterschiedliche Methoden zur experimentellen Schmerzinduktion. Neben der mechanischen Stimulation sind ebenfalls thermische, elektrische und chemische Stimulationen möglich. Zudem kann experimenteller Schmerz durch Gewebeischämie (Blockade der Gewebedurchblutung) ausgelöst werden (Kumar Reddy, Naidu, Rani, & Rao, 2012). Die jeweiligen Induktionsmethoden variieren unter anderem in Hinblick auf die erforderlichen technischen Ressourcen, die Schmerzfaserselektivität und das Ausmaß der Regulierbarkeit. Je nachdem, ob spezifische klinische Schmerzsymptome untersucht oder spezifische physiologische Messsysteme integriert werden sollen, erfordert es ebenfalls eine differenzierte Auswahl des jeweiligen Induktionsverfahrens. Jede Methode aktiviert das nozizeptive System auf eine andere Art, sodass durch verschiedene Induktionsmethoden vielfältige Erkenntnisse über die Schmerzwahrnehmung einer Person erlangt werden können (Neddermeyer, Flühr, & Lötsch, 2008). Während sich die Wirkung von Hitzereizen auf die Hautnozizeptoren beschränkt, aktivieren mechanische Schmerzreize überwiegend Schmerzrezeptoren in tieferen Schichten. Da nozizeptive Reize je nach Rezeptorart auf Ebene des Rückenmarks unterschiedlich verschaltet werden, erfolgt ebenfalls eine abweichende Verarbeitung der jeweiligen Reize (Rollman & Lautenbacher, 2001). Die systematische Unterschiedlichkeit der Ergebnisse, je nach Induktionsmethode, bedingt ebenfalls Unterschiede in den subjektiven Schmerzqualitäten. So wirken bestimmte experimentell verabreichte Schmerzreize für den Probanden eher bekannt und sind mit einem nur geringen Ausmaß an Bedrohung assoziiert, wohingegen andere Schmerzreize als eher unnatürlich und gefährlich wahrgenommen werden. Die optimale Auswahl des jeweiligen Verfahrens ist demnach maßgeblich von dem Anliegen in Hinblick auf Analyse und Beurteilung abhängig. Neben der Wahl der geeigneten Schmerzinduktionsmethode

muss auch ein passendes Verfahren zur Messung der Schmerzreaktion ausgewählt werden.

Schmerzmessung:

Zur Erfassung der Schmerzwahrnehmung können sowohl objektive als auch subjektive Messmethoden eingesetzt werden. Im Rahmen einer subjektiven Schmerzerfassung orientiert man sich insbesondere an Beurteilungsskalen, wie z. B. an visuellen Analogskalen, verbale sowie numerische Beurteilungsskalen. Diese werden vor allem im Rahmen der Erfassung der individuellen Schmerzschwelle herangezogen. Die Schmerzschwelle entspricht der geringsten schmerzauslösenden Reizstärke und erfasst am ehesten die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente. Die Schmerzschwelle bei thermischen Reizen liegt z. B. je nach Induktionsgerät bei 41-45 °C (Schaible & Schmidt, 2007). Verfahren zur Schwellenmessung sind vorteilhaft, da sich die zugrundeliegenden Erfordernisse für den Forscher und Probanden in gleicher Weiße leicht darstellen, können aber mit Fehlerquellen einhergehen, wenn Probanden beispielsweise dazu neigen, vorzeitig eine Veränderung im Sinne einer schmerzhaften Wahrnehmung zu berichten (Erwartungsfehler) (Lorenz & Faden, 2002). Bei der Beurteilung von Reizen oberhalb der Schmerzschwelle kann im Sinne der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente die Intensität eines Reizes und im Sinne der affektiven Schmerzkomponente die Unangenehmheit des Reizes bewertet werden. Der verbale Schmerzbericht ist die am häufigsten angewandte Form der subjektiven Schmerzerfassung. Obwohl Beurteilungsskalen als validiertes Messinstrument anerkannt sind, weist der verbale Schmerzbericht Einschränkungen auf, da er nicht immer eingesetzt werden kann (z. B. bei Personen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen) oder einer potenziell bewussten Verzerrung unterliegen kann (z. B. durch Erwartungseffekte oder Antworten im Sinne der sozialen Erwünschtheit) (Hadjistavropoulos & Craig, 2002).

Da das Schmerzerleben im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts nicht nur durch ein subjektives Erleben entsteht, sondern auch von physiologischen und motorischen Reaktionen begleitet wird, sollten neben subjektiven Maßen auch objektive Methoden zur Schmerzerfassung eingesetzt werden. Im Rahmen der objektiven Schmerzmessung werden autonome und motorische Reaktionen des Nervensystems in Folge einer experimentellen Stimulation untersucht (Lorenz & Faden, 2002). Dabei wird unter anderem auf Verfahren der Elektroenzephalografie (EEG), der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT), der Elektrokardiografie (EKG) und der Messung der

elektrodermalen Aktivität (EDA) zurückgegriffen. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung objektiver Schmerzreaktionen bietet die Analyse des mimischen Schmerzausdrucks (Kunz & Lautenbacher, 2014). Die Analyse muskulärer Bewegungen erfolgt mittels Facial Action Coding System (FACS) (Ekman & Friesen, 1978). Diese Analysen sind besonders hilfreich bei der Auswertung von Schmerzreaktionen bei Menschen, die sich aufgrund eines normwertigen Entwicklungsstandes (z. B. Kleinkinder) oder einer verbalen Einschränkung (z. B. dementiell erkrankte Personen) nicht adäquat verbal äußern können. Des Weiteren zeigt sich, dass die Erfassung non-verbaler Schmerzreaktionen im Vergleich zu verbalen Schmerzangaben seltener einer bewussten Verzerrung unterliegen, da sie eher reflexiv sind und automatisch ablaufen (Hadjistavropoulos & Craig, 2002).

Wie bei der Wahl der Schmerzinduktionsmethode ist es auch bei der Auswahl der Schmerzerfassungsmethode wichtig zu berücksichtigen, dass die verschiedenen Methoden unterschiedliche Facetten des Schmerzerlebens erfassen und demnach jeweils spezifische Erkenntnisse über die Schmerzwahrnehmung liefern. Auch in diesem Fall wird die Auswahl einer geeigneten Messmethode maßgeblich durch die zugrundeliegende Forschungsfrage und den apparativen Verfügbarkeiten geleitet. Die Vorteile der experimentellen Schmerzinduktion liegen im Wesentlichen darin, dass sie sorgfältig durchgeführt, ohne Risiko einer Gewebeschädigung einhergeht, wiederholbar ist und durch die präzise Reizkontrolle (bezogen auf Intensität und Dauer) ein eindeutiges Schmerzerleben auslöst. Darüber hinaus ist experimenteller Schmerz an unterschiedlichen anatomischen Orten auslösbar (Kröner-Herwig et al., 2011).

1.1.3 Der mimische Schmerzausdruck

Im Rahmen der objektiven Schmerzerfassung spielt der mimische Schmerzausdruck in der vorliegenden Arbeit eine zentrale Rolle, weshalb er nachfolgend ausführlich beschrieben wird. Der mimische Schmerzausdruck ist ein wichtiges Signal in der Schmerzkommunikation und -diagnostik. Wie bereits zuvor erwähnt, ist er insbesondere in der klinischen Schmerzdiagnostik und -messung von verbal eingeschränkten Menschen, die sich entweder noch nicht (z. B. Neugeborene) oder nicht mehr (z. B. demenziell erkrankte Patienten) sprachlich mitteilen können, ein unverzichtbares Instrument (Kunz, Scharmann, Hemmeter, Schepelmann, & Lautenbacher, 2007; Lautenbacher & Kunz, 2017). Der mimische Schmerzausdruck dient in sozialen Interaktionen als ein wichtiges Kommunikationssignal, das in der Lage ist, andere Personen emotional zu aktivieren. Er kann nicht nur Mitgefühl auslösen, sondern

ebenfalls die Bereitschaft wecken, Unterstützung zu leisten (Craig, Prkachin, & Grunau, 1992; Hadjistavropoulos et al., 2011). Untersuchungen legen nahe, dass es sich beim mimischen Schmerzausdruck um eine eigenständige Reaktion handelt, die sich von anderen Emotionsausdrücken im Gesicht unterscheidet. So waren beispielsweise ungeschulte Beobachter in der Lage, den mimischen Schmerzausdruck auf unterschiedlichen Bild- und Filmmaterialien von anderen fazialen Affektausdrücken zu unterscheiden (Kappesser & Williams, 2002; Simon, Craig, Gosselin, Belin, & Rainville, 2008). Die mimische Muskulatur wird vom motorischen Anteil des siebten Hirnnervs (Nervus fazialis) innerviert (Filler & Cotofana, 2020). Bislang liegt eine Vielzahl von Studien zum mimischen Schmerzausdruck vor.

In der Regel wird die mimische Schmerzreaktion mit Hilfe des Facial Action Coding System (FACS) (Ekman & Friesen, 1978) erfasst und analysiert. Mithilfe des Facial Action Coding Systems lassen sich mimische Reaktionen objektiv, verlässlich und detailliert beschreiben und analysieren. Bis heute gilt das Facial Action Coding System für die Analyse von Mimikreaktionen als Goldstandard und ermöglicht so die Vergleichbarkeit mimischer Analysen über verschiedene Studien hinweg (Kunz & Lautenbacher, 2019). Dabei werden mimische Bewegungseinheiten, die sogenannten Action Units (AUs), in denen die Mimikreaktionen kodiert werden, von einem zertifizierten FACS Coder erfasst. Die Unterscheidung der jeweiligen AUs erfolgt durch die Differenzierung der unabhängig voneinander innervierten Muskeln bzw. Muskelgruppen. Durch den teilweisen Zusammenschluss verschiedener Muskeln oder Muskelanteile ist die Messeinheit der Action Units nicht als eine Muskel-, sondern vielmehr als eine Bewegungseinheit zu verstehen. Insgesamt umfasst das System 44 Action Units, die auf Grundlage der Aktivierung bestimmter Muskeln oder Muskelanteilen kodiert werden und eine umfassende Beschreibung jeglicher mimischen Reaktion ermöglichen. Für jede Muskelbewegung wird neben der Häufigkeit des Auftretens (Frequenz) auch die Intensität im jeweiligen Zeitfenster kodiert. Die Intensität wird mittels Fünf-Punkte-Skala (a = leicht, b = mäßig, c = deutlich, d = stark, e = maximal) erfasst. Lediglich die Action Units 45 (Lidschlag) und 46 (Zwinkern) werden nicht hinsichtlich ihrer Intensität kodiert. Die Intensitäts- und Frequenzkodierung erfolgt stets durch einen zertifizierten FACS Coder. Wissenschaftliche Untersuchungen belegen, dass bei mimischen Schmerzäußerungen charakteristisch spezifische Action Units auftreten. Bezogen auf die mimische Schmerzreaktion betrifft dies vor allem die Action Unit 06_07 (Muskelkontraktion um die Augenpartie; M. orbicularis oculi), die Action Unit 04 (Kontraktion der Augenbrauenmuskulatur; M. corrugator supercilii), die Action Unit 09_10

(Anheben der Oberlippe sowie Bildung von Falten auf dem Nasenrücken; M. levator labii superioris) und die Action Unit 25_26_27 (das Öffnen des Mundes; M. orbicularis oris) (siehe Abbildung 3 unter *2.5.2*). Der auf diese Art dargestellte mimische Schmerzausdruck lässt sich über verschiedene Personengruppen hinweg, unabhängig von Alter, Geschlecht und körperlichen Erkrankungen (Demenz, Depressionen, Anorexie) stabil beobachten (Kunz & Lautenbacher, 2019). Zudem gleichen die mimischen Schmerzreaktionen bei experimentell induziertem Schmerz dem klinischen Schmerz (Kunz, Meixner, & Lautenbacher, 2019).

Die primäre Aufgabe des mimischen Schmerzausdrucks besteht darin, das Schmerzempfinden abzubilden. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich die affektive und die sensorisch-diskriminative Komponente von Schmerz im mimischen Schmerzausdruck widerspiegeln (Kunz, Lautenbacher, LeBlanc, & Rainville, 2012). Die affektive Komponente spiegelt sich überwiegend in der Kontraktion der Augenbrauenmuskulatur (M. corrugator supercilii; AU04) und das verstärkte Hochziehen der Oberlippe und Nasenrümpfen wider. Der sensorische Schmerzbericht korreliert überwiegend mit der Muskelkontraktion im Augenbereich (M. orbicularis oculi; AU06_07). Durch Zusammenkneifen der Augen kann ein Patient einen mimischen Indikator für die wahrgenommene Schmerzintensität vermitteln (M. labii superioris; AU09_10) (Kunz, Lautenbacher, et al., 2012). Es konnte ebenfalls belegt werden, dass das Auftreten von mimischen Schmerzausdrücken mit der Aktivität von Hirnarealen verbunden ist, die sensorische Schmerzqualitäten verarbeiten (z. B. primärer somatosensorischer Kortex), sowie von Arealen, die affektive Qualitäten des Schmerzes verarbeiten (z. B. anteriorer cingulärer Kortex ACC) (Kunz, Chen, Lautenbacher, Vachon-Presseau, & Rainville, 2011). Es existiert eine große interindividuelle Spannbreite in der mimischen Schmerzexpressivität. So kann ein Schmerzreiz bei einer Person zu einer deutlichen Expression führen, während die mimische Schmerzreaktion bei subjektiv gleichem Schmerzempfinden bei einer anderen Person ausbleibt. Aus diesem Grund fällt die interindividuelle Korrelation zwischen mimischen Schmerzausdruck und subjektiven Schmerzbericht in der Regel nur schwach aus (Kunz, Mylius, Schepelmann, & Lautenbacher, 2004), wobei sich bei Berücksichtigung des Geschlechts deutliche Zusammenhänge zwischen dem subjektiven und mimischen Schmerzbericht, insbesondere bei Frauen, zeigt (Kunz, Gruber, & Lautenbacher, 2006; P. Schneider, Lautenbacher, & Kunz, 2022). Darüber hinaus gibt es ebenfalls interindividuelle Unterschiede im Muster schmerzindikativer Mimikreaktionen. Neben den schmerzprototypischen Mimikreaktionen enkodieren Menschen ihr Schmerzerleben

auch durch weitere Muskelkontraktionen, beispielsweise durch das Zusammenpressen der Lippen (M. orbicularis oris; AU24). Je nach Dauer und Intensität des Stimulus, der angewandten Induktionsmethode sowie der erhobenen Gruppe von Probanden, können die schmerzspezifischen Action Units in manchen Fällen nur teilweise auftreten oder durch weitere Muskelkontraktionen ergänzt werden (Craig et al., 1992; Kunz et al., 2019). Kunz et al. (2012) konnten in einer Studie mit blind geborenen Probanden und einer Kontrollgruppe von sehend geborenen Probanden zeigen, dass das Repertoire von Gesichtsmuskeln, die bei Schmerz aktiviert werden, biologisch angelegt ist. So zeigten blind geborene Personen ein sehr ähnliches Repertoire an Gesichtsbewegungen als Reaktion auf Hitzeschmerzreize wie sehend geborene. Die beiden Probandengruppen unterschieden sich jedoch hinsichtlich der Fähigkeit, verschiedene Intensitäten des physischen Erlebens von Schmerz zu enkodieren, was darauf hindeutet, dass diese Fähigkeit visuelles Lernen voraussetzt (Kunz, Faltermeier, et al., 2012).

Der mimische Schmerzausdruck kann durch unterschiedliche Einflüsse moduliert werden. Kunz et al. (2011) konnten die lerntheoretische Annahme von Wilbert E. Fordyce bestätigen, dass Schmerzverhalten - in Form von subjektiv berichtetem Schmerz, mimischen Reaktionen und Schonverhalten - durch soziale Hinwendung im Sinne einer positiven Verstärkung aufrechterhalten wird. In ihrer Untersuchung zeigten sie, dass der mimische Schmerzausdruck durch Verstärkungslernen sowohl gesteigert als auch abgeschwächt werden kann (Fordyce, 1976; Kunz, Rainville, et al., 2011). Überdies existieren Hinweise darauf, dass die Intensität der mimischen Schmerzreaktion vom Interaktionspartner abhängt. So neigen sowohl Erwachsene als auch Kinder dazu deutlich intensivere mimische Schmerzreaktionen zu zeigen, wenn eine vertraute Person anstelle eines fremden Interaktionspartners anwesend ist (Karmann, Lautenbacher, Bauer, & Kunz, 2014; Vervoort et al., 2011).

1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und - verarbeitung

Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden lange Zeit in der Schmerzforschung vernachlässigt. Berkley (1992) beschrieb auf der Grundlage seiner Analysen von circa 100 Fachzeitschriften der Neurowissenschaften, dass das Geschlecht von Probanden in schätzungsweise 45 % der Publikationen nicht berichtet wird. Er appelliert somit für eine empirische Erforschung geschlechtsspezifischer Unterschiede. In den folgenden Jahren wurden immer häufiger geschlechtsspezifische Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung, mit dem Ziel einer besseren Schmerzbehandlung, untersucht.

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich insbesondere in der Häufigkeit des Auftretens klinischer Schmerzen. In einer Übersichtsarbeit von Unruh (1996) wurden Daten aus insgesamt 118 internationalen epidemiologischen Studien zu den am häufigsten auftretenden Schmerzarten wie Kopf-, Bauch- und Rückenschmerz zusammengefasst. Bereits damals wurden bei nahezu allen Arten von Schmerz intensivere, wiederholt auftretende und andauernde Schmerzen vor allem bei Frauen festgestellt. Eine erstmalige Erfassung der deutschen Bevölkerung in Bezug auf schmerzepidemiologische Fragstellung fand im Rahmen des Bundesgesundheitssurveys 1998 statt. Die Daten erlaubten erstmalig eine präzise Feststellung von Schmerzprävalenz, -lokalisation und -intensität sowie eine Unterscheidung nach demografischen Merkmalen. Auch diese Daten zeigten in allen Altersklassen und Schmerzregionen durchgehend eine höhere Schmerzprävalenz bei Frauen (Bellach, Ellert, & Radoschewski, 2000). Höhere Prävalenzraten im Zusammenhang mit dem weiblichen Geschlecht finden sich vorwiegend bei Gelenkschmerzen, Fibromyalgie, Schulterschmerzen (Häuser et al., 2014) und Rückenschmerzen (S. Schneider, Randoll, & Buchner, 2006). Zudem zeigen die Daten, dass Frauen an mehr Körperregionen Schmerzen angeben als Männer (Hardt, Jacobsen, Goldberg, Nickel, & Buchwald, 2008) und Schmerzen häufiger und von längerer Dauer als Männer angeben (Bartley & Fillingim, 2013; Roger B Fillingim, 2000; Henschke, Kamper, & Maher, 2015; Nahin, 2015). Geschlechtsspezifische Abweichungen in der Schmerzmanifestation finden sich in nahezu allen Alterskategorien (Brattberg, Parker, & Thorslund, 1996, 1997; Brattberg, Thorslund, & Wikman, 1989), wobei der Geschlechterunterschied im frühen Alter und in den mittleren Jahren weniger stark ausgeprägt ist (Brattberg et al., 1996).

Aber auch bei experimentell induziertem Schmerz zeigen sich in Abhängigkeit von der Schmerzinduktionsmethode Geschlechterunterschiede. Im experimentellen Kontext wird die Schmerzempfindlichkeit in der Regel durch die Schmerzschwelle und die Schmerztoleranz sowie durch subjektive Schmerzberichte bezüglich Schmerzintensität und Unangenehmheit erfasst. Zudem wird die Schmerzmodulation durch deszendierende, schmerzhemmende Vorgänge und neuronale Prozesse zeitlicher Summation experimentell untersucht. Obwohl die Studien der letzten Jahre nicht immer zu einheitlichen Ergebnissen kamen, zeigt die Mehrheit der Daten bezüglich der zuvor erwähnten Aspekte des experimentell induzierten Schmerzes überwiegend, dass Frauen in der Regel eine höhere Schmerzempfindlichkeit (niedrigere Schmerzschwelle und geringere Schmerztoleranz), höhere subjektive Schmerzberichte (Schmerzintensivität

und Unangenehmheit) und eine stärkere zeitliche Summation auf neuronaler Ebene aufweisen (Roger B Fillingim, 2023; Mogil, 2012), während bei Männern stärkere endogene inhibitorische Effekte bei der Schmerzmodulation beobachtet wurden (Popescu, LeResche, Truelove, & Drangsholt, 2010). Roger B Fillingim and Maixner (1995) postulieren, dass geschlechtsspezifische Unterschiede vorallem dann auftreten, wenn die Schmerzinduktionsmethode ein Schmerzerleben bewirkt, das natürlichen Schmerzen (z. B. Kopfschmerzen, Krämpfe, Muskelschmerzen) ähnlich ist. Dies trifft insbesondere auf Methoden zu, die tiefe, tonische Schmerzsensationen auslösen (z. B. ischämischer, mechanischer oder hypothermischer Schmerz). Diese Annahme wurde zunächst durch eine Metaanalyse von Riley III, Robinson, Wise, Myers, and Fillingim (1998) bestätigt, in der sich mittlere bis hohe Effektstärken für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wahrnehmung experimentell induzierter Schmerzreize je nach angewandter Induktions- und Messmethode zeigten. Bei der Analyse der Ergebnisse wiesen Druckschmerz und elektrische Stimulation die größten Effektstärken sowohl für die Schmerzschwelle als auch die Toleranz auf. Im Gegensatz dazu zeigten Hitzereize weniger ausgeprägte und stärker schwankende Effekte. Ein systematisches Review, das die Daten aus den vergangenen zehn Jahren Schmerzforschung zusammenfasste und analysierte, kam hingegen zu dem Ergebnis, dass Abweichungen in der Schmerztoleranz, Schmerzschwelle und Schmerzintensität, zwischen Frauen und Männern, bei Hitzeschmerz, Kälteschmerz und Druckschmerz besonders konstant und stark sind, wohingegen sich bei Ischämie-, Muskelschmerz und elektrische Schmerzreize weniger ausgeprägte oder keine Geschlechterunterschiede zeigten. Letzteres könnte allerdings dadurch erklärt werden, dass die Summe der Untersuchungen, die dabei berücksichtigt wurden, für jene Schmerzinduktionsmethoden wesentlich kleiner war (Racine et al., 2012). Untersuchungen, die einen unmittelbaren Zusammenhang von experimentellen und klinischen Schmerzen untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass klinischer und experimenteller Schmerz zusammenhängen könnten, da eine ausgeprägtere Wahrnehmung von Schmerz im experimentellen Kontext mit stärker berichtetem klinischem Schmerz korreliert war. Dieser Effekt zeigte sich ausschließlich für das weibliche Geschlecht (Roger B Fillingim, Edwards, & Powell, 1999).

Die zugrundeliegenden Mechanismen, die zur Entstehung der geschlechtsspezifischen Unterschiede im Schmerzerleben beitragen, ergeben sich aus einem vielschichtigen Zusammenwirken von psychologischen, sozialen und biologischen Komponenten. Demnach werden neben biologischen Erklärungsansätzen auch psychosoziale Ansätze

herangezogen. Hormonelle Faktoren, insbesondere die Sexualhormone, haben eine zentrale Bedeutung bei der Interpretation geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Schmerzsensibilität (Berkley, 1997; Roger B Fillingim, 2000). Die Sexualhormone Progesteron, Testosteron und Östrogen beeinflussen sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Entwicklung sowie die Aktivität von Körper- und Organsystemen. Die Tatsache, dass der Einfluss von Sexualhormonen oft für die Begründung von Geschlechtsunterschieden bei der Wahrnehmung von Schmerz verwendet wird, liegt unter anderem darin, dass bei Männern und Frauen wesentliche Abweichungen in Hinblick auf Herstellung, Konzentration und Metabolismus von Sexualhormonen vorliegen. Die Studienlage zeigt diesbezüglich jedoch ein eher unstimmiges Bild. Einige Studien konnten nachweisen, dass die Stärke der Symptome bei bestimmten klinischen Schmerzzuständen, wie z. B. temporomandibuläre Schmerzen, Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom und Migräne, während des Menstruationszyklus variieren (LeResche, 2000; D. A. Marcus, 1995; Martin, 2009). So scheinen Schmerzsymptome während eines niedrigen oder schnell fallenden Östrogenspiegels am stärksten zu sein (Colangelo, Haig, Bonner, Zelenietz, & Pope, 2011; Johannes et al., 1995; LeResche, Mancl, Sherman, Gandara, & Dworkin, 2003; Pamuk & Cakir, 2005). In Bezug auf Kopfschmerzen zeigte sich die höchste Prävalenz während der Menstruation (Johannes et al., 1995; D. A. Marcus, 1995; Martin et al., 2005; Stewart, Lipton, Chee, Sawyer, & Silberstein, 2000), wohingegen die Anfälligkeit für Kopfschmerzsymptome in der mittleren Lutealphase (hohe Östrogen- und Progesteronspiegel) am geringsten war (Beckham et al., 1992; Martin et al., 2005). Entgegengesetzt dazu liegen jedoch ebenfalls Daten vor, dass sich die Schmerzstärke und Anzahl der druckempfindlichen Punkte bei 125 Frauen mit Fibromyalgie nicht zwischen der mittleren bis späten Lutealphase und der frühen bis mittleren Follikelphase unterscheiden (Alonso, Loevinger, Muller, & Coe, 2004). Ob es einen Zusammenhang zwischen experimentell induziertem Schmerz und dem Menstruationszyklus gibt, scheint ebenfalls unklar zu sein. Daten aus neueren Reviews zeigen, dass der Einfluss von Sexualhormonen und dem Menstruationszyklus auf die Bewertung experimentell induzierten Schmerzes nur gering ist (Iacovides, Avidon, & Baker, 2015; Klatzkin, Mechlin, & Girdler, 2010). Sofern Effekte gefunden wurden, traten diese in der Regel im Zusammenhang mit mechanischen, seltener mit thermischen oder ischämischen Schmerzreizen auf (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2009).

Bei den psychologischen Erklärungsansätzen zu Geschlechtsunterschieden bei Schmerz spielen insbesondere kognitive Copingstrategien, katastrophisierende

Kognitionen und affektive Faktoren eine entscheidende Rolle. Untersuchungen legen dar, dass Frauen nicht nur auf andere, sondern auch auf eine größere Anzahl von Copingstrategien zurückgreifen als Männer. Frauen nutzen häufiger soziale Unterstützung, positive Selbstinstruktionen, Entspannung und Vermeidung, während Männer stärker problemorientierte Bewältigungsstrategien, Ablenkung und spannungsabbauende Aktivitäten einsetzen (Keogh & Eccleston, 2006; Unruh, Ritchie, & Merskey, 1999). Darüber hinaus zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kommunikation von Schmerzsymptomen. Während Frauen insgesamt offener mit den Schmerzen umgehen und früher den Rat und die praktische Hilfe von Schmerzspezialisten aufsuchen, kommunizieren Männer ihre Schmerzen eher bei intensiven, anhaltendenden Symptomen (Komarahadi, Baumeister, Maurischat, & Härter, 2006). Die größere Bereitschaft zur Schmerzkommunikation könnte als Erklärung dafür herangezogen werden, warum Frauen sowohl im experimentellen als auch im klinischen Kontext früher Schmerzen angeben als Männer. Bei der Bewältigung von Stress greifen Männer und Frauen häufig auf Copingstrategien zurück, die mit bekannten Geschlechterstereotypen übereinstimmen. Frauen scheinen sich stärker auf zwischenmenschliche und affektive Gesichtspunkte eines Zustandes zu konzentrieren, wohingegen sich Männer bevorzugt auf handlungsorientierte und zielgerichtete Maßnahmen fokussieren (Robinson, Riley, & Myers, 2000). Katastrophisierende Kognitionen stehen in engem Zusammenhang mit verstärktem Schmerzerleben und können bis zu 31 % der Varianz in Schmerzratings erklären. Frauen erzielen im Vergleich zu Männern deutlich höhere Werte auf Skalen zur Erfassung katastrophisierender Gedanken (Sullivan et al., 2001). Von besonderem Interesse sind in diesem Hinblick Daten aus einer experimentellen Studie, in der Probanden vor einem Kaltwassertest einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung katastrophisierender Gedanken während des Schmerzerlebens (Pain Catastrophizing Scale) ausfüllten. Im Anschluss an den Kaltwassertest berichteten Frauen über intensivere Schmerzen, zeigten länger andauerndes Schmerzverhalten und erzielten zudem höhere Werte in der Messung der katastrophisierenden Gedanken als Männer. Nachdem das Ausmaß der schmerzkatastrophisierenden Gedanken für die Stichprobe statistisch kontrolliert wurde, unterschieden sich die beiden Geschlechter nicht mehr in der berichteten Schmerzintensität und der Dauer des gezeigten Schmerzverhaltens (Sullivan, Tripp, & Santor, 2000). In einer klinischen Stichprobe mit an Arthrose erkrankten Patienten zeigte sich ebenfalls, dass Frauen höhere Schmerzwerte und eine größere physische Einschränkung angaben als Männer, diese Geschlechterunterschiede jedoch nach

Kontrolle der katastrophisierenden Kognitionen vollständig verschwanden (Keefe et al., 2000). Darüber hinaus werden Angst und depressive Verstimmung als Einfluss nehmende Faktoren auf geschlechtsbezogene Unterschiede bei Schmerz diskutiert. Daten aus Studien mit laborexperimentellem Schmerz weisen darauf hin, dass Frauen allgemein höhere Angstwerte aufweisen als Männer (Robin, Vinard, Vernet-Maury, & Saumet, 1987; Rollman, 1995). In klinischen Stichproben jedoch ist erkennbar, dass der Zusammenhang von Schmerz und Angst bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen (Edwards, Augustson, & Fillingim, 2000; Riley III, Robinson, Wade, Myers, & Price, 2001). In Übereinstimmung dazu fanden Jones, Zachariae und Arendt-Nielsen (2003) heraus, dass Männer mit hohen Werten im State-Trait Anxiety Inventory im Rahmen eines Kaltwassertests signifikant höhere Werte in subjektiven Schmerzratings (Intensität und Unangenehmheit) sowie eine niedrigere Schmerztoleranz aufwiesen als Männer mit niedrigeren Angstwerten. Dieser Zusammenhang fand sich nur für die männliche Stichprobe. Daten aus Studien über den Zusammenhang zwischen Depressivität und Schmerz zeigen, dass Depressionen und Schmerzsyndrome oft komorbid auftreten (Bair, Robinson, Katon, & Kroenke, 2003), die Prävalenz für Depressionen bei Patienten mit chronischer Schmerzerkrankung bei Frauen höher als bei Männern ist (Munce & Stewart, 2007) und Frauen mit depressiven Symptomen eher Schmerz berichten als Männer mit depressiven Symptomen (S. M. Marcus et al., 2008). Jedoch gibt es bisher keine direkte Evidenz dafür, dass depressive Symptome die Schmerzwahrnehmung bei beiden Geschlechtern unterschiedlich beeinflusst (Mogil & Bailey, 2010).

Auch der Einfluss soziokultureller Faktoren, wie Geschlechterrollenwahrnehmungen und soziale Rollenmodelle auf das Schmerzempfinden, wird häufig diskutiert. In einer Studie von 1985 untersuchten Dougher und Otto den Zusammenhang von psychologischem und biologischem Geschlecht mit der Schmerzsensitivität bei Männern und Frauen. Das psychologische Geschlecht wurde mittels Bem Sex Role Inventory operationalisiert (Bem, 1981). Dieser Fragebogen dient der Erfassung von Einstellungen und Erwartungen an männliche und weibliche Geschlechterrollen (Femininität und Maskulinität). Die Daten der Untersuchung zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der wahrgenommenen männlichen Geschlechterrolle und dem Schmerzempfinden. Männer, die hohe Werte auf der Maskulinitätsskala aufwiesen, erzielten hohe Werte in der Schmerztoleranz, wohingegen das psychologische Geschlecht der weiblichen Versuchsteilnehmerinnen keinen modulierenden Einfluss auf ihre Schmerztoleranz hatte (Otto & Dougher, 1985). Die Ergebnisse dieser

Untersuchung wurden später durch Jones und Rollmann (2000) bestätigt. In ihrer Untersuchung erzielten Probanden mit hohen Werten auf der Maskulinitätsskala eher niedrigere Schmerzratings, und höhere Werte auf der Femininitätsskala korrelierten mit niedrigen Schmerzschwellen und höheren Schmerzratings. Die Autoren gehen davon aus, dass die Ergebnisse dieser Studie auf den Einfluss früherer Sozialisationsunterschiede im Umgang mit Schmerzen zurückzuführen sind (K. Jones & Rollman, 2000). Im klassischem Rollenverständnis wird von Männern gefordert, Schmerz zu unterdrücken, während Frauen im Rahmen der Schmerzkommunikation eher ein emotionales und expressives Verhalten darbieten sollen (Kröner-Herwig et al., 2011). Eine Untersuchung zu geschlechtsspezifischen Rollenbildern bei Schmerz ergab, dass beide Geschlechter angaben, dass Frauen gewillter seien, Schmerz zu berichten und weiterhin schmerzempfindlicher und weniger schmerztolerant seien (Robinson et al., 2001). Zusätzlich zum eigenen Geschlecht kann das Geschlecht der Versuchsleitung ebenfalls modulierend auf das Schmerzempfinden einwirken (R. B. Fillingim, King, Ribeiro-Dasilva, Rahim-Williams, & Riley, 2009). Levine und DeSimone (1991) berichteten, dass Männer weniger Schmerz angaben, wenn im Vergleich zu einem männlichen Versuchsleiter eine weibliche Versuchsleiterin anwesend war, wohingegen das Schmerzrating der Frauen unabhängig vom Geschlecht der Versuchsleitung war (F. M. Levine & De Simone, 1991). Bestätigt wurden die Ergebnisse im Rahmen einer Studie von Gijsbers et al. (2005), die ebenfalls herausfanden, dass Männer in Anwesenheit einer weiblichen Versuchsleitung eine höhere Schmerzschwelle aufwiesen, wobei auch in diesem Fall die Schmerzschwelle der Frauen unabhängig vom Geschlecht der Versuchsleitung war (Gijsbers & Nicholson, 2005). Es wird diskutiert, ob der Versuchsleitereffekt in beiden Studien zusätzlich verstärkt wurde, weil die Versuchsleitung in geschlechtsstereotyper Kleidung erschien (Gijsbers & Nicholson, 2005) bzw. nach ihrer physischen Attraktivität ausgewählt wurde (F. M. Levine & De Simone, 1991).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Entstehung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Wahrnehmung klinischer und experimentell induzierter Schmerzen durch ein komplexes Zusammenspiel biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren beeinflusst werden kann. Im Zusammenhang mit biologischen Faktoren werden insbesondere die Sexualhormone genannt, während Unterschiede in Kognition, Affekt und Kommunikation zu den psychologischen Faktoren zählen. Geschlechterrollen und soziale Rollenmodelle werden im Kontext sozialer Faktoren diskutiert.

1.3 Modulation der Schmerzwahrnehmung

Schmerz wird als multidimensionales Konstrukt verstanden, welches das komplexe Zusammenwirken von affektiven und sensorischen Prozessen umfasst. Die Wahrnehmung von Schmerz unterliegt Modulationen durch pro- und antinozizeptive Mechanismen und ist daher keine 1:1 Übersetzung der nozizeptiven Information.

Endogene Modulation:

An den modulativen Prozessen des Schmerzes ist maßgeblich das körpereigene Schmerzmodulationssystem beteiligt. Durch das endogene schmerzhemmende System kann die Schmerzreizverarbeitung und die dadurch entstehende Schmerzwahrnehmung wesentlich beeinflusst werden. Das Ausmaß der endogenen Schmerzmodulation wird besonders deutlich am Beispiel von Polytrauma-Patienten kurz nach einem Unfall, bei denen eine deutliche Dissonanz zwischen der Schwere der Verletzung und dem Schmerzverhalten besteht (Bingel, 2010). Der Ursprungsort der körpereigenen Schmerzhemmung liegt in den Kerngebieten des Stammhirns (periaquäduktales Grau, Raphe-Kerne und Locus caeruleus). Neurone aus diesen Gebieten senden absteigende Axone über deszendierende Bahnen zum Rückenmark, wo eine Hemmung der nozizeptiven Informationen aus Aδ-Fasern und C-Fasern stattfindet. Die wichtigsten Überträgerstoffe des deszendierenden Systems sind Noradrenalin, Serotonin und endogene Opioide. Zu den wichtigsten schmerzhemmenden Überträgerstoffen im Rückenmark zählen Gamma-Aminobuttersäure und Glycin. Wenn das körpereigene Schmerzhemmsystem versagt oder durch Antagonisten blockiert wird, können schwerwiegende Störungen der Schmerzwahrnehmung auftreten. Dazu gehören beispielsweise leicht-schmerzhafte Reize, die eine deutlich intensivere Schmerzwahrnehmung auslösen (Hyperalgesie); nicht-schmerzhafte Reize, die als schmerzhaft empfunden werden (Allodynie); und Schmerzen, die ohne äußere Reize empfunden werden (Spontanschmerzen) (Sittl, 2010).

Kognitive Modulation:

Neben der körpereigenen endogenen Schmerzhemmung können sich auch psychologische Faktoren modulierend auf den Schmerz auswirken. Insbesondere kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeit, Gedanken zur Ursache und Prognose sowie die Erwartung und Bewertung von Schmerzen, können unter ähnlicher nozizeptiver Aktivierung bzw. vergleichbarer Schmerzinformation zu unterschiedlichen subjektiven Schmerzerleben in Bezug auf Intensität und Qualität führen (Baron, Koppert, Strumpf, &

Willweber-Strumpf, 2013). Schmerzbezogene Kognitionen können die Schmerzwahrnehmung sowohl negativ als auch positiv modulieren, indem sie sich beispielsweise auf die Schmerzsensitivität oder die Schmerztoleranz auswirken.

Durch kognitive Ablenkung kann der Fokus der Aufmerksamkeit von schmerzauslösenden oder schmerzbesetzten Reizen weggeleitet und bewusst auf schmerzirrelevante Reize gelenkt werden. Mittels kognitiver Ablenkung kann entweder aktiv oder passiv erfolgen. Aktiv geschieht dies beispielsweise durch Imaginationsverfahren. Passiv kann die Ablenkung durch die Auseinandersetzung mit konkurrierenden kognitiven Anforderungen erfolgen, wie etwa durch eine einfache Rechenaufgabe (Konietzny, Suchan, Kreddig, Hasenbring, & Chehadi, 2016). In mehreren Studien wurde belegt, dass die aktive Lenkung der Aufmerksamkeit weg von einem schmerzbesetzten Stimulus die wahrgenommene Schmerzintensität verringert (Eccleston & Crombez, 1999; Lautenbacher, Pauli, Zaudig, & Birbaumer, 1998; Rode, Salkovskis, & Jack, 2001). Für die aktive Lenkung der Aufmerksamkeit auf ein schmerzhaftes Ereignis ergeben sich teilweise widersprüchliche Ergebnisse. So zeigten Levine et al. (1982), dass die Fokussierung auf den Schmerz bei Patienten nach einer Zahnextraktion mit einer erhöhten Schmerzwahrnehmung einherging (J. D. Levine et al., 1982), während Keogh et al. (2006) beobachteten, dass während einer experimentellen Schmerzinduktion Männer ein geringeres Schmerzempfinden bei Kälte angaben, wenn sie sich auf den Schmerz konzentrierten, als wenn sie ihn ausblendeten. Für Frauen zeigte sich dieser Effekt nicht (Keogh, Hatton, & Ellery, 2000). In Untersuchungen konnte mittels Bildgebung dargestellt werden, dass im Rahmen der Ablenkung von schmerzhaften Reizen insbesondere der anteriore cinguläre Kortex und der orbitofrontale Kortex aktiviert werden. Aufgrund ihrer schmerzmodulierenden Eigenschaft werden diese Regionen als Bereiche kognitiver Überwachung und Steuerung verstanden. Es wird angenommen, dass eine Aktivierung im orbitofrontalen Kortex und ACC, sich aufgrund der neuronalen Verbindungen zu Hirnarealen, in denen beim Empfinden von Schmerzen eine gesteigerte Hirnaktivität zu beobachten ist, hemmend auf dieses Schmerznetzwerk (Schmerzmatrix) auswirkt (Bantick et al., 2002; Frankenstein, Richter, McIntyre, & Rémy, 2001; Valet et al., 2004). Gleichzeitig zeigt sich während Ablenkung eine reduzierte Aktivität in Regionen des aufsteigenden Schmerzsystems (Bantick et al., 2002). Sprenger et al. (2012) konnten in ihrer Untersuchung zum Einfluss von Ablenkung auf die Schmerzwahrnehmung nachweisen, dass der schmerzhemmende Effekt infolge von Ablenkung mit der körpereigenen endogenen Schmerzmodulation zusammenhängt. Im Rahmen der Untersuchung

absolvierten die Probanden eine Gedächtnisaufgabe in zwei Schwierigkeitsstufen, während ihnen zeitgleich schmerzhafte Hitzereize auf den Unterarm appliziert wurden. Während sich das Schmerzempfinden der Probanden durch die einfache Aufgabe kaum beeinflussen ließ, gaben die Probanden während der schwierigen Gedächtnisaufgabe signifikant niedrigere Schmerzratings an, was darauf hinweist, dass sie die Hitzereize infolge der Ablenkung als weniger intensiv erlebten. Durch die Gabe des Opioid-Antagonisten Naloxon zeigte sich ein Rückgang des zuvor beobachteten Effekts um etwa 40 %. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass das geringere Schmerzempfinden während einer Ablenkung kein rein psychologisches Phänomen ist, sondern durch die Aktivität körpereigener Opioide beeinflusst wird (Sprenger et al., 2012).

Ähnlich wie bei der Ablenkung können mittels Gedankenunterdrückung unerwünschte Gedanken und Empfindungen reduziert werden, indem der Aufmerksamkeitsfokus von emotions- oder schmerzauslösenden Reizen weggelenkt wird (Wenzlaff & Luxton, 2003). Anders als bei der Ablenkung werden bei der Gedankenunterdrückung die Gedanken jedoch nicht durch konkrete andere ersetzt, sondern aktiv unterdrückt, indem man beispielsweise explizit nicht an unangenehme Erfahrungen oder Schmerzempfindungen denkt. Studien zur Gedankenunterdrückung im Rahmen von Schmerz konnten jedoch zeigen, dass die aktive Unterdrückung paradoxerweise zu einer Erhöhung der Zugänglichkeit dieser schmerzauslösenden Gedanken führt und somit das Schmerzerleben sogar verstärkt (Cioffi & Holloway, 1993). Bestätigt wurden diese Erkenntnisse im Rahmen einer Untersuchung von Sullivan et al. (1997), in welcher sie zeigen konnten, dass Probanden, die gebeten wurden, ihre Gedanken an ein bevorstehendes Schmerzereignis zu unterdrücken, bei einem anschließenden Kaltwassertest mehr Gedankendrängen und Schmerz angaben als Probanden, die keine Anweisung zur Gedankenunterdrückung erhielten (Sullivan et al., 1997). Masedo et al. (2007) verglichen in ihrer Studie den Einfluss von Gedankenunterdrückung, Akzeptanz und spontaner Schmerzbewältigungsstrategien auf die Schmerztoleranz und die wahrgenommene Schmerzintensität. Probanden wurden je nach Bedingung darin geschult, ihre Gedanken im Sinne der Gedanken-Stopp Technik aktiv zu unterdrücken (Gedankenunterdrückung), ihre Gedanken basierend auf Annahmen der Akzeptanz- und Commitment-Therapie zu akzeptieren, beobachten und nicht zu kontrollieren (Akzeptanz) oder die Patienten erhielten eine Schmerzedukation, in der sie aktive Bewältigungsstrategien zur Einflussnahme auf Schmerz erlernten (spontane Schmerzbewältigung). Die Ergebnisse zeigten, dass Probanden in der Bedingung zur Gedankenunterdrückung eine geringere Schmerztoleranz und eine langsamere

Erholungsphase zeigten als Probanden aus den anderen beiden Bedingungen. In der wahrgenommenen Schmerzintensität unterschieden sie sich signifikant von Probanden aus der Akzeptanz Bedingung, jedoch nicht von Probanden aus der Bedingung der spontanen Schmerzbewältigungsstrategien. In klinischen Studien zeigen sich ähnliche Auswirkungen der Gedankenunterdrückung durch eine positive Korrelation zwischen der schmerzbezogenen Gedankenunterdrückung und der wahrgenommenen Intensität von Rückenschmerzen auf der einen Seite und zusätzlicher depressiver Verstimmung auf der anderen Seite (Hasenbring, Hallner, & Rusu, 2009). Die Beobachtung eines positiven Zusammenhangs zwischen der Unterdrückung schmerzbezogener Gedanken und dem gesteigerten Schmerzbericht kann auf den von Wagner et al. (1987) postulierten Rebound-Effekt zurückgeführt werden. Demnach werden bei der bewussten Gedankenunterdrückung kognitive Ressourcen eingesetzt, um einen Gedanken zu verdrängen, was zu einem kurzfristigen Erfolg führen kann. Während dieses Prozesses läuft ein unbewusster Überwachungsprozess im Hintergrund ab, der darauf achtet, ob der unerwünschte Gedanke wieder auftaucht. Im Zuge dessen wird der Gedanke durch diesen Prozess jedoch aktiv im Hintergrund des Bewusstseins aufrechterhalten. Da der mentale Aufwand, die Gedanken zu unterdrücken, auf Dauer nicht aufrechterhalten werden kann, kehren die unterdrückten Gedanken in der Regel verstärkt und häufiger zurück (Wegner et al., 1987). Das wiederholte Auftreten der Gedanken kann mit Frustration und einem Gefühl des Kontrollverlusts einhergehen, was den negativen emotionalen Zustand verstärkt und die Häufigkeit und Intensität der unerwünschten Gedanken weiter erhöht. Langfristig führt dieser Prozess zu einer negativen Bewertung der Gedanken und der eigenen Fähigkeit, diese kontrollieren zu können, was wiederum eine negative Stimmung, Gefühle der Hilflosigkeit und Depressionen zur Folge haben kann (Seligman, 1974). In einer neueren Untersuchung von Kreddig et al. (2022) konnte jedoch nachgewiesen werden, dass aktive Gedankenunterdrückung, verglichen mit gezielter Ablenkung, im Rahmen eines Kaltwassertests zu signifikant niedrigeren Schmerzratings führte. Bei der Bewertung der Daten muss jedoch beachtet werden, dass die in der Studie angewandte Temperatur im Kältebecken bei nur 12 °C lag. Standardmäßig werden Wassertemperaturen zwischen 0 °C und 4 °C angestrebt, um eine ausreichend schmerzhafte Kälteexposition zu erzeugen, die für die Bewertung von Schmerzintensität und -toleranz herangezogen werden kann (Mitchell, MacDonald, & Brodie, 2004).

Emotionale Modulation:

Neben dem schmerzmodulierenden Einfluss kognitiver Faktoren wurde auch die schmerzmodulierende Eigenschaft von Emotionen in mehreren Studien bestätigt (Wiech & Tracey, 2009). Demnach wirken sich positive Emotionen schmerzlindernd aus, während negative Emotionen sowohl subjektive als auch peripher-physiologische und zentralnervöse Maße der Schmerzwahrnehmung verstärken können (Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005; Rhudy, Williams, McCabe, Russell, & Maynard, 2008; Roy, Piché, Chen, Peretz, & Rainville, 2009). Die Induktion von Emotionen im Rahmen schmerzspezifischer Untersuchungen erfolgt unter anderem durch Filmszenen (Weisenberg, Raz, & Hener, 1998), Musik (Tang et al., 2008), Gerüche (Villemure, Slotnick, & Bushnell, 2003) oder emotionale Gesichtsausdrücke (Reicherts, Gerdes, Pauli, & Wieser, 2014). Die hohe Komorbidität von Schmerzerkrankungen und psychischen Erkrankungen, wie z. B. der posttraumatischen Belastungsstörung (Gureje, 2008) oder Depressionen (Bair et al., 2003), deutet auf einen Zusammenhang zwischen Emotionen und Schmerzwahrnehmung hin. In klinischen Studien erscheint dieser Zusammenhang hingegen noch uneindeutig. So zeigen beispielsweise depressive Patienten eine normale bis reduzierte Sensitivität für noxische Reize (Bär et al., 2006; Lautenbacher et al., 1994) und eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit für tieferen somatischen Schmerz (Bär et al., 2005). Zusammenfassend deuten die Ergebnisse unterschiedlicher Studien auf einen schmerzmodulierenden Effekt von Aufmerksamkeit und Emotionen hin. Ergebnisse aus bildgebenden Studien weisen darauf hin, dass beide Faktoren unterschiedliche Komponenten der Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Während Aufmerksamkeit insbesondere die sensorische Komponente von Schmerz moduliert, beeinflussen Emotionen eher die affektive Schmerzkomponente (Villemure & Bushnell, 2009). Wie wir Schmerz wahrnehmen, hängt jedoch nicht nur von unserer Aufmerksamkeit und unserer Gefühlslage, sondern auch von unseren Erwartungen ab. Wenn die allein durch den therapeutischen Kontext hervorgerufene Erwartung eines Patienten an eine schmerzlindernde Behandlung die Schmerzwahrnehmung reduziert, auch wenn lediglich ein unwirksames Mittel verabreicht wird, spricht man von einer Placeboanalgesie. Die Placeboanalgesie ist die am besten erforschte Form des Placeboeffekts und eines der eindrücklichsten Beispiele für die psychologische Schmerzmodulation (Bingel, 2010). Neben vorausgehenden Lernerfahrungen spielt die Erwartung einer Person an den Therapeuten, den Behandlungskontext und die Effektivität der Therapie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Placeboanalgesie. Die positiven Erwartungen sind eng mit psychologischen Effekten

verknüpft, die wiederum körperliche Prozesse positiv beeinflussen können, indem sie beispielsweise Angst und Stress reduzieren, die Kontrollüberzeugungen erhöhen und die Aufmerksamkeit lenken (Klinger, Schwartz, & Bingel, 2020). Im Folgenden wird genauer auf den schmerzmodulierenden Effekt der Erwartung im Rahmen der Placeboanalgesie und die zugrundeliegenden Mechanismen eingegangen.

1.4 Der Placeboeffekt

1.4.1 Mechanismen und neurobiologische Grundlagen

Als Placeboeffekt bezeichnet man positive Veränderungen der empfundenen oder tatsächlichen Körperfunktionen, die allein durch vom Organismus gesteuerte Mechanismen als Konsequenz auf eine Intervention entstehen. Diese Interventionen können beispielsweise die Gabe eines Medikaments ohne pharmakodynamische Wirkung sein, aber auch jede andere Interaktion, der heilende Eigenschaften zugesprochen werden, wie z. B. eine Scheinoperation (Moseley et al., 2002) oder eine Scheinstimulation (Enck, Klosterhalfen, & Zipfel, 2010), können potenziell eine Placeboreaktion hervorrufen (Popkirov & Popkirov, 2020). Obwohl der Placeboeffekt ursprünglich als ein geheimnisvolles Vorkommnis betrachtet wurde, wird er heute aufgrund einer bedeutenden Anzahl empirischer Befunde über Wirksamkeit und Wirkmechanismen weitestgehend als wichtiger Bestandteil in empirischer Wissenschaft und klinischen Alltag wahrgenommen (Klinger & Bingel, 2019). Ebenso wird immer häufiger der nutzbringende Einsatz des Placeboeffekts im klinischen Bereich diskutiert (Klinger, Colloca, Bingel, & Flor, 2014). Wird im Zuge einer Scheinbehandlung eine negative Erwartung an die Intervention induziert und tritt somit eine Symptomverschlechterung ein, spricht man vom Nocebo Effekt.

In der Literatur sind zwei zentrale Mechanismen des Placeboeffekts nachgewiesen und beschrieben. So spielen beim Umgang mit Beschwerden und deren Therapie vor allem zwei Aspekte eine entscheidende Rolle. Zum einen beeinflussen vorherige Lernerfahrungen maßgeblich die gegenwärtige Wahrnehmung und Bewältigung von gesundheitlichen Herausforderungen. Als zweiter Mechanismus wurden aktuelle kognitive Erwartungen identifiziert, die sowohl auf vorherigen Lernerfahrungen als auch auf der therapeutischen Instruktion beruhen können, und sich auf die aktuellen körperlichen und psychischen Beschwerden und deren Besserung unter Therapie auswirken können (Colloca, Sigaudo, & Benedetti, 2008; Price, Finniss, & Benedetti, 2008). Sowohl im klinischen Alltag als auch in klinischen Studien sind die Einflüsse von Lernerfahrungen und kognitiven Erwartungen voneinander kaum trennbar. Unter den

verschiedenen Lernformen ist die Konditionierung die bislang am häufigsten experimentell überprüfte und als gesichert geltende Lernform zur Vermittlung des Placeboeffekts. Bei der Konditionierung im Rahmen des Placeboeffekts übernimmt ein zuvor neutraler Stimulus (z. B. Tablettenkapsel) die Regulierung der Beschwerden, nachdem er zuvor ein- oder mehrfach mit einem wirkungsvollen Stimulus (z. B. pharmakologischer Wirkstoff eines Medikaments) kombiniert aufgetreten ist. Nach erfolgreicher Konditionierung wird dieser konditionierte Stimulus zukünftig eine Placeboreaktion im Sinne einer Symptomreduktion auslösen (Benedetti, 2008; Colloca, Klinger, Flor, & Bingel, 2013; Price et al., 2008). In einer Studie, bei der gesunde Versuchsteilnehmer über mehrere aufeinanderfolgende Tage hinweg während eines anhaltenden Schmerzreizes intravenös Morphin erhielten, zeigte sich, dass selbst eine Kochsalzlösung, die über dasselbe Infusionssystem verabreicht wurde, eine signifikante Schmerzreduktion bewirkte, und zwar unabhängig davon, ob ihre Funktion den Probanden explizit mitgeteilt wurde (Amanzio & Benedetti, 1999). Neben der klassischen Konditionierung spielen auch andere Lernmechanismen wie soziales Lernen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Erhaltung von Placeboeffekten. Colloca und Benedetti (2009) unterteilten ihre Versuchsteilnehmer auf drei unterschiedliche Bedingungen, um den Einfluss von sozialem Lernen, Konditionierung und verbaler Instruktion auf die Entstehung einer Placeboanalgesie miteinander zu vergleichen. Probanden in der ersten Gruppe beobachteten eine vermeintlich andere Versuchsperson (tatsächlich ein Schauspieler) dabei, wie sich eine schmerzlindernde Wirkung bei dieser Person zeigte, wenn die schmerzhaften Reize mit einem grünen Licht gekoppelt wurden (Bedingung soziales Lernen). In der zweiten Gruppe wurden die Probanden auf eine schmerzlindernde Wirkung des grünen Lichts konditioniert, indem das grüne Licht mit der unwissentlichen Reduktion der Reizintensität gekoppelt wurde (Bedingung Konditionierung). In der dritten Gruppe wurden die Probanden mittels verbaler Instruktion informiert, dass das grüne Licht mit einem Nutzen einhergehe (Bedingung verbale Instruktion). Die Befunde ergaben, dass das Beobachten der positiven Effekte beim Schauspieler eine analgetische Placeboreaktion bei den Probanden herbeiführte, die der Placeboreaktion durch Konditionierung ähnelte. Die Placeboreaktionen durch soziales Lernen und Konditionierung waren signifikant stärker als die durch verbale Instruktion (Colloca & Benedetti, 2009).

Neben der Konditionierung und dem sozialen Lernen spielen ebenfalls die durch verbale Instruktion erzeugten Erwartungen an eine Behandlung eine wesentliche Rolle bei der Entstehung einer Placeboreaktion (Corsi & Colloca, 2017; Klinger, Soost, Flor, & Worm,

2007). Durch verbale Instruktionen werden Informationen über bestimmte Konzepte, z. B. die Wirksamkeit eines Medikaments, vermittelt und dadurch bewusst oder unbewusst Überzeugungen, Erwartungen, Gedanken oder Emotionen hervorgerufen (Nakandala, 2021). Der zugrundeliegende Effekt der Erwartungen liegt wahrscheinlich in der gesteigerten Selbstwirksamkeitserwartung und dem neuen Augenmerk auf die positiven Merkmale der anstehenden Intervention. Auf diese Weise kann der Einfluss von Stress und Angst verringert werden (Klinger et al., 2014; Turner, Deyo, Loeser, Von Korff, & Fordyce, 1994). Die Relevanz der Erwartungsinduktion wird besonders in sogenannten Open-hidden Paradigmen deutlich. Bei einem Open-hidden Paradigma erfolgt die Abgabe eines Medikaments in der offenen Bedingung durch gezielte Informationsvermittlung über die Wirkweise und zeitliche Verabreichung des Medikaments, sowie das bewusste Erleben der Medikamentenabgabe (z. B. mittels Injektion durch den Behandler), und in der verdeckten Bedingung maschinell (z. B. mittels Perfusor), ohne dass der Patient weiß, wann die Medikamentenabgabe erfolgt (Klinger et al., 2020). Die Art der Medikamentenverabreichung erweist sich als wichtiger Faktor für den Placeboeffekt. Während eine verdeckte, dem Patienten verborgene Applikation keine positiven Erwartungshaltungen weckt und somit das therapeutische Potenzial des Placebos ungenutzt lässt, vermag eine detaillierte, unter förderlichen Bedingungen erfolgende Medikamentengabe eine deutlich stärkere Placebowirkung zu initiieren (Amanzio, Pollo, Maggi, & Benedetti, 2001; Benedetti, Maggi, et al., 2003; Colloca, Lopiano, Lanotte, & Benedetti, 2004). Der entscheidende Aspekt dieses Paradigmas besteht darin, dass es den Einfluss des Behandlers und anderer Umweltfaktoren, die die Verabreichung eines Medikaments beeinflussen können, von der eigentlichen Wirksamkeit des Medikaments trennt. Das Open-hidden Paradigma ermöglicht daher den Vergleich von dem spezifischen Effekt des Therapeutikums (verdeckte Bedingung) mit der Kombination aus spezifischer Wirkung und psychosozialen Kontextfaktoren (offene Bedingung) (Finniss & Benedetti, 2005). Neben der eigenen Erwartung moduliert ebenfalls die Erwartung des Behandlers an die Effektivität der von ihm vollzogenen Intervention die Placebowirkung (Gracely, Dubner, Deeter, & Wolskee, 2013). Wie bereits zuvor erwähnt ist es schwierig, die Einflüsse von Erwartungen und Erfahrungen auf die Placeboreaktion getrennt voneinander zu betrachten. Ergebnisse bisheriger Studien zeigen deutlich, dass Erwartungen und Erfahrungen miteinander interagieren und im Zusammenspiel stärkere Placeboreaktionen auslösen als im Einzelnen (Amanzio & Benedetti, 1999; Bingel et al.,

2011; Colloca & Benedetti, 2006; Reicherts, Gerdes, Pauli, & Wieser, 2016; Voudouris, Peck, & Coleman, 1990).

Der Placeboeffekt findet sich in unterschiedlichen Modalitäten des menschlichen Körpers. Im motorischen System ist der Placeboeffekt, insbesondere im Rahmen der Parkinson Erkrankung, ein gut untersuchtes Phänomen. Forscher konnten unter anderem darlegen, dass sich die Symptome von Patienten mit Morbus Parkinson besserten, nachdem ihnen mehrfach der Dopaminagonist Apomorphin injiziert wurde. Die Besserung der klinischen Symptome zeigte sich auch dann, wenn die Intervention anschließend mit einem Placebo, z. B. einer Kochsalzlösung, fortgesetzt wurde. Wurden die Patienten an vier aufeinanderfolgenden Tagen auf die Wirkung von Apomorphin konditioniert, erzielte das Placebo am fünften Tag eine gleich gute Wirkung wie der echte Wirkstoff. Als einziger Nachteil wurde aufgeführt, dass die Wirkung des Placebos nach ungefähr 48 Stunden nachließ und somit bislang keine langfristige Behandlungsoption darstellt (Benedetti et al., 2016). Ebenso konnten Forscher durch die gezielte Gabe eines Placebos eine vermehrte Ausschüttung endogenen Dopamins und somit eine Verbesserung der klinischen Symptome von an Parkinson erkrankten Probanden beobachten. Die Stärke der Placeboantwort war in diesem Fall vergleichbar mit der Wirkung der therapeutischen Dosis von Levodopa oder Apomorphin (De la Fuente-Fernández et al., 2001; De La Fuente-Fernández et al., 2001). Ebenfalls häufig untersucht ist der Einfluss des Placeboeffekts auf die Stimmung. In einer Studie von 2016 wurden 77 gesunde Probanden randomisiert in eine „Oxytocin-Gruppe“, eine „Serotonin-Gruppe“ und eine „Wartelisten-Gruppe“ aufgeteilt. Probanden der beiden Behandlungsgruppen wurde ein Nasenspray ausgehändigt, das entweder Oxytocin oder Serotonin enthalten sollte und als ein Anti-Stress-Spray vorgestellt wurde. In beiden Fällen enthielt das Spray eine wirkungslose Kochsalzlösung. Im Rahmen der Erhebung wurde der wahrgenommene Stress der Probanden und Symptome von Angst und Depression erfasst. Beide Gruppen berichteten nach drei Tagen niedrigere Stress- und Depressionswerte im Vergleich zur Wartelisten-Gruppe (Darragh et al., 2016). Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls den Einsatz eines sogenannten aktiven Placebos als Nasenspray bei gesunden Probanden. Der Wirkstoff des Nasensprays wurde den Probanden entweder als wirksames Antidepressivum, als Wirkstoff, der sie sensibler macht, oder als Placebo vorgestellt. Nach Einnahme des Nasensprays sahen alle Probanden einen dreiminütigen Filmausschnitt an, welcher der experimentellen Induktion von Traurigkeit diente. Anschließend gaben die Probanden aus der Experimentalgruppe (Antidepressivum) deutlich weniger Traurigkeit an, als die

Probanden aus den drei Kontrollgruppen (Sensibilität, Placebo, kein Nasenspray) (Glombiewski, Rheker, Wittkowski, Rebstock, & Rief, 2019). Ergebnisse dieser Studie konnten in einer späteren Studie auch für Patienten und Patientinnen mit Depressionen repliziert werden. Versuchspersonen, die das Nasenspray für ein Antidepressivum hielten, gaben nach der Traurigkeitsinduktion niedrigere Werte für Traurigkeit an als Versuchspersonen, die das Nasenspray für ein Placebo hielten. Zudem verringerte sich der Traurigkeitsscore nach der Einnahme des Nasensprays im Vergleich zu vor der Einnahme bei den Versuchspersonen aus der Experimentalgruppe (Haas, Rief, Glombiewski, Winkler, & Doering, 2020). Neben der Auswirkung auf das motorische System und die Stimmung, kann sich der Placeboeffekt auch auf das Immunsystem (Goebel, Meykadeh, Kou, Schedlowski, & Hengge, 2008; Goebel et al., 2002; Schedlowski & Pacheco-López, 2010), den Hormonhaushalt (Ader et al., 2010; Benedetti, Pollo, et al., 2003; Sabbioni et al., 1997), das respiratorische System (Benedetti, Amanzio, Baldi, Casadio, & Maggi, 1999; Isenberg, Lehrer, & Hochron, 1992), das kardiale System (Pollo, Vighetti, Rainero, & Benedetti, 2003; Ronel et al., 2011) und das Schmerzsystem (Benedetti, 2006; Vase, Riley III, & Price, 2002) auswirken. Das Schmerzsystem ist das am besten untersuchte System im Zusammenhang mit Placeboeffekten. Dies ist unter anderem auf die breite klinische Relevanz, die nachgewiesene Auslösbarkeit von Placeboeffekten und die experimentelle Zugänglichkeit zurückzuführen (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022).

1.4.2 Die Placeboanalgesie

Die Placeboanalgesie oder -hypoalgesie ist eine der am häufigsten untersuchte Variante des Placeboeffekts. Der Begriff „Placeboanalgesie“ beschreibt eine Schmerzlinderung, die im Zusammenhang mit der Gabe einer pharmakologisch wirkstofffreien Substanz oder nach Scheineingriffen auftritt (Klinger et al., 2020). Aufgrund zahlreicher empirischer Wirksamkeitsnachweise wird der Einsatz von analgetischen Placeboeffekten seit Mai 2007 offiziell von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) in die S3-Leitlinie zur „Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen“ empfohlen (DIVS, 2008). In der S3-Leitlinie wird ausdrücklich empfohlen, Placeboeffekte klinisch zu nutzen und den Einfluss von Nocebo Effekte zu verringern, um dadurch die Effektivität und Verträglichkeit von schmerztherapeutischen Therapien zu optimieren. Die zugrunde liegenden neurobiologischen und psychologischen Prozesse der Placeboanalgesie wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv erforscht (Colloca & Barsky, 2020; Enck, Bingel, Schedlowski, & Rief, 2013; Kaptchuk & Miller, 2015). Wie bereits zuvor im

Zusammenhang mit Placeboeffekten generell beschrieben, ist auch bei der Placeboanalgesie nicht das Leerpräparat selbst die wesentliche Wirkvariable, sondern die damit verbundenen Erwartungen und Vorerfahrungen mit Schmerzreduktion, die die Wahrnehmung von Schmerz wesentlich steuern können. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen deuten darauf hin, dass beide psychologische Wirkmechanismen wechselseitig zusammenhängen (Colloca, Tinazzi, et al., 2008; Klinger et al., 2007). In Untersuchungen werden außerdem Prozesse des „Lernen am Modell“ (Bandura, Ross, & Ross, 1963) als Mechanismus für die Wirkung des analgetischen Placeboeffekts in Betracht gezogen (Colloca & Benedetti, 2009). Die Wahrnehmung von Schmerzlinderung bei Mitmenschen entfaltet demnach eine bemerkenswerte Wirkung. Indem eine Person die schmerzlindernde Wirksamkeit von Medikamenten bei anderen beobachtet, werden die analgetischen Effekte in gewisser Weise auf sie selbst übertragen und können ihre eigene Schmerzwahrnehmung positiv beeinflussen (Klinger et al., 2020). Die Annahme wird sowohl durch experimentelle Analog-Studien (Świder & Bąbel, 2013) als auch durch erste Studien mit Patienten gestützt (M. Schwartz et al., 2022). Während bei der Entstehung einer Placeboanalgesie Konditionierungs- und Erwartungsprozesse zusammenwirken, spielt bei der Aufrechterhaltung des analgetischen Effekts überwiegend die Konditionierung eine maßgebliche Rolle. Folgt der Antizipation auf Schmerzlinderung längerfristig kein äquivalentes Erlebnis, verringert sich der erwartungsbasierte analgetische Effekt wieder (Klinger et al., 2007).

Um die Placeboanalgesie im Kontext experimenteller Studien zu induzieren, wird in der Regel auf ein etabliertes Placeboanalgesie Paradigma zurückgegriffen (Colloca, Sigaudo, et al., 2008; Eippert, Bingel, et al., 2009; Price et al., 1999; Wager et al., 2004). Dieses Paradigma umfasst sowohl den Prozess der Konditionierung als auch eine Erwartungsmanipulation. Im Zusammenhang mit Hitzeschmerzreizen erfolgt die Placeboinduktion in der Regel mittels vermeintlich analgetischer Salbe. Der Proband erhält eine ausführliche Instruktion, dass es sich bei der Salbe um eine hochwirksame analgetische Salbe handelt, die dazu führt, dass an der behandelten Hautstelle weniger Schmerz empfunden wird. In Wahrheit handelt es sich bei der Salbe jedoch um eine wirkungslose Salbe. Zeitgleich wird dem Probanden eine weitere Salbe präsentiert, die ebenfalls wirkungslos ist und als Kontrollsalbe ohne Wirkung vorgestellt wird. Anschließend erfolgt im Rahmen des Paradigmas eine Konditionierungs- und eine Testphase. Im Rahmen der Konditionierungsphase erhält der Proband nacheinander schmerzhafte Hitzeschmerzreize auf zwei verschiedene Areale des nicht-dominanten Unterarms. Entscheidend für die erfolgreiche Induktion der Placeboanalgesie ist an

dieser Stelle, dass ohne Wissen des Probanden, die Hitzeschmerzreize auf dem Areal, welches mit der vermeintlich analgetischen Salbe behandelt wurde (Placeboareal), schwächer sind als auf dem Areal, welches mit der Kontrollsalbe (Kontrollareal) behandelt wurde. Auf diese Weise wird der Proband darauf konditioniert, die vermeintlich analgetische Salbe mit einer verminderten Schmerzwahrnehmung zu assoziieren. In der anschließenden Testphase erhält der Proband auf zwei neue Areale des nicht-dominanten Unterarms gleich starke Hitzereize auf Placebo- und Kontrollareal. Die Differenz in der Bewertung zwischen diesen beiden Arealen in der Testphase quantifiziert den Placeboeffekt. Mithilfe dieses Paradigmas lassen sich die Einflüsse der Konditionierung (Colloca, Petrovic, Wager, Ingvar, & Benedetti, 2010; Jensen et al., 2012; Voudouris, Peck, & Coleman, 1985) und Erwartungsmanipulation (Montgomery & Kirsch, 1997) auf die Placeboanalgesie unabhängig voneinander untersuchen. Mittels Magnetresonanztomografie können die an der Placeboanalgesie beteiligten Hirnareale identifiziert werden (Bingel, Lorenz, Schoell, Weiller, & Büchel, 2006; Eippert, Bingel, et al., 2009; Geuter, Eippert, Attar, & Büchel, 2013; Kong, Gollub, et al., 2006; Petrovic, Kalso, Petersson, & Ingvar, 2002; Wager et al., 2004).

Dass es sich bei der Placeboanalgesie um ein komplexes Zusammenspiel aus neurobiologischen und physiologischen Mechanismen handelt, konnten bereits die Erkenntnisse einer Untersuchung von Levin et al. 1978 belegen. In ihrer Arbeit untersuchten sie den schmerzlindernden Effekt eines Placebos nach Zahnextraktion und belegten, dass die Zugabe des Opiatantagonisten Naloxon zu einer wesentlichen Verringerung oder sogar vollständigen Aufhebung der Placeboanalgesie führte (J. Levine, Gordon, & Fields, 1978). Es handelt sich demnach vielmehr um ein komplexes neurobiologisches Vorgehen, bei dem eine kognitiv getriggerte Ausschüttung endogener Substanzen - im Falle der Placeboanalgesie unter anderem endogene Opiate - stattfindet. Dank funktionell-bildgebenden Verfahren sind die zentralnervösen Vorgänge dieser Opioidausschüttung inzwischen detailliert bestimmt. Basierend auf aktuellen Konzepten der Placeboanalgesie, führt eine positive Erwartungsinduktion zu einer kognitiv ausgelösten Aktivierung des wie bereits zuvor beschriebenen deszendierenden, schmerzhemmenden Systems und somit zu einer Ausschüttung endogener Opioide (Klinger & Bingel, 2019). Zentraler Bestandteil dieses Vorgangs bilden der dorsolaterale präfrontale Kortex, der rostrale anteriore Cingulum und subkortikale Kerngebiete, wie das periaquäduktale Grau (Colloca et al., 2013; Wager & Atlas, 2015). Besonders interessant ist die Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex in der Antizipationsphase, unmittelbar vor der tatsächlichen Schmerzreizung. Die Stärke dieser

neuronalen Aktivität korreliert direkt mit dem Ausmaß der anschließenden Schmerzlinderung durch das Placebo (Eippert, Bingel, et al., 2009; Wager et al., 2004; Watson et al., 2009). Das soeben beschriebene neuronale Netzwerk wirkt nicht nur bei systemischen Placeboeffekten – z. B. durch intravenöse Applikation eines Placebos -, sondern auch bei lokalen Placeboanalgesien, wie beispielsweise durch die Applikation einer angeblich schmerzlindernden Salbe (Bingel et al., 2006; Kong, Gollub, et al., 2006; Wager et al., 2004). Darüber hinaus zeigen Daten aus funktioneller Bildgebung, dass die Hemmung schmerzhafter Information im Rahmen einer Placeboanalgesie schon auf Ebene des Rückenmarks gesteuert wird (Eippert, Finsterbusch, Bingel, & Büchel, 2009).

1.4.3 Indikatoren der Placeboanalgesie

Um eine Placeboanalgesie messbar machen zu können, kann man auf verbale und nonverbale sowie behaviorale und nonbehaviorale Indikatoren zurückgreifen. Die bekannteste Methode zur Schmerzerfassung ist das subjektive Schmerzrating. Die Placeboanalgesie geht mit einer Veränderung der subjektiven Schmerzwahrnehmung einher. Demnach verringert sich durch den analgetischen Effekt die subjektive Einschätzung der individuellen Schmerzstärke (Sauro & Greenberg, 2005). Darüber hinaus kann die Placeboanalgesie auch in anderen Bereichen des schmerzverarbeitenden Systems gemessen werden. Studien zufolge geht der analgetische Placeboeffekt mit peripherphysiologischen Veränderungen einher, die auf schmerzinduzierte Veränderungen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems zurückzuführen sind (Koenig, Jarczok, Ellis, Hillecke, & Thayer, 2014). Aus diesem Grund werden peripherphysiologische Marker wie Herzrate, Blutdruck und Hautleitfähigkeit in Studien oft als Indikatoren zur Erfassung des analgetischen Placeboeffekts herangezogen. Die bisherigen Studien zur Herzrate zeigen jedoch ein uneinheitliches Bild. In einer Übersichtsarbeit von 2020 analysierten Daniali und Flaten (2020) die Ergebnisse von 14 Studien zur Veränderung der Herzrate im Rahmen der Placeboanalgesie. Während sechs Studien eine Reduktion der Herzrate nachweisen konnten (Benedetti, Durando, Giudetti, Pampallona, & Vighetti, 2015; Elsenbruch, Roderigo, Enck, & Benson, 2019; Nishikawa, Nakamura, & Nakano, 2005; Pollo et al., 2003; Robertson, Gatchel, & Fowler, 1991), fanden acht Studien keinen Hinweis auf eine reduzierte Herzrate im Rahmen einer Placeboanalgesie (Aslaksen & Flaten, 2008; Bjørkedal & Flaten, 2012; Colloca & Benedetti, 2009; Geers et al., 2015; Geers, Wellman, Fowler, Helfer, & France, 2010; Peerdeman et al., 2015; Rhudy, Güereca, Kuhn, Palit, & Flaten, 2018; Roderigo et al., 2017). Pollo und Kollegen (2003) fanden in ihrer Untersuchung bei ihren Probanden eine reduzierte Herzrate im Zuge einer

Placeboanalgesie. Der Effekt der reduzierten Herzrate konnte aufgehoben werden, indem den Probanden der Placebo Antagonist Naloxon verabreicht wurde. Die Beobachtung spricht dafür, dass die Herzratenreduktion im Zuge einer Placeboanalgesie ein Opioid vermittelter Prozess zu sein scheint (Pollo et al., 2003). Weiterhin sind auch Veränderungen im Blutdruck als Reaktion auf Schmerz zu beobachten. Dabei wird ein Abfall des Blutdrucks mit der Aktivität des parasympathischen Nervensystems und ein Anstieg des Blutdrucks ist mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems assoziiert (Sacco et al., 2013). Aus der Übersichtsarbeit von Daniali und Flaten, in der die Ergebnisse von sieben Studien über den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Placeboanalgesie zusammengefasst wurden, ergibt sich auch für den Blutdruck als Indikator einer Placeboanalgesie ein uneinheitliches Bild. Drei Studien konnten nachweisen, dass sich der Blutdruck im Rahmen einer Placeboanalgesie verringert (Aslaksen, Vasylenko, & Fagerlund, 2014; Elsenbruch et al., 2019; Geers et al., 2015). Dem gegenübergestellt konnten vier weitere Studien keine signifikante Veränderung im Blutdruck durch eine Placeboanalgesie nachweisen (Geers et al., 2010; Jegindø et al., 2013; Robertson et al., 1991; Roderigo et al., 2017). Ein weiteres peripherpysiologisches Maß zur Erfassung des analgetischen Placeboeffekts ist die Hautleitfähigkeit. Hier konnte in einigen Studien eine reduzierte Hautleitfähigkeit im Rahmen einer Placeboanalgesie nachgewiesen werden, sofern der Effekt durch Erwartung und Konditionierung erzeugt wurde (Reicherts et al., 2016; Rhudy et al., 2018). Der mimische Schmerzausdruck dient, neben den peripherphysiologischen Markern, als ein nonverbales, behaviorales Maß ebenfalls der Erfassung der Schmerzwahrnehmung. Während das subjektive Schmerzrating und die Reaktionen des autonomen Nervensystems bei der Beurteilung der analgetischen Placeboreaktion weitgehend etabliert sind, fehlen bislang Erkenntnisse über die Auswirkung des analgetischen Placeboeffektes auf die Schmerzmimik.

1.4.4 Geschlechtereffekte in der Placeboanalgesie

In Bezug auf die Schmerzwahrnehmung und die Schmerzverarbeitung werden eindrückliche Geschlechterunterschiede, sowohl im klinischen als auch im experimentellen Setting, berichtet (siehe 1.2) (Greenspan et al., 2007). Daher erscheint es plausibel, dass auch im Zuge einer Placeboanalgesie Geschlechterunterschiede auftreten. In einer Übersichtsarbeit von Vambheim und Flaten (2017) wurden die Ergebnisse von sieben Studien, die sich mit Geschlechterunterschieden im Rahmen der Placeboanalgesie bei gesunden, erwachsenen Probanden beschäftigen, zusammengefasst. In fünf der sieben Studien zeigte sich ein analgetischer Placeboeffekt

entweder ausschließlich in der männlichen Versuchsgruppe oder signifikant stärker bei Männern als bei Frauen (Aslaksen, Bystad, Vambheim, & Flaten, 2011; Aslaksen & Flaten, 2008; Bjørkedal & Flaten, 2011; Butcher & Carmody, 2012; Flaten, Aslaksen, Finset, Simonsen, & Johansen, 2006). Theysohn und Kollegen (2014) wiesen einen analgetischen Placeboeffekt bei beiden Geschlechtern nach, fanden jedoch eine signifikant stärkere neuronale Modulation bei Männern im Vergleich zu Frauen (Theysohn et al., 2014). Lediglich eine von acht untersuchten Studien konnte eine stärkere Placeboanalgesie beim weiblichen Geschlecht darlegen (Colloca, Pine, Ernst, Miller, & Grillon, 2016). Untersuchungen auf neuronaler Ebene ergaben, dass Männer während eines schmerzhaften Ereignisses eine stärkere Aktivierung des opioiden Systems zeigten als Frauen. Die daraus resultierende effizientere Art der körpereigenen Schmerzinhibierung könnte demnach eine Begründung für die stärkere Placeboanalgesie bei Männern darstellen (Zubieta et al., 2002). Zudem kann eine stärkere Placeboanalgesie bei Männern eventuell darauf zurückzuführen sein, dass Männer aufgrund von psychosozialen Kontextfaktoren (z. B. das Geschlecht der Versuchsleitung) allgemein dazu neigen, ihr subjektiv erlebtes Schmerzlevel geringer einzuschätzen als sie es tatsächlich empfinden (Aslaksen, Myrbakk, Høifødt, & Flaten, 2007; Kállai, Barke, & Voss, 2004; F. M. Levine & De Simone, 1991). Basierend auf diesen Ergebnissen liegt die Vermutung nahe, dass Geschlechterunterschiede im Rahmen der Placeboanalgesie durch die zuvor beschriebenen psychosozialen Kontextfaktoren beeinflusst werden können. Abschließend könnten Geschlechterunterschiede bei einer Placeboanalgesie auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wahrnehmung und Verarbeitung von Stress zurückzuführen sein. Aslaksen und Kollegen beobachteten in ihrer Studie, dass die Gabe eines Placebos zu einer stärkeren Stressreduktion bei Männern als bei Frauen führte. Wurden die Ergebnisse dieser Studie für den Einfluss von Stress kontrolliert, verschwanden die Geschlechterunterschiede in der analgetischen Placeboreaktion wieder (Aslaksen et al., 2011).

1.4.5 Modulation durch differentielle Faktoren

Der Placeboeffekt wird maßgeblich von der Erwartung des Patienten bzw. des Probanden beeinflusst (Colloca et al., 2013; Klinger & Flor, 2014). Bei der Entstehung des analgetischen Placeboeffekts können unterschiedliche Faktoren die Ausbildung einer positiven Erwartung beeinflussen. Neben verbalen Informationen (Colloca & Barsky, 2020; Klinger et al., 2020), Vorerfahrungen (Kessner, Wiech, Forkmann, Ploner, & Bingel, 2013; Klinger et al., 2020) und Beobachtungslernen (Schenk & Colloca, 2020)

können auch individuelle Eigenschaften des Patienten oder Probanden die Erwartungsbildung beeinflussen. Dabei wird zwischen zeitlich oder situativ variierenden Zuständen (State-Faktoren) und stabilen Persönlichkeitseigenschaften (Trait-Faktoren) unterschieden. Bei den zeitlich oder situativ variierenden Zuständen wird insbesondere der Faktor Ängstlichkeit immer wieder im Zusammenhang mit der Placeboanalgesie berichtet (Lyby, Forsberg, Åsli, & Flaten, 2012). Mehrere Studien zeigen, dass Ängstlichkeit den analgetischen Placeboeffekt herabsetzen kann (Aslaksen et al., 2011; Flaten, Aslaksen, Lyby, & Bjørkedal, 2011; Lyby, Aslaksen, & Flaten, 2010, 2011). Ängstlichkeit aktiviert die absteigenden Bahnen der verstärkenden Schmerzwahrnehmung und führt somit zu einem erhöhten Schmerzbericht (Rhudy et al., 2008). Darüber hinaus ist Ängstlichkeit assoziiert mit einer erhöhten Ausschüttung des Peptidhormons Cholecystokinin, welchem schmerzverstärkende und Opioid hemmende Wirkungen zugesprochen wird (Benedetti, Amanzio, Vighetti, & Asteggiano, 2006; Fendt, Koch, Kungel, & Schnitzler, 1995; Josselyn et al., 1995; Shlik, Zhou, Koszycki, Vaccarino, & Bradwejn, 1999). Die pharmakologische Blockade von Cholecystokinin verstärkt den analgetischen Placeboeffekt (Benedetti, 1996; Benedetti, Amanzio, & Maggi, 1995; Benedetti, Amanzio, & Thoen, 2011).

Bei den stabilen Persönlichkeitseigenschaften wird insbesondere der dispositionelle Optimismus häufig im Zusammenhang mit der Placeboanalgesie berichtet. Der dispositionelle Optimismus wurde 1998 von Carver und Scheier definiert, als eine übergreifende, allgemeine und zeitlich konstante Erwartungshaltung, dass sich alles zum Guten wendet (Carver & Scheier, 1998). Der dispositionelle Optimismus ist als Teil des Selbstregulationsmodells von Carver und Scheier dann eine entscheidende Komponente, wenn Hindernisse bei der Zielrealisierung auftreten. Anders als Pessimisten blicken Optimisten demnach in der Regel hoffnungsvoll auf zukünftige Ereignisse und geben trotz aufkommender Hindernisse nicht vorschnell auf. Im Falle einer unwahrscheinlichen Zielerreichung gelingt es optimistischen Menschen eher, bestehende Ziele aufzugeben und neue Ziele anzusteuern (Renner & Weber, 2005). Optimisten verhalten sich flexibler und gesünder und geben eine höhere Lebensqualität an als Pessimisten (Scheier & Carver, 2003). Der Life-Orientation-Test (LOT) hat sich in der wissenschaftlichen Forschung als Standardinstrument zur Messung des dispositionellen Optimismus etabliert. In seiner ursprünglichen Version wurde der Test von Scheier und Carver (1985) entwickelt und erfuhr 1994 eine erneute Überarbeitung durch Scheier, Carver und Bridges (1994), die somit eine revidierte Version (LOT-R) vorlegten. Die aktuelle Testversion umfasst insgesamt zehn Items. Drei Items sind positiv

im Kontext von Optimismus formuliert, drei weitere sind im Kontext einer pessimistischen Perspektive formuliert. Vier Items dienen als Füllitems zur Komplexitätssteigerung. Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Antwortskala von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft ausgesprochen zu“ beantwortet. Dispositioneller Optimismus wird in der Forschung als potenzieller Prädiktor für eine Placeboreaktion diskutiert (Geers, Helfer, Kosbab, Weiland, & Landry, 2005; Geers et al., 2010; Geers, Wellman, Helfer, Fowler, & France, 2008). Geers und Kollegen untersuchten 2010 in ihrer Studie den dispositionellen Optimismus im Rahmen der Placeboanalgesie. Dazu wurde zunächst bei allen 116 Probanden der durchschnittliche Optimismus Score mittels LOT-R erfasst. Bevor alle Probanden einen Kaltwassertest durchliefen, erhielt die eine Hälfte eine Creme auf ihren Arm unter der Instruktion, dass es sich bei dieser Creme um eine analgetische Creme handle (Placebogruppe). Die andere Hälfte erhielt die Instruktion, dass es sich bei der Creme um eine reinigende Creme handle (Kontrollgruppe). In allen Fällen handelte es sich um eine wirkungslose Creme, die aus Iodin und Thymianöl bestand. Die Ergebnisse der Studie ergaben zunächst keinen Unterschied in den Schmerzratings zwischen Placebo- und Kontrollgruppe. Erst als die Optimismus Variable in den Berechnungen mit einbezogen wurde, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen. In der Placebogruppe korrelierten hohe Optimismuswerte mit geringeren Schmerzratings, während sich in der Kontrollgruppe keine Korrelation zwischen Optimismus und Schmerzrating fand. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass dispositioneller Optimismus die Placeboreaktion beeinflussen kann. Zudem unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz, interindividuelle Unterschiede im dispositionellen Optimismus bei Placebo-Studien zu berücksichtigen (Geers et al., 2010). Diese Ergebnisse werden ergänzt und bestätigt durch eine Untersuchung von Morton und Kollegen. Sie untersuchten die Rolle des dispositionellen Optimismus bei der Reproduktion eines analgetischen Placeboeffekts. Dazu durchliefen alle Probanden ein Placebo Paradigma an zwei verschiedenen Erhebungstagen. Es zeigte sich, dass Probanden mit hohem Optimismus Score am zweiten Erhebungstag einen stärkeren analgetischen Effekt zeigten, als Probanden mit niedrigem Optimismus Score. Die Autoren der Studie führen diesen Effekt darauf zurück, dass Optimisten eher dazu bereit sind, Widersprüche zwischen ihrer Erwartung und der tatsächlichen Erfahrung zu übersehen und dass sie sich stärker auf eine positive, zurückliegende Erfahrung berufen können (Morton, Watson, El-Deredy, & Jones, 2009). Demgegenüber stehen die Untersuchungen von Hyland et al. (2007) und Corsi und Colloca (2017), die in ihren Untersuchungen keinen Effekt von Optimismus auf den Placeboeffekt nachweisen

konnten sowie die Arbeit von Darragh et al. (2014), die einen Zusammenhang von niedrigen Optimismus Werten mit einer stärkeren Placeboantwort feststellten (Corsi & Colloca, 2017; Darragh et al., 2014; Hyland et al., 2007).

1.5 Ziel der Studie und Forschungsfragen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die biopsychosoziale Perspektive der Placeboanalgesie zu beleuchten. Daher werden sowohl biologische als auch psychologische und soziale Faktoren erfasst und deren Zusammenhang zur Placeboanalgesie untersucht.

Der zuvor dargestellte theoretische Hintergrund zeigt, dass sich der Placeboeffekt in unterschiedlichen Kanälen (z. B. im Schmerzrating) widerspiegelt. Bislang fehlen jedoch Erkenntnisse darüber, ob sich der Placeboeffekt im Sinne des biopsychosozialen Schmerzmodells auch in Schmerzkanälen widerspiegelt, die für die Schmerzkommunikation (also für die soziale Komponente) zentral sind. Wie in Kapitel 1.1.3 dargestellt, ist die Schmerzmimik ein wichtiger Kanal der Schmerzkommunikation. Im Vergleich zum Schmerzbericht erfolgt die Schmerzmimik eher automatisch und reflexiv. Demnach tritt sie im Prozess der Schmerzverarbeitung unmittelbar nach dem initialen Schmerzreiz auf und ist in der Regel zeitlich dem subjektiven Schmerzbericht voraus. Daher stellt sich die Frage, ob sich eine Placeboanalgesie neben dem subjektiven Schmerzbericht auch im zeitlich früher ablaufenden, reflexiven mimischen Schmerzausdruck widerspiegelt. Zudem soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen Placeboeffekt in den beiden Schmerzkommunikationskanälen „Schmerzbericht“ und „Schmerzmimik“ vorliegt.

Wie in Kapitel 1.2 erläutert, wurden bis dato zahlreiche Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung durchgeführt. Es ist bekannt, dass Männer und Frauen Schmerzen unterschiedlich wahrnehmen und sowohl verbal (z. B. mittels Schmerzbericht) als auch nonverbal (z. B. mittels Schmerzmimik) kommunizieren. Im Zusammenhang mit der Placeboanalgesie sind die Ergebnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden jedoch widersprüchlich. Um zugrundeliegende Mechanismen und Einflussfaktoren besser zu verstehen, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Darüber hinaus fehlen bislang Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden, die im Rahmen einer Placeboanalgesie im mimischen Schmerzausdruck auftreten. Aus diesem Grund sollen in der vorliegenden Arbeit auch geschlechtsspezifische Unterschiede (biologische Komponente) in der

Placeboanalgesie, sowohl im subjektiven Schmerzbericht als auch im mimischen Schmerzausdruck berücksichtigt werden.

Ein weiterer Faktor, der in dieser Arbeit untersucht werden soll, ist der Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf die Placeboanalgesie. Die bisherige Forschung zeigt auch hier ein heterogenes Bild, wobei die Art der Schmerzinduktion und die Messung des analgetischen Effekts die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen (siehe Kapitel 1.4.5). Insbesondere der dispositionelle Optimismus und die zugrundeliegende positive Erwartungshaltung treten in der Erforschung modulatorischer Einflüsse auf die Placeboanalgesie zunehmend in den Vordergrund. Um die Bedingungen und Mechanismen der potenziell modulatorischen Eigenschaft von Optimismus besser zu verstehen, wird dieser in der vorliegenden Studie als psychologischer Faktor im Rahmen eines biopsychosozialen Ansatzes berücksichtigt.

Basierend auf der bisherigen Literatur ergeben sich folgende Forschungsfragen:

1. Manifestiert sich der Effekt einer verminderten Schmerzwahrnehmung im Rahmen eines bewährten Placeboparadigmas in den Indikatoren Schmerzrating und Schmerzmimik?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Placeboantwort im subjektiven Schmerzbericht und der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck?
3. Kommt es im Rahmen der Placeboanalgesie und ihrer Manifestation in Schmerzrating und Schmerzmimik zu Geschlechterunterschieden?
4. Hat Optimismus einen modulierenden Effekt auf die analgetische Placeboreaktion?

1.6 Hypothesen

Aus der dargestellten Forschungslage leiten sich für die Beantwortung der aufgeführten Fragestellungen folgende Hypothesen des Dissertationsvorhabens ab:

1) In der Placebobedingung werden niedrigere Schmerzratings erzielt als in der Kontrollbedingung. Darüber hinaus zeigt sich in der Placebobedingung eine geringere mimische Schmerzreaktion als in der Kontrollbedingung.

2) Die Placeboantwort im Schmerzbericht korreliert positiv mit der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck.

3) Männer zeigen sowohl im Schmerzrating als auch in der Schmerzmimik einen stärkeren Placeboeffekt als Frauen.

4) Optimismus hat einen modulierenden Effekt auf die Placeboanalgesie. Je optimistischer eine Person, desto größer der analgetische Placeboeffekt.

2. Material und Methoden

Die Studie wurde an der Medizinischen Fakultät, Lehrstuhl für Medizinische Psychologie und Soziologie, der Universität Augsburg durchgeführt. Für die Studie bestand ein positives Votum der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Projekt-Nummer 21-0796).

2.1. Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden 106 Probanden (n = 51 männlich, Alter M = 22,9 Jahre, SD = 3,16; n = 55 weiblich, Alter M = 23,36 Jahre; SD = 3,63) erhoben, wobei der Begriff Proband, wenn nicht weiter spezifiziert, in der vorliegenden Arbeit männliche und weibliche Personen umfasst. Probanden konnten nur teilnehmen, wenn sie zwischen 18 und 35 Jahren alt waren und keine chronischen oder akuten Schmerzerkrankung oder psychischen Erkrankungen aufwiesen. Weiterhin führte die Einnahme von Medikamenten, die das Schmerzempfinden oder die Reaktionsfähigkeit beeinflussen, zum Ausschluss. Um für das Placeboparadigma möglichst medizin-naive Versuchspersonen erheben zu können, wurden Medizinstudierende sowie Angehörige medizinischer oder heilberuflicher Berufsgruppen (z. B. Ärzte, Psychologen, Pharmazeuten) ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen. Alle Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen eines telefonischen Screenings vor der Studienteilnahme überprüft.

Die Rekrutierung erfolgte durch Aushänge auf dem Campus der Universität Augsburg, sowie durch Online-Aushänge im digitalen Campusnetzwerk (Digicampus). Jeder Proband erhielt für seine Teilnahme nach Beendigung der experimentellen Untersuchung, eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro.

2.2 Schmerzinduktion

Die Schmerzinduktion erfolgte mittels computerkontrollierten Schmerzstimulator mit einer 3 x 3 Zentimeter (cm) großen Thermodenoberfläche (Medoc TSA-2001; Medoc). Die Thermode wurde auf den nicht-dominanten Unterarm des Probanden angebracht. Die Baseline-Temperatur lag 10 °C unterhalb der individuellen Schmerzschwelle. Vor der Konditionierung erhielten alle Probanden zwei Testreize. Die Intensitäten dieser Reize lagen ein Grad (1. Reiz) und anderthalb Grad (2. Reiz) über der jeweiligen Schmerzschwelle. In der **Konditionierungsphase** wurden zunächst acht Reize auf dem

Kontrollareal (Reiz 1: +1,5 °C, Reiz 2-8: +2 °C über der Schmerzschwelle) und anschließend acht Reize auf dem Placeboareal (Reiz 1: -1 °C und Reiz 2: -0,5 °C unter der Schmerzschwelle sowie Reiz 3-8: auf Schmerzschwellenniveau) verabreicht. Während der **Testphase** erhielten alle Probanden je neun Reize auf Kontroll- und Placeboareal. Die Reihenfolge, auf welchem Areal die Testphase begann, wurde randomisiert (ABAB). Sowohl auf dem Placeboareal als auch auf dem Kontrollareal wurden die gleichen Temperaturintensitäten verabreicht: Reiz 1: +0,5 °C, Reiz 2-9: +1,5 °C über der Schmerzschwelle.

2.3 Studienablauf

Das Telefonscreening umfasste Fragen zu allgemeinen soziodemographischen Angaben, chronischen und akuten Schmerzerkrankungen sowie zu psychischen Erkrankungen. Außerdem wurde Medikamenteneinnahme, Beruf bzw. Studienfach und Händigkeit erfragt. Sofern kein Ausschlusskriterium erfüllt wurde, wurde ein Termin für die Erhebung vereinbart.

Die Erhebung der Studie fand zwischen Dezember 2021 und Januar 2023 statt. Die Gesamtdauer einer Erhebung am Untersuchungstag betrug circa 120 Minuten. Zu Beginn der Erhebung wurde ein 20-minütiges Aufklärungsgespräch geführt, bei dem den Probanden das Informationsschreiben und die Datenschutzerklärung überreicht und kurz erläutert wurden. Nachdem der Proband das Informationsschreiben und die Datenschutzerklärung gelesen und unterschrieben hatte und keine weiteren Fragen offen waren, wurde er ins Labor begleitet. Die experimentelle Untersuchung dauerte ungefähr 90 Minuten. Im Anschluss daran fand noch ein circa zehnminütiges Aufklärungs- und Abschlussgespräch mit dem Probanden statt.

2.4 Untersuchungsdurchführung

2.4.1 Ermittlung der Schmerzschwelle und Verabreichung der Testreize

Zur Ermittlung der individuellen Schmerzschwelle wurde die 3 x 3 cm große Kontaktfläche der Thermode auf den dominanten Unterarm des Probanden angebracht. Der Proband erhielt eine mündliche Aufklärung über die individuelle Schmerzschwelle und wie man sie am besten bestimmen kann. Nachdem keine weiteren Fragen offen waren, wurde ihm eine Fernbedienung überreicht, mit der er die Temperatur der Thermode, mithilfe von zwei Knöpfen, eigenständig steuern konnte. Als Übung durfte der Proband beide Knöpfe abwechselnd für einen kurzen Moment drücken, um so die Temperaturveränderungen wahrnehmen zu können. Die individuelle Schmerzschwelle wurde nach der Herstellungsmethode (Method of adjustment) erfasst. Dazu startete

jeder Proband bei einer Baseline Temperatur von 35 °C und erhöhte dann selbstständig die Temperatur bis zu dem Punkt, an dem er das erste Mal leichten, stechenden Schmerz verspürte. Diese Prozedur wurde insgesamt viermal wiederholt. Alle vier Werte wurden im Anschluss zu einem Mittelwert zusammengefasst und als individuelle Schmerzschwelle eingetragen.

Im Anschluss an die Schmerzschwellenbestimmung wurden dem Probanden auf dem nicht-dominanten Unterarm vier untereinanderliegende, circa 3 x 3 cm große Felder, zwei in Rot und zwei in Grün, aufgezeichnet. Die farbliche Reihenfolge entlang des Unterarms (rot rot grün grün vs. grün grün rot rot) wurde randomisiert festgelegt. Auf dem roten Areal wurde eine pharmazeutische Basiscreme (Unguentum molle) aufgetragen und der Proband darüber informiert, dass es sich hierbei um eine wirkungslose Creme handele. Auf das grüne Areal wurde ebenfalls eine Basiscreme (Unguentum cordes) aufgetragen. Diese unterschied sich optisch leicht von der Kontrollcreme, da sie im Vergleich zur Kontrollcreme milchig statt durchsichtig aussah. Der Proband wurde darüber informiert, dass es sich bei dieser Salbe um eine analgetisch wirksame Salbe namens Dolorfin handele, dessen Wirkstoff die Schmerzrezeptoren der Haut blockiere und demnach dazu führe, dass die anschließend verabreichten Hitzereize deutlich weniger schmerzhaft, gegebenenfalls sogar als gar nicht mehr schmerzhaft, wahrgenommen werden würden. Beide Salben verblieben für 10 Minuten auf dem Unterarm. Während dieser Einwirkzeit füllten die Probanden eine Reihe von Fragebögen aus (für grafische Abbildung des experimentellen Designs siehe Abbildung 1).

Nach der Einwirkzeit wurden beide Salben rückstandslos vom Unterarm des Probanden entfernt. Die Thermode wurde nun zum Zwecke der Verabreichung zweier Testreize erneut auf den dominanten Unterarm des Probanden angebracht. Der Proband erhielt eine kurze Erklärung zu den Testreizen und wurde mittels standardisierter Instruktion über die anschließende Schmerzbewertung auf den Skalen „Schmerzintensität“ und „Unangenehmheit“ aufgeklärt. Basierend auf der individuellen Schmerzschwelle wurden daraufhin zwei Reize (Reiz 1: +1 °C, Reiz 2: +1,5 °C über der Schmerzschwelle) appliziert, wobei sich der jeweilige Hitzereiz mit einer Geschwindigkeit von 6 °C pro Sekunde aufbaute und dann für 10 Sekunden konstant gehalten wurde. Nach Ablauf der zehn Sekunden fiel die Temperatur automatisch mit einer Geschwindigkeit von 6 °C pro Sekunde auf die Ausgangstemperatur (10 °C unter der Schmerzschwelle) zurück. Mithilfe dieser Testreize wurde überprüft, wie intensiv die Reize subjektiv

wahrgenommen wurden und ob die Schmerzbewertung anhand der Skalen problemlos durchgeführt werden konnte.

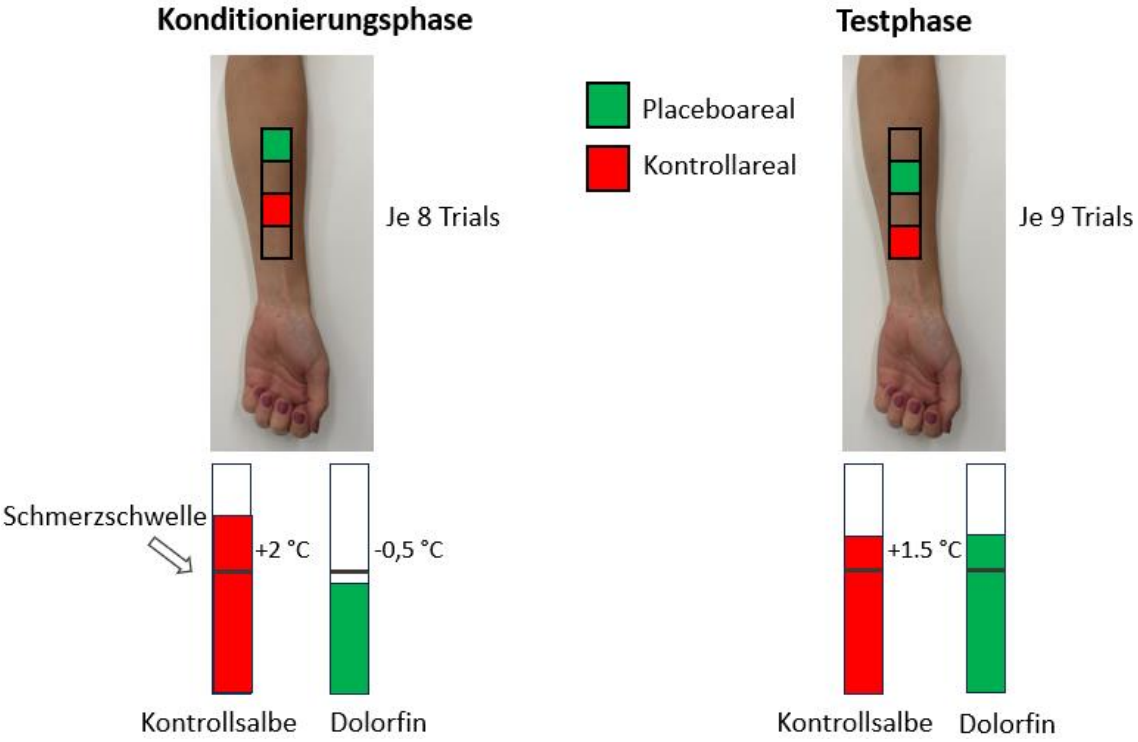

***Abbildung 1**: Dargestellt ist das experimentelle Design.*

2.4.2 Konditionierungsphase

Die nächste Phase begann mit der Verabreichung der Hitzereize auf dem Kontrollareal. Dazu wurde die Thermode auf dem roten Areal des nicht dominanten Unterarms des Probanden angebracht und an dieser Stelle acht Reize mit der ermittelten Temperatur (siehe 2.2) appliziert. Als Erstes erschien ein weißes Fixationskreuz auf dem Bildschirm, das zwischen 12 und 16 Sekunden randomisiert dargeboten wurde. Je nach Bedingung wurde daraufhin ein rotes (Kontrollbedingung) oder grünes (Placeboabedingung) Fixationskreuz eingeblendet. Fünf Sekunden nach Einblendung begann die Hitzestimulation. Die Temperatur stieg bei jedem Reiz mit einer Geschwindigkeit von 6 °C pro Sekunde bis zur Zieltemperatur an und wurde bei Erreichen der Zieltemperatur für zehn Sekunden konstant gehalten. Anschließend kühlte sich die Temperatur auf das Ausgangsniveau herab. Das Interstimulus-Intervall betrug hierbei zwischen 12 und 16 Sekunden. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, jeden einzelnen Reiz auf den Skalen „Intensität“ und „Unangenehmheit“ zu bewerten (für den schematischen Ablauf siehe Abbildung 2). Im nächsten Schritt wurde die Thermode auf das grüne Areal des nicht dominanten Unterarms angebracht und dort ebenfalls acht Reize mit der ermittelten

Temperatur verabreicht. Der zeitliche Ablauf für den Temperaturanstieg und -abfall sowie das Interstimulus-Intervall entsprach dem zeitlichen Ablauf auf dem Kontrollareal. Entscheidend war an dieser Stelle, dass die Temperatur der Reize auf dem Placeboareal, dem Probanden gegenüber unbekannt, niedriger eingestellt war als auf dem Kontrollareal. Dies wurde genutzt um zu suggerieren, dass die Dolorfin Salbe eine Schmerzreduktion bewirkt. Wie bereits bei der Stimulation auf dem Kontrollareal bewertete der Proband auch hier jeden einzelnen Reiz auf den beiden Skalen.

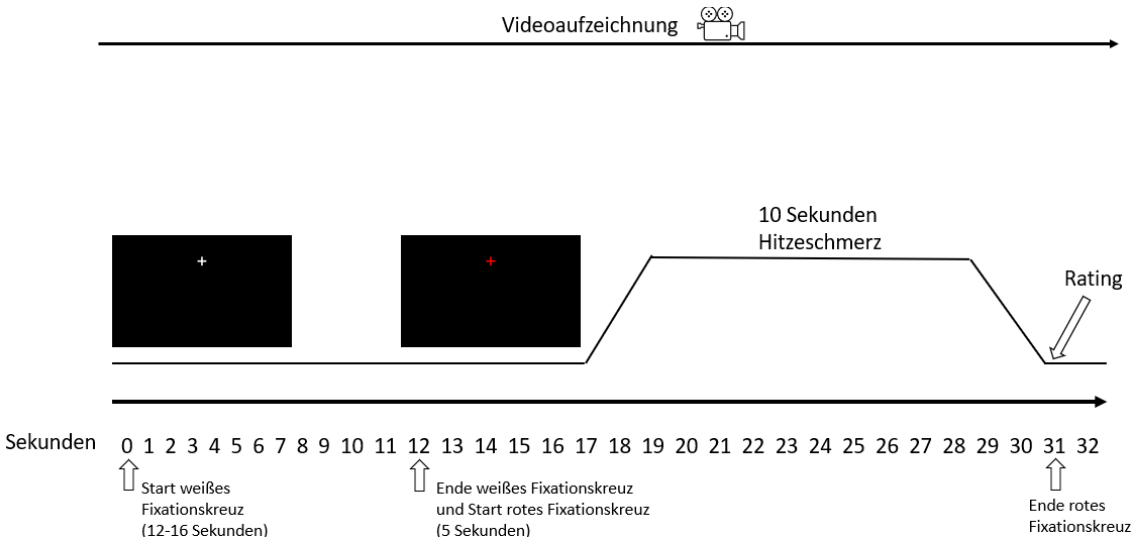

***Abbildung 2**: Dargestellt ist der schematische Ablauf eines Trials.*

2.4.3 Testphase

Nachdem die Konditionierungsphase beendet war, wurden auf das noch nicht behandelte grüne und rote Areal des nicht dominanten Unterarms erneut beide Salben aufgetragen. Auch in dieser zehn-minütigen Wartezeit füllten die Probanden erneut eine Reihe von Fragebögen aus. Im nächsten Schritt wurden die Salben rückstandslos entfernt, und die Thermode wurde je nach Randomisierung auf das grüne oder rote Areal des nicht dominanten Unterarms angebracht. Es erfolgte zunächst eine Abfolge von neun Hitzereizen auf dem einen Areal und anschließend neun Hitzereize auf dem anderen Areal. In beiden Durchgängen sollte der Proband jeden einzelnen Reiz auf den Skalen „Intensität“ und „Unangenehmheit“ bewerten. Die Abfolge der Stimulation von Kontrollareal und Placeboareal während der Testphase wurde über die Versuchspersonen hinweg balanciert, um möglichen Reihenfolgeeffekten entgegenzuwirken. Die Temperatur der Reize war in beiden Fällen identisch (siehe 2.2). Die Trials während der Testphase entsprachen in ihrem Aufbau der Konditionierungsphase, mit dem entscheidenden Unterschied der identischen

Stimulationsintensität auf beiden Arealen. Unterschiede in der Bewertung auf der visuellen Analogskala (VAS) zwischen dem Kontroll- und Placeboareal quantifizierten den Placeboeffekt.

2.5 Abhängige Variablen

2.5.1 Schmerzbewertungsskalen

Der subjektive Schmerzbericht wurde mithilfe einer 100-stufiger visueller Analogskala (0-100, visuell abgesetzt in 10er-Schritten) in den Dimensionen „Schmerzintensität“ und „Unangenehmheit“ erfasst. Die Start- und Endpunkte der VAS für „Intensität“ waren mit „kein Schmerz“ (0) und „extrem starker Schmerz“ (100) beschriftet. Die End- und Startpunkte der VAS „Unangenehmheit“ waren mit „kein Schmerz“ (0) und „extrem unangenehmer Schmerz“ (100) beschriftet. Alle Probanden wurden im Vorfeld über die Unterscheidung zwischen Schmerzintensität und Unangenehmheit sowie über die Nutzung der Skalen mithilfe einer standardisierten Instruktion aufgeklärt.

2.5.2 Facial Action Coding System zur Messung von Schmerzmimik

Während der gesamten Erhebung wurde das Gesicht des Probanden mithilfe einer Videoaufzeichnung festgehalten. Die Kamera war frontal vor dem Probanden, mit einem Abstand von etwa einem Meter, platziert. Alle Probanden wurden vorab im Informationsschreiben über die Videoaufzeichnung aufgeklärt, wobei nicht ausdrücklich erwähnt wurde, dass ihr Gesichtsausdruck von Interesse sei. Um eine möglichst gute Aufzeichnung des Gesichts zu erzielen, wurden alle Probanden vor der Stimulation gebeten, ein Fixationskreuz, welches auf dem Computerbildschirm vor ihnen erschien, zu betrachten. Darüber hinaus wurden die Probanden vorab angewiesen, während der Stimulation ruhig sitzen zu bleiben und nicht zu sprechen.

Für die Analyse des mimischen Ausdrucks wurde das Facial Action Coding System (Ekman & Friesen, 1978) genutzt. Das FACS ist ein weltweit etabliertes Kodierverfahren zur Erfassung und Analyse sämtlicher mimischer Veränderungen. Die Kodierung erfolgt stets durch einen zertifizierten FACS Coder. Das Zertifikat wird nach Abschluss eines 100-stündigen FACS-Selbstlernprogramms und dem Bestehen des FACS „Final Test“ (Erreichen eines Interrater-Reliabilitätskoeffizienten von > .70) verliehen. In der vorliegenden Studie erfolgte die FACS Kodierung durch die Autorin der vorliegenden Arbeit. Da die Kodierung der AUs beim FACS unabhängig von einer Interpretation der dahinterliegenden Befindlichkeit erfolgt, wird im Vergleich zu anderen Mimik-Kodiersystemen (z. B. MAX, Izard 1979) eine objektive Erfassung der mimischen Aktivität gewährleistet. Die Analyse des mimischen Schmerzausdrucks wurde mit dem

Programm „The Oberserver Video-Pro“ (Noldus Information Technology, Wageningen, Niederlande), durchgeführt. Das Programm ermöglicht die Analyse, Darstellung und Archivierung von Beobachtungsdaten. Nach Abschluss der Kodierung können mithilfe des Programms je nach Analyseschwerpunkt unterschiedliche Ausgabeformate gewählt werden.

Die Interrater-Reliabilität der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Mimikanalysen wurde nach der Ekman-Friesen-Formel berechnet (Ekman & Friesen, 1978). Dafür wurden fünf Prozent der Videos von einem zweiten, unabhängigen, zertifizierten FACS Coder analysiert. Die Anzahl der übereinstimmenden AUs wurde mit dem Faktor zwei multipliziert und durch die Gesamtzahl der kodierten AUs dividiert. Im Falle der vorliegenden Arbeit betrug die Anzahl der übereinstimmenden Action Units 256 bei einer Gesamtzahl von 337 kodierten Action Units, sodass sich daraus eine Interrater-Reliabilität von 0,76 ergab. Diese überschreitet das für die FACS-Zertifizierung erforderliche Kriterium (> 0,70) und wird im Kontext anderer FACS-basierter Schmerzstudien (Göller, Reicherts, Lautenbacher, & Kunz, 2024; Karmann, Lautenbacher, & Kunz, 2015; Priebe, Kunz, Morcinek, Rieckmann, & Lautenbacher, 2015) ebenfalls als gut bewertet. Die erreichte Interrater-Reliabilität spricht somit für eine gute Übereinstimmung zwischen den Beurteilern.

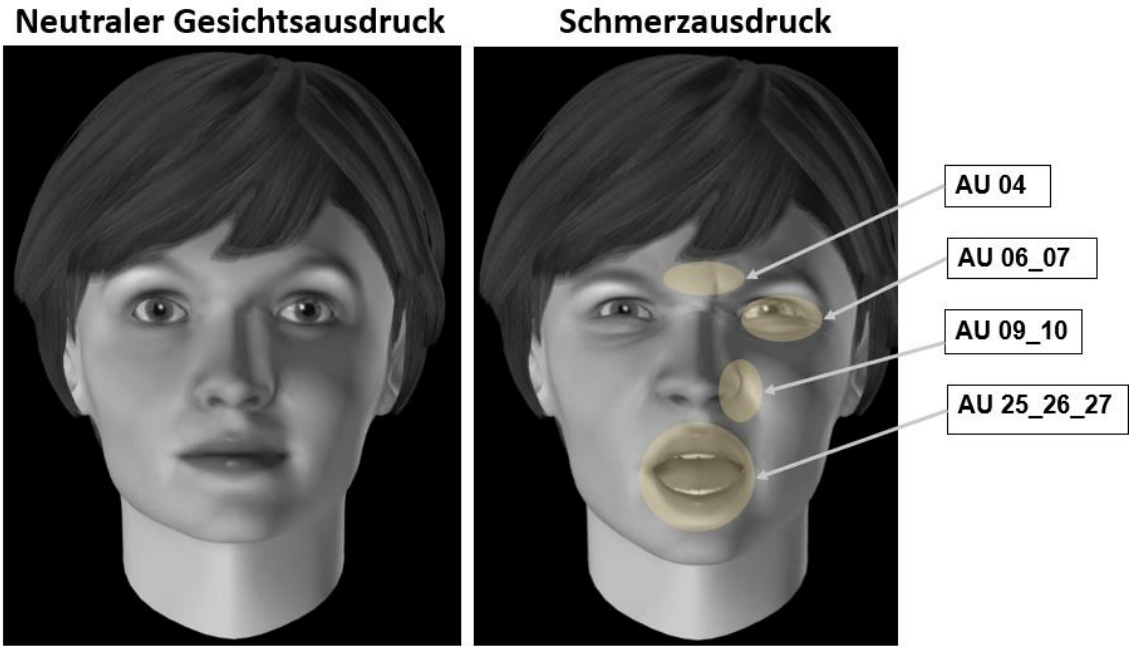

***Abbildung 3**: Dargestellt ist der neutrale Gesichtsausdruck sowie der Schmerzausdruck und die beim Schmerzausdruck typischerweise vorkommenden Action Units.*

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics, Version 29.

2.6.1 Placeboeffekt im Schmerzrating

Um Unterschiede im subjektiven Schmerzrating zwischen der Placebo- und der Kontrollbedingung während der Testphase zu analysieren, wurden abhängige t-Tests für die abhängigen Variablen Schmerz- „Intensität“ und „Unangenehmheit“ berechnet.

2.6.2 Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck

Die Analyse der mimischen Schmerzreaktion basierte auf der Auswahl schmerzrelevanter AUs und der Bildung eines zusammengesetzten Mimikscores. Dieses Vorgehen umfasst im Wesentlichen drei Schritte:

Basierend auf bisheriger Forschung (Kunz, Chatelle, Lautenbacher, & Rainville, 2008; Kunz et al., 2004; Kunz et al., 2007; Prkachin, 1992) wurden im ersten Schritt, nach durchgeführter FACS-Kodierung, diejenigen Action Units zusammengefasst, die auf der Aktivität gleicher Muskelgruppen basieren. Dabei wurden die AUs 1 und 2 (Kontraktion des inneren und äußeren M. frontalis), die AUs 6 und 7 (stellen beide die Kontraktion des M. orbicularis oculi dar), die AUs 9 und 10 (Kontraktion unterschiedlicher Teile des M. levator labii superioris) sowie die AUs 25, 26 und 27 (unterschiedlich starkes Öffnen des Mundes) zusammengefasst.

Im zweiten Schritt wurde ermittelt, welche AUs schmerzrelevant sind. Dazu wurde basierend auf früheren Studien (Craig, Hyde, & Patrick, 1991; Craig & Patrick, 1985; Kunz et al., 2004; LaChapelle, Hadjistavropoulos, & Craig, 1999) berechnet, welche AUs ein zuvor festgelegtes Frequenzkriterium überschreiten. In diesem Fall wurde das Frequenzkriterium auf 10 % festgelegt (Priebe et al., 2015). Alle AUs, die in mehr als 10 % der schmerzhaften Durchgänge auftraten, wurden in den Analysen des zusammengesetzten Mimikscores (Composite Score) berücksichtigt. Die AUs, die das Frequenzkriterium von 10 % erfüllten, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Im letzten Schritt wurden die schmerzrelevanten AUs basierend auf der Berechnung der mittleren Auftrittshäufigkeit (frequency) und der mittleren Intensität (intensity) multipliziert. Diese Produkte wurden anschließend über alle AUs gemittelt und zu einem zusammengesetzten Gesamtmimikscore zusammengefasst. Da die Werte der Mimikreaktionen in der Regel keiner Normalverteilung unterliegen, wurde in einem abschließenden Schritt eine Square-Root-Transformation des Composite Scores

durchgeführt. Der Composite Score wird als Index für den mimischen Schmerzausdruck während der Stimulation herangezogen.

Um Unterschiede im mimischen Schmerzausdruck zwischen Placebo- und Kontrollbedingung herauszustellen, wurden die Composite Scores der beiden Bedingungen in einem abhängigen t-Test miteinander verglichen. Bei einem signifikanten Ergebnis wurden auf Ebene der einzelnen Action Units zusätzliche abhängige t-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Allen t-Tests wurden eine einseitige Testung und ein Alphafehler von $p = .05$ zu Grunde gelegt.

2.6.3 Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und Placeboeffekten im mimischen Schmerzausdruck

Um den Zusammenhang zwischen der Placeboantwort im subjektiven Schmerzrating und der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck zu untersuchen, wurden die jeweiligen abhängigen Variablen mithilfe von Korrelationsanalysen der Differenzwerte (Kontrolle minus Placebo) exploriert. Zur Interpretation der Stärke des Zusammenhangs wurden die Richtlinien nach Cohen (1988) herangezogen.

2.6.4 Geschlechtereffekte

Um auf Geschlechterunterschiede im Rahmen der Placeboanalgesie zu testen, wurden die Schmerzratings und mimischen Reaktionen mithilfe separater Messwiederholungs-ANOVAs verglichen. Dabei wurde der Within-Subjects-Faktor „Bedingung“ (2 Stufen: Placebo-Areal vs. Kontroll-Areal) und der Between-Subjects-Faktor „Geschlecht“ (2 Stufen: Männer vs. Frauen) berücksichtigt.

Um auf Geschlechterunterschiede im Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und Placeboeffekten in der Schmerzmimik zu testen, wurde der Fisher-z-Test angewandt. Dazu wurden die Korrelationskoeffizienten getrennt für die Geschlechter mithilfe der Fisher-z-Transformation transformiert. Die Berechnung des z-Wertes erfolgte, indem die Differenz der z-transformierten Korrelationskoeffizienten durch die gemeinsame Standardabweichung dividiert wurde. Die Signifikanz wurde anhand des berechneten z-Wertes und der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bestimmt (Bortz & Döring, 2006).

Die Analysen wurden nur durchgeführt, wenn die Differenz der Korrelationskoeffizienten zwischen Männern und Frauen größer als .40 war.

2.6.5 Assoziation von Placeboeffekten im Schmerzrating und mimischen Schmerzausdruck und Optimismus

Um dispositionellen Optimismus zu erfassen, wurde der von Scheier, Carver und Bridges (1994) entwickelte Life-Orientation-Test-Revised (LOT-R) verwendet. Der LOT-R umfasst zehn Items mit Aussagen zu Optimismus und Pessimismus sowie Füllitems. Die Aussagen werden anhand einer fünfstufigen Likert-Skala mit den Ausprägungen „trifft ausgesprochen zu“, „trifft etwas zu“, „teils/teils“, „trifft kaum zu“ und „trifft überhaupt nicht zu“ bewertet. Die Auswertung des Fragebogens kann auf zwei Wegen erfolgen. Carver und Scheier interpretieren den LOT-R als ein eindimensionales Messinstrument. Die Auswertung basierend auf dem Konzept der Eindimensionalität (nachfolgend LOT1D) erfolgt durch die Umkodierung der Pessimismus-Items (3,7,9) (0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1, 4 = 0) und der anschließenden Aufsummierung mit den Optimismus-Items (1,4,10) zu einem Gesamtscore. Alternativ bietet sich eine Auswertung basierend auf dem Konzept der beiden voneinander unabhängigen Faktoren Optimismus und Pessimismus (nachfolgend LOT2D) an. Dabei wird ein eigenständiger Optimismus Wert sowie ein eigenständiger Pessimismus Wert berechnet. Dazu wird ein Summenwert Optimismus aus den Items 1, 4 und 10 gebildet sowie ein Summenwert Pessimismus aus den Items 3, 7 und 9. Die Items 2,5,6 und 8 dienen als Füllitems und werden nicht ausgewertet. Die konzeptionelle Unterscheidung zwischen Optimismus und Pessimismus impliziert, dass ein niedriger Optimismuswert nicht automatisch eine gesteigerte pessimistische Grundhaltung bedeutet, sondern legt nahe, dass diese beiden Dispositionen durchaus unabhängig voneinander schwanken und sich individuell entfalten können (Scheier et al., 1994). In der vorliegenden Arbeit werden beide Auswertestrategien berücksichtigt.

Um den Zusammenhang zwischen Optimismus und subjektiven Schmerzrating sowie zwischen Optimismus und mimischem Schmerzausdruck zu untersuchen, wurden die jeweiligen abhängigen Variablen mithilfe von Korrelationsanalysen der Differenzwerte (Kontrolle minus Placebo) miteinander in Beziehung gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von 106 Probanden erhoben. Darunter waren 51 männlich und 55 weibliche Versuchsteilnehmer. Das durchschnittliche Alter der männlichen Versuchsteilnehmer betrug 22,90 Jahre (SD = 3,16), das durchschnittliche Alter der weiblichen Versuchsteilnehmerinnen betrug 23,36 Jahre (SD = 3,63) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. *Demografische Daten*

	n	**Alter**	**SD**
Weiblich	51	22,90	3,16
Männlich	55	23,36	3,63

Anmerkung. SD = Standardabweichung

3.2 Schmerzschwellenbestimmung

Die durchschnittliche Schmerzschwelle in der Stichprobe lag bei 44,31 °C (SD = 0,52). Betrachtet man die Werte getrennt nach Geschlecht, so betrug die durchschnittliche Schmerzschwelle bei Frauen 44,17 °C (SD = 0,35) und bei Männern 44,47 °C (SD = 0,62). Der Unterschied zwischen den Schmerzschwellen war signifikant (p = .004).

3.3 Placeboeffekt im Schmerzrating

Das sensorische Schmerzrating war in der Placebobedingung signifikant niedriger als in der Kontrollbedingung, t(105) = 8,66, p <.001, d = .84. Das affektive Schmerzrating war ebenfalls in der Placebobedingung signifikant niedriger als in der Kontrollbedingung, t(105) = 7,58, p <.001, d = .74 (siehe Abbildung 4).

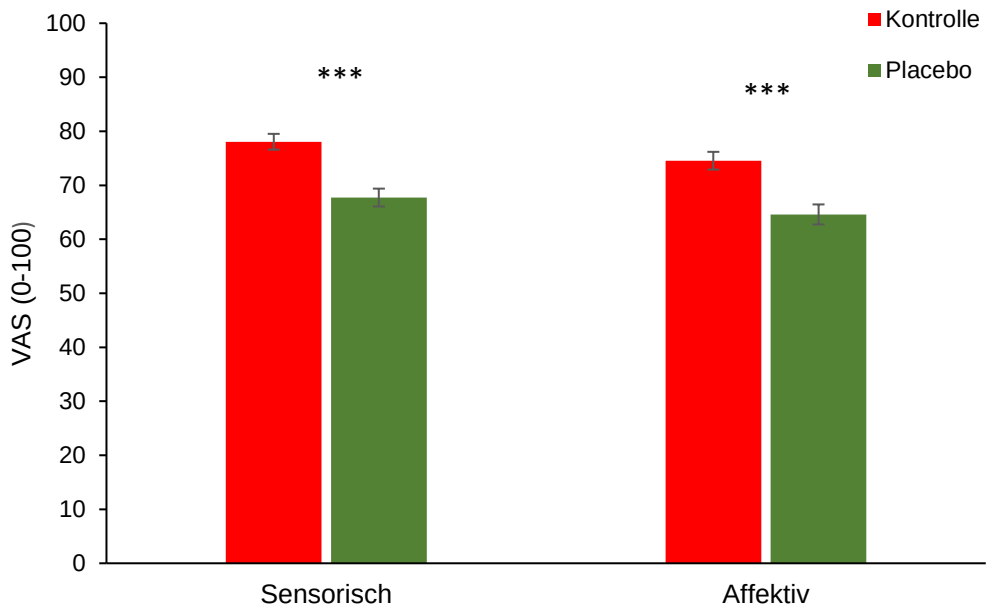

***Abbildung 4**: Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der sensorischen und affektiven Schmerzratings während der Kontroll- und Placebobedingung. *** p < .001.*

3.4 Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck

3.4.1 Frequenzanalyse

Um zu erfassen, welche Action Units während der Schmerzstimulation in mindestens 10 % der schmerzhaften Reize gezeigt wurden und somit in die Berechnung des Composite Scores mit einbezogen werden, wurde vorab eine Frequenzanalyse durchgeführt. Dabei überschritten folgende Action Units das 10 % Kriterium: AU01_02, AU04, AU06_07, AU09_10, AU14, AU24, AU25_26_27. Diese Action Units (siehe Tabelle 2 und Abbildung 5) wurden für die weiteren Analysen zu einem Composite Score zusammengefasst.

Tabelle 2. *Frequenzanalyse*

Action Unit	Auftreten in %	Action Unit	Auftreten in %
01	6 %	22	0 %
02	8 %	23	7 %
04	24 % [a]	24	22 % [a]
05	2 %	25	16 %
06	5 %	26	5 %
07	37 %	27	1 %
08	0 %	28	3 %
09	3 %	29	0 %
10	21 %	32	3 %
11	0 %	35	0 %
12	4 %	36	0 %
13	0 %	37	3 %
14	24 % [a]	38	0 %
15	0 %	39	0 %
16	0 %	41	0 %
17	5 %	42	0 %
18	6 %	43	3 %
19	0 %	44	0 %
20	3 %	46	0 %
21	0 %		
01_02	14 % [a]		
06_07	42 % [a]		
09_10	24 % [a]		
25_26_27	22 % [a]		

Anmerkung. [a] = Überschreiten des 10 % Kriteriums. Action Units 01 und 02, 06 und 07, 09 und 10 sowie 25, 26 und 27 gehen basierend auf den Erkenntnissen früherer Studien als Verbund in den Composite Score ein.

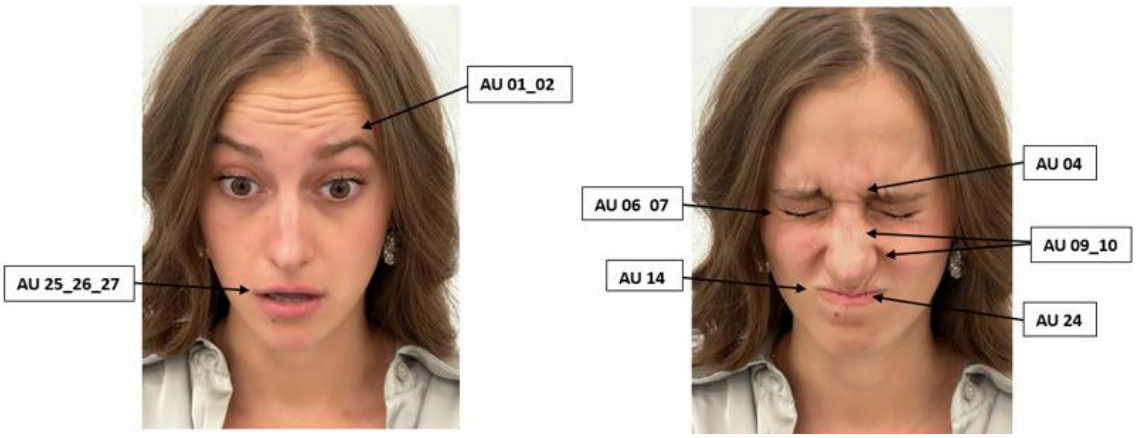

Abbildung 5*: Dargestellt sind zwei Schmerzgesichter inklusiver jener Action Units, die im Zuge der Frequenzanalyse das 10 % Kriterium erreichten.*

3.4.2 Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck – Composite Score

In der Placebobedingung zeigten die Probanden signifikant weniger mimische Schmerzreaktionen als in der Kontrollbedingung. Für den Composite Score fand sich ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Bedingungen, t(105) = 3,04, p = .002, d = .30 (siehe Abbildung 6).

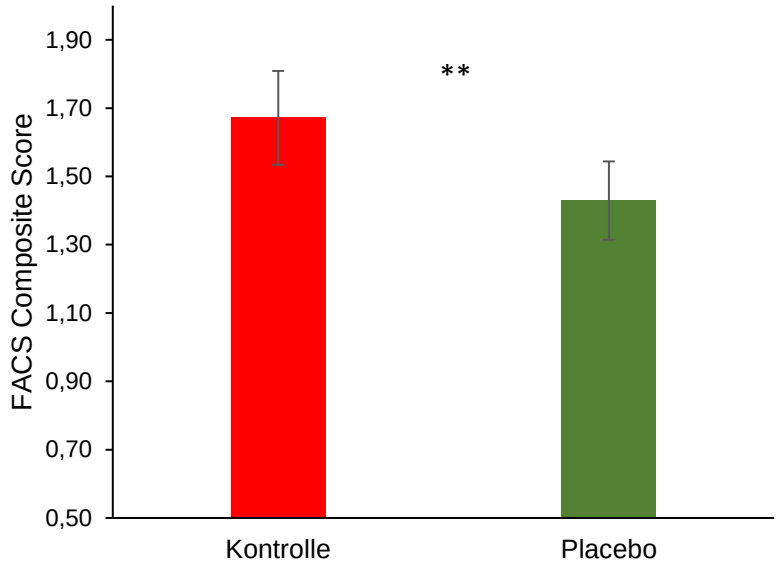

Abbildung 6: *Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Composite Scores der Kontroll- und Placebobedingung (SQRT-transformiert). ** p < .01.*

3.4.3 Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck – einzelne Action Units

Da sich ein signifikanter Unterschied im Composite Score zwischen den Bedingungen fand, haben wir im nächsten Schritt getestet, ob der Placeboeffekt in allen Action Units, die Teil des Composite Scores sind, auftritt. Aus diesem Grund haben wir im weiteren Schritt für die einzelnen Action Units t-Tests durchgeführt. Es fanden sich signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Bedingungen Placebo und Kontrolle in den Action Units AU01_02 t(105) = 2,05, p = .02, d = .20; AU06_07 t(105) = 2,04, p = .02, d = .20; AU09_10 t(105) = 2,01, p = .02, d = .20; AU14 t(105) = 2.57, p = .01, d = .25; AU24 t(105) = 4,32, p <.001, d = .42; AU25_26_27 t(105) = 1,74, p = .04, d = .17. Es fanden sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den Bedingungen Placebo und Kontrolle bei der Action Unit AU04, t(105) = 0,79, p = .22. Um einer Alpha-Fehler-Kumulierung im Zuge multiplen Testens entgegenzuwirken, wurde im Rahmen einer Bonferroni-Korrektur ein adjustiertes Signifikanzniveau von p < .0071 festgelegt. Nach Alpha-Fehler Korrektur zeigten sich weiterhin signifikante Mittelwertunterschiede

zwischen den Bedingungen Placebo und Kontrolle in den Action Units AU14 (p = .01) sowie AU24 (p <.001) (siehe Abbildung 7).

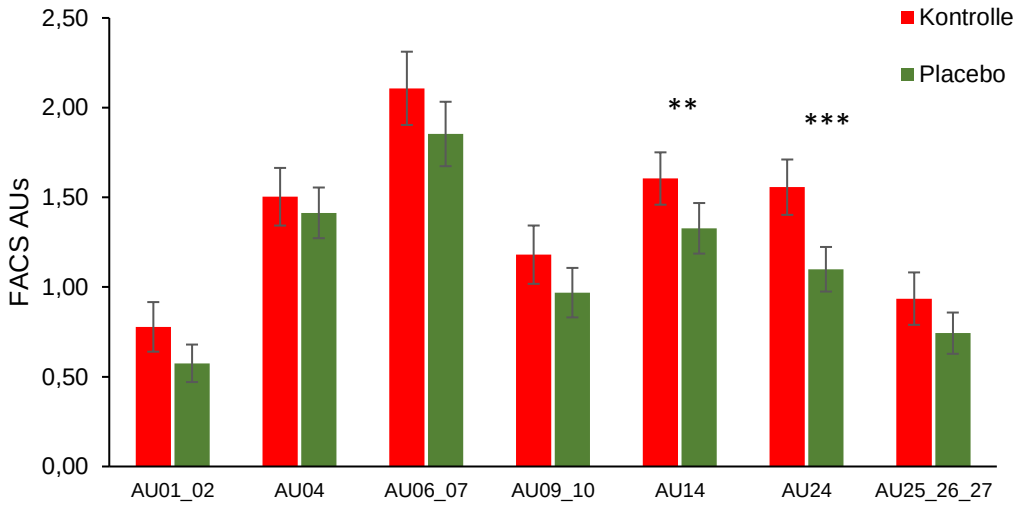

***Abbildung 7**: Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler der jeweiligen Action Units für Kontroll- und Placebobedingung (SQRT-transformiert). AU14 auf dem Niveau p < .01 signifikant. AU24 auf dem Niveau p < .001 signifikant.*

3.5 Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und Placeboeffekten im mimischen Schmerzausdruck

Das sensorische Schmerzrating korrelierte signifikant positiv mit dem Composite Score (r = .20, p = .02). Das affektive Schmerzrating korrelierte ebenfalls signifikant positiv mit dem Composite Score (r = .29, p = .001). Demnach zeigten Probanden mit starkem Placeboeffekt im Schmerzrating ebenfalls einen starken Placeboeffekt in der Schmerzmimik, wohingegen Probanden mit geringem Placeboeffekt im Schmerzrating in der Schmerzmimik ebenfalls nur einen geringen Placeboeffekt aufwiesen. In beiden Fällen liegt eine kleine Effektstärke (r < .30) vor.

Die Korrelationen zwischen sensorischen bzw. affektiven Schmerzrating und den einzelnen Action Units sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. *Korrelationen zwischen sensorischen bzw. affektiven Schmerzrating und den einzelnen Action Units*

Action Unit	Sensorisches Rating	Affektives Rating
AU 01_02	**.25** **	**.28** **
AU 04	.12	**.18** *
AU 06_07	.10	**.20** *
AU 09_10	.10	.14
AU 14	.14	**.17** *
AU 24	.11	.15
AU 25_26_27	.15	**.22** *

Anmerkung. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson. * $p < .05$, ** $p < .01$

3.6 Geschlechtereffekte

3.6.1 Geschlechtereffekte im Placeboeffekt - Schmerzrating

Nachfolgend wurden die gleichen Analysen durchgeführt wie in 3.3, mit dem Zusatz, dass nun das Geschlecht als Zwischensubjektfaktor berücksichtigt wurde. Neben dem signifikanten Haupteffekt der Bedingung, $F(1,104) = 76,93$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .43$, zeigte sich bei der Analyse des sensorischen Schmerzratings ein signifikanter Haupteffekt für das Geschlecht, $F(1,104) = 5,93$, $p = .02$, $\eta_p^2 = .05$. Frauen bewerteten die Reize auf der sensorischen Skala signifikant höher als Männer ($M_{Kontrolle;Frau} = 80,45$, $SD_{Kontrolle;Frau} = 15,49$; $M_{Placebo;Frau} = 71,93$, $SD_{Placebo;Frau} = 18,27$; $M_{Kontrolle;Mann} = 75,47$, $SD_{Kontrolle;Mann} = 14,24$; $M_{Placebo;Mann} = 63,18$, $SD_{Placebo;Mann} = 14,41$). Es fand sich keine signifikante Interaktion zwischen den Bedingungen und dem Geschlecht, $F(1,104) = 2,51$, $p = .12$, $\eta_p^2 = .02$. Es zeigte sich demnach, dass die Placeboreaktion im sensorischen Schmerzrating nicht durch das Geschlecht moduliert wurde (siehe Abbildung 8).

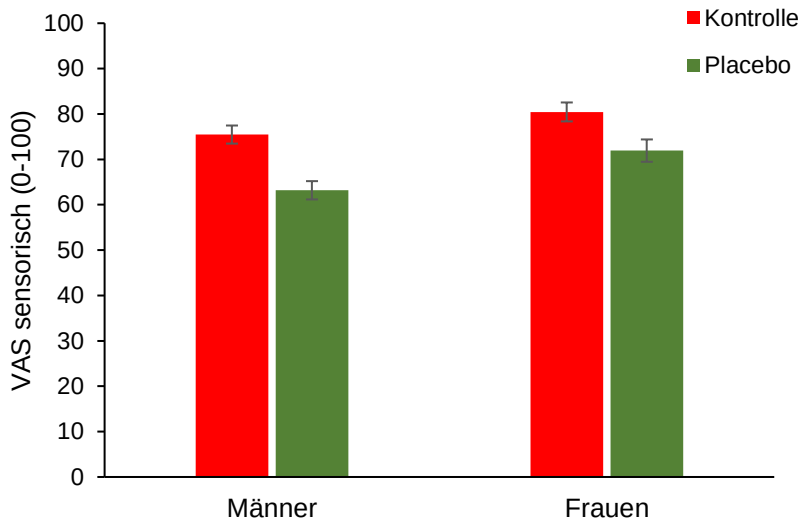

***Abbildung 8**: Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler des sensorischen Ratings für Männer und Frauen getrennt für Kontroll- und Placebobedingung. Haupteffekt Bedingung auf dem Niveau $p < .001$ signifikant. Haupteffekt Geschlecht auf dem Niveau $p < .05$ signifikant.*

Die Analyse der affektiven Schmerzratings zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Bedingung, $F(1,104) = 58{,}52$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .36$, sowie einen signifikanten Haupteffekt für das Geschlecht, $F(1,104) = 7{,}80$, $p = .01$, $\eta_p^2 = .07$. Frauen bewerteten die Reize auf der affektiven Skala ebenfalls signifikant höher als Männer ($M_{Kontrolle;Frau} = 77{,}95$, $SD_{Kontrolle;Frau} = 17{,}23$; $M_{Placebo;Frau} = 69{,}64$, $SD_{Placebo;Frau} = 20{,}00$; $M_{Kontrolle;Mann} = 70{,}86$, $SD_{Kontrolle;Mann} = 15{,}94$; $M_{Placebo;Mann} = 59{,}14$, $SD_{Placebo;Mann} = 16{,}56$). Es fand sich keine signifikante Interaktion zwischen den Bedingungen und dem Geschlecht, $F(1,104) = 1{,}70$, $p = .20$, $\eta_p^2 = .02$. Es zeigte sich demnach, dass die Placeboreaktion im affektiven Schmerzrating nicht durch das Geschlecht moduliert wurde (siehe Abbildung 9).

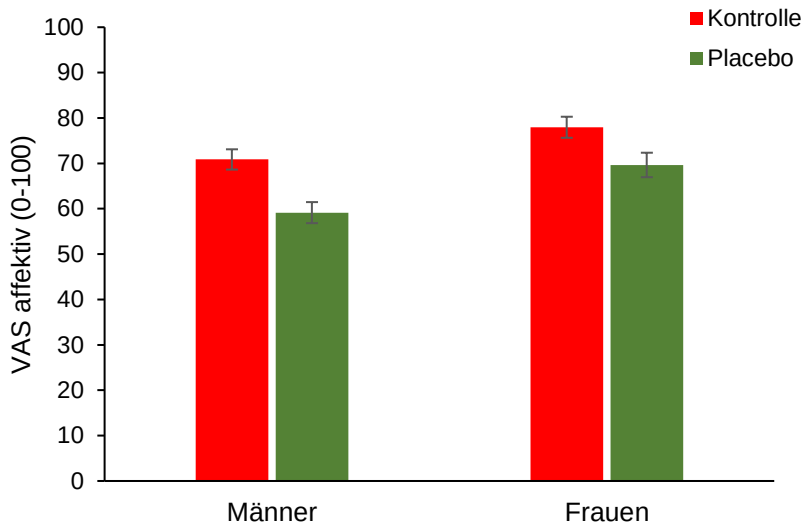

***Abbildung 9**: Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler des affektiven Ratings für Männer und Frauen getrennt für Kontroll- und Placebobedingung. Haupteffekt Bedingung auf dem Niveau $p < .001$ signifikant. Haupteffekt Geschlecht auf dem Niveau $p < .01$ signifikant.*

3.6.2 Geschlechtereffekte im Placeboeffekt - mimischer Schmerzausdruck

Nachfolgend wurden die gleichen Analysen durchgeführt wie unter 3.4.2 und 3.4.3, mit dem Zusatz, dass nun das Geschlecht als Zwischensubjektfaktor berücksichtigt wurde. Für den Composite Score ergab die mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung einen signifikanten Haupteffekt für die Bedingung, $F(1,104) = 9{,}21$, $p = .003$, $\eta_p^2 = .08$. Der Wert des durchschnittlichen Schmerzausdrucks war in der Placebobedingung signifikant niedriger als in der Kontrollbedingung ($M_{Kontrolle} = 1{,}67$, $SD_{Kontrolle} = 1{,}41$; $M_{Placebo} = 1{,}43$, $SD_{Placebo} = 1{,}18$). Es fand sich kein signifikanter Haupteffekt für das Geschlecht, $F(1,104) = 1{,}68$, $p = .20$, $\eta_p^2 = .02$, sowie keine signifikante Interaktion zwischen den Bedingungen und dem Geschlecht, $F(1,104) = .0{,}15$, $p = .70$, $\eta_p^2 = .001$. Es zeigte sich demnach, dass sich Männer und Frauen nicht im mimischen Schmerzausdruck unterschieden und die Placeboreaktion nicht durch das Geschlecht moduliert wurde (siehe Abbildung 10).

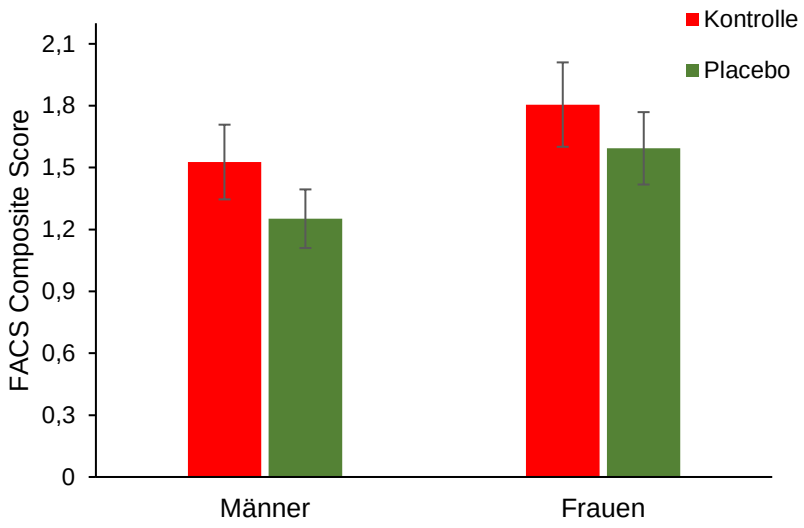

Abbildung 10: *Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler des Composite Scores getrennt für Männer und Frauen für Kontroll- und Placebobedingung. Haupteffekt Bedingung auf dem Niveau $p < 0.01$ signifikant.*

Da es sich um ein exploratives Vorgehen handelt, wurde im nächsten Schritt untersucht, ob sich der Differenzwert zwischen der Kontroll- und Placebobedingung auf Ebene der einzelnen Action Units zwischen den Geschlechtern signifikant unterscheidet. Aus diesem Grund haben wir im weiteren Schritt für die Differenz der einzelnen Action Units (∆Kontrolle – Placebo) t-Tests durchgeführt. Um einer Alpha-Fehler-Kumulierung im Zuge multiplen Testens entgegenzuwirken, wurde im Rahmen einer Bonferroni-Korrektur ein adjustiertes Signifikanzniveau von $p < .0071$ festgelegt. Es fanden sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den Geschlechtern (siehe Abbildung 11).

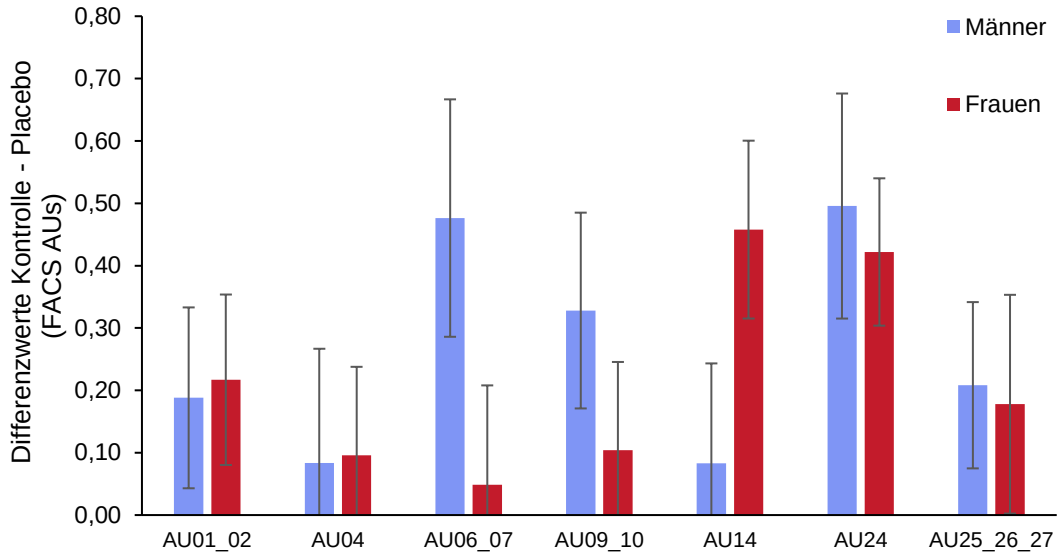

***Abbildung 11**: Dargestellt sind Mittelwerte der Differenzwerte und Standardfehler der Action Units getrennt für Männer und Frauen.*

3.6.3 Geschlechtereffekte im Zusammenhang zwischen der Placeboantwort im Schmerzrating und der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck

Bei den Frauen korrelierte der Placeboeffekt im sensorischen Schmerzrating signifikant positiv mit dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck (Composite Score), $r = .49$, $p < .001$, (mittlerer Zusammenhang) (siehe Abbildung 12). Auch der Placeboeffekt im affektiven Schmerzrating korrelierte bei den Frauen signifikant positiv mit dem Placeboeffekt in der Schmerzmimik, $r = .55$, $p < .001$ (starker Zusammenhang) (siehe Abbildung 13). Im Falle des sensorischen Schmerzratings liegt ein mittlerer Effekt vor ($r < .50$). Im Falle des affektiven Schmerzratings liegt ein großer Effekt vor ($r > .50$). Bei den Männern hingegen fanden sich zwischen den Placeboeffekten im Schmerzrating und der mimischen Schmerzreaktion keine signifikanten Zusammenhänge; sowohl im sensorischen Schmerzrating ($r = .01$, $p = .48$) (siehe Abbildung 12) als auch im affektiven Schmerzrating ($r = .07$, $p = .31$) (siehe Abbildung 13) ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit dem Composite Score.

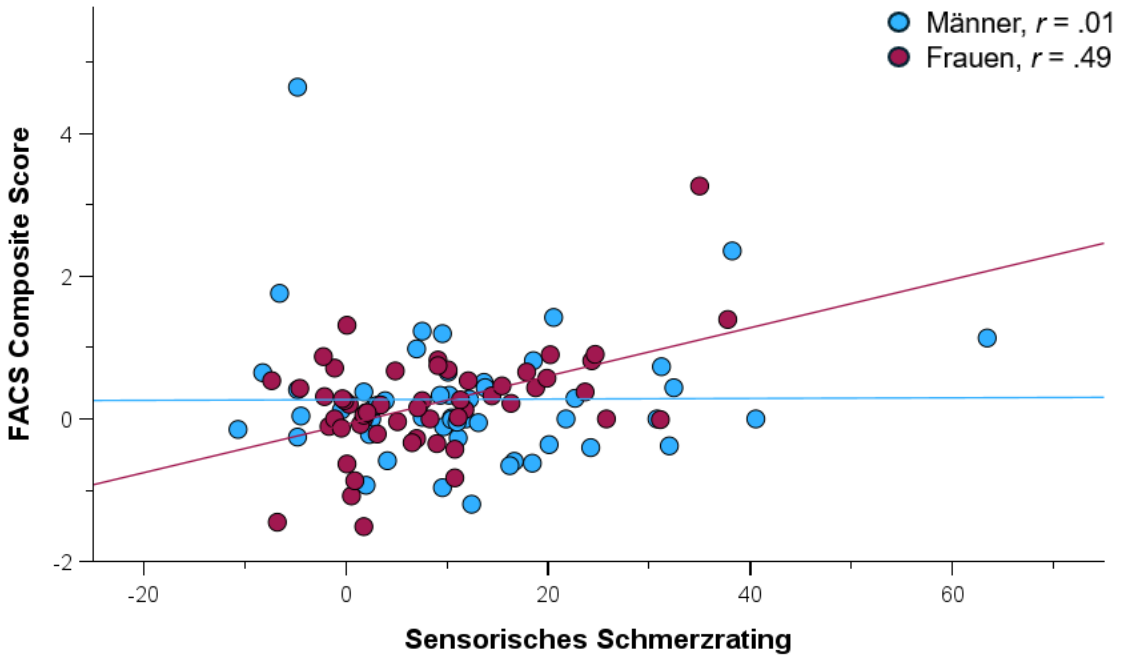

***Abbildung 12**: Dargestellt sind die Korrelationen der Differenzwerte des Composite Scores und sensorischen Schmerzratings getrennt für Männer und Frauen. Der Fisher-z-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten der Männer und Frauen.*

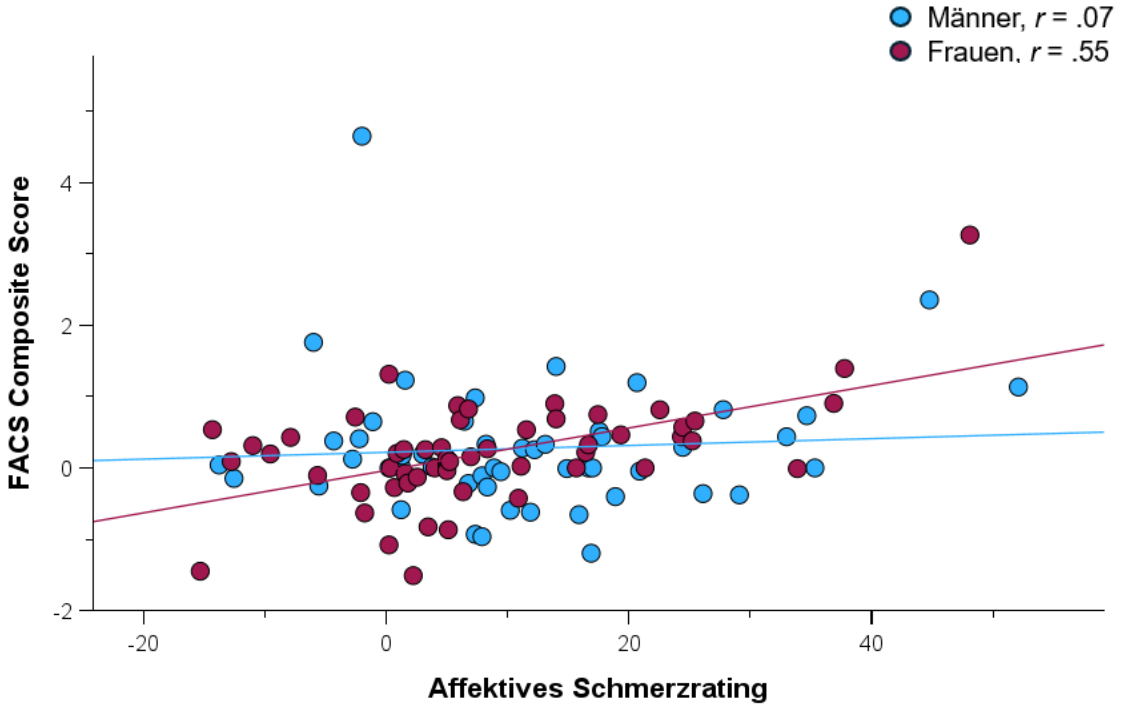

***Abbildung 13**: Dargestellt sind die Korrelationen der Differenzwerte des Composite Scores und affektiven Schmerzratings getrennt für Männer und Frauen. Der Fisher-z-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten der Männer und Frauen.*

Die Korrelationen zwischen Placeboeffekten im sensorischen bzw. affektiven Schmerzrating und den einzelnen Action Units, getrennt für das jeweilige Geschlecht, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. *Korrelationen zwischen sensorischen bzw. affektiven Schmerzrating und den einzelnen Action Units, getrennt für das jeweilige Geschlecht*

	Sensorisches Rating		**Affektives Rating**	
Action Unit	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**
AU 01_02	.16	**.37****	.13	**.43*****
AU 04	-.02	**.35****	.01	**.38****
AU 06_07	-.08	**.30***	0	**.39****
AU 09_10	-.06	.22	-.02	**.28***
AU 14	.05	**.33****	.12	**.27***
AU 24	-.01	**.30***	.03	**.33****
AU 25_26_27	.01	**.30***	.05	**.35****

Anmerkung. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Da die Differenz in den geschlechtsspezifischen Korrelationskoeffizienten nur bei den Composite Scores größer als .40 war, wurde der Fisher-z-Test ausschließlich für die Composite Scores durchgeführt. Der Test ergab sowohl für das sensorische Schmerzrating ($z = 2{,}63$, $p = .004$), als auch für das affektive Schmerzrating ($z = 2{,}74$, $p = .003$), einen signifikanten Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten der Männer und Frauen, was auf einen signifikanten Moderationseffekt des Geschlechts auf die Beziehung zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und im Schmerzausdruck hinweist.

3.7 Assoziation von Placeboeffekten im Schmerzrating, mimischen Schmerzausdruck und Optimismus

3.7.1 Assoziation von Placeboeffekten im Schmerzrating und Optimismus

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Optimismus und der Placeboantwort im sensorischen Schmerzrating festgestellt werden (LOT1D: $r = .06$, $p = .26$, LOT2D: $r = .04$, $p = .33$).

Ebenso konnte keine signifikante Korrelation zwischen Optimismus und der Placeboantwort im affektiven Schmerzrating festgestellt werden (LOT1D: $r = .04$, $p = .34$, LOT2D: $r = .01$, $p = .46$).

3.7.2 Assoziation von Placeboeffekten im mimischen Schmerzausdruck und Optimismus

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Optimismus und der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck festgestellt werden (LOT1D: r = .004, p = .49, LOT2D: r = .04, p = .35) (siehe Tabelle 5).

Auf Ebene der einzelnen Action Units fanden sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen mit Optimismus. Über alle AUs hinweg fand sich der stärkste Zusammenhang mit Action Unit 14 (LOT1D: r = -.16, p = .051, LOT2D: r = -.16, p = .053), wobei es sich hier jedoch nur um einen schwachen Zusammenhang handelt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. *Korrelation zwischen Optimismus und FACS*

	LOT1D		**LOT2D**	
Action Unit	***r***	***p***	***r***	***p***
AU 01_02	.05	.32	.04	.34
AU 04	-.06	.28	-.09	.19
AU 06_07	.07	.24	.11	.13
AU 09_10	.04	.34	.11	.13
AU 14	-.16	.051	-.16	.053
AU 24	.10	.16	.06	.29
AU 25_26_27	.03	.37	.10	.16
Composite Score	.004	.49	.04	.35

Anmerkung. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie die zugehörigen *p*-Werte.

4. Diskussion

Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse der Arbeit zusammengefasst und vor dem Hintergrund der aufgeführten Literatur diskutiert werden.

Die vorliegende Arbeit untersuchte unter Zuhilfenahme eines etablierten Placeboparadigmas den Einfluss von biopsychosozialen Einflussfaktoren auf die Placeboantwort. Ziel der Arbeit war es, eine Placeboanalgesie mit Hitzeschmerzreizen herbeizuführen und zu testen, ob sich die Placeboanalgesie neben dem subjektiven Schmerzbericht auch im mimischen Schmerzausdruck (soziale Komponente) widerspiegelt. Es sollte überprüft werden, ob die Placeboantwort im Schmerzbericht mit der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck zusammenhängt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob sich im Rahmen der Placeboanalgesie Geschlechterunterschiede (biologische Komponente) zeigen und ob dispositioneller Optimismus (psychologische Komponente) einen modulierenden Effekt auf den Placeboeffekt im Schmerzbericht und im mimischen Schmerzausdruck hat.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl das sensorische als auch das affektive Schmerzrating waren in der Placebobedingung signifikant niedriger als in der Kontrollbedingung. Die mimische Schmerzreaktion fiel ebenfalls in der Placebobedingung niedriger aus als in der Kontrollbedingung. Dieser Effekt zeigte sich sowohl für den Composite Score als auch nach Bonferroni-Korrektur für die Action Units 14 und 24.

Bei den Analysen zum Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und in der Schmerzmimik stellte sich heraus, dass der Placeboeffekt im Schmerzrating positiv mit dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck korrelierte.

Bei den geschlechtsspezifischen Analysen zeigte sich, dass Frauen die Schmerzreize sowohl auf der sensorischen als auch auf der affektiven Schmerzskala höher bewerteten als Männer. Dieser Effekt trat jedoch unabhängig von der Bedingung auf. Es konnte somit kein modulierender Effekt für das Geschlecht auf den Placeboeffekt im Schmerzrating festgestellt werden. Bezogen auf den mimischen Schmerzausdruck zeigten Frauen deskriptiv in beiden Bedingungen mehr mimische Schmerzreaktion als Männer. Dieser Unterschied stellte sich nach statistischer Prüfung jedoch als nicht signifikant heraus. Auf Ebene der einzelnen Action Units unterschieden sich die Differenzwerte aus Kontroll- und Placebobedingung nicht zwischen den Geschlechtern.

Unter Berücksichtigung des Geschlechts korrelierte der Placeboeffekt im sensorischen sowie der Placeboeffekt im affektiven Schmerzrating der Frauen signifikant positiv mit dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck. Für die Männer zeigte sich jedoch keine Korrelation mehr zwischen den Placeboeffekten in verbalem Schmerzbericht und mimischem Schmerzausdruck. Die Ergebnisse belegten einen moderierenden Effekt des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen Placeboeffekt und Schmerzrating und Placeboeffekt und mimischen Schmerzausdruck.

Die durchgeführten Korrelationsanalysen konnten keinen modulierenden Effekt von Optimismus auf den analgetischen Placeboeffekt im Schmerzrating oder auf die mimische Schmerzreaktion nachweisen.

4.2 Der Placeboeffekt im Schmerzrating und in der Schmerzmimik

In der vorliegenden Arbeit konnte mittels etabliertem Placeboparadigma (Eippert, Bingel, et al., 2009) ein Placeboeffekt im verbalen Schmerzbericht mit starker (sensorisches Schmerzrating) und mittlerer Effektstärke (affektives Schmerzrating) herbeigeführt werden. Die induzierte Placeboantwort im Schmerzrating wird als erfolgreiche Umsetzung und Replikation des theoretischen Konzeptes in die praktische Anwendung, im Sinne eines Konzeptnachweises, verstanden. Neben dem Placeboeffekt im Schmerzrating konnte im Rahmen der durchgeführten Untersuchung auch ein Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck nachgewiesen werden. Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen im Composite Score der Mimik sowie nach Bonferroni Korrektur auch für die einzelnen Action Units 14 und 24. Somit konnte die zuvor formulierte Hypothese durch die vorliegenden Daten bestätigt werden. Im Zuge der Frequenzanalyse überstiegen die AUs 01_02, 04, 06_07, 09_10, 14, 24 und 25_26_27 das 10 % Kriterium und wurden somit bei der Berechnung des Composite Scores berücksichtigt. Prkachin et al. schlagen unter der Verwendung des Facial Action Coding Systems vor, dass es eine Kerngruppe von Gesichtsbewegungen gibt, die bei klinischen und experimentellen Schmerzmodalitäten beständiger gezeigt werden als andere AUs (04 (Zusammenziehen der Augenbrauen), 06_07 (Zusammenkneifen der Augen) und 09_10 (Rümpfen der Nase)) (Prkachin, 1992; Prkachin & Solomon, 2008) und demnach als prototypischer Schmerzausdruck bezeichnet werden (Kunz, Chen, et al., 2011; Simon, Craig, Miltner, & Rainville, 2006). Neben den in der Literatur als schmerzspezifisch bezeichneten Gesichtsbewegungen, können je nach Studie auch weitere Gesichtsbewegungen diese Kerngruppe ergänzen. Da sich in anschließenden Studien eine hohe Variabilität zwischen den Action Units zeigte, die schmerzspezifisch

auftraten, gingen Kunz et al. (2019) in einem Review der Frage nach, welche Action Units über mehrere Studien hinweg spezifisch im Zusammenhang mit klinischem und experimentellem Schmerz auftreten (Kunz et al., 2019). Die Ergebnisse des Reviews ergänzten die Kerngruppe der drei schmerzspezifischen Gesichtsbewegungen von Prkachin et al. um die Action Unit 25_26_27, die das Öffnen des Mundes darstellt und sowohl bei experimentellen als auch bei klinischen Schmerzen in mindestens der Hälfte der berücksichtigten Studien auftrat. Das Öffnen des Mundes kann als eine vorbereitende Bewegung für die Schmerzvokalisation betrachtet werden (Kunz et al., 2019). Die Action Unit 01_02 (Hochziehen der Augenbrauen) trat laut Autoren in 81 % der berücksichtigten Studien und im Zusammenhang mit experimentellen Hitzeschmerzreizen auf, Action Unit 14 („dimpler“) in 88 % der Fälle und Action Unit 24 (gepresste Lippen) trat in 31 % der berücksichtigten Studien im Zusammenhang mit Hitzeschmerzreizen auf (Kunz et al. 2019). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen demnach die Erkenntnisse der Autoren, dass das schmerzspezifische Set von Action Units je nach Studiendesign, Schmerzinduktions- und Schmerzstimulationsmethode variieren kann und dass neben den prototypischen schmerzspezifischen AUs weitere relevante Action Units dieses Set ergänzen können. Die Identifikation von schmerzspezifischen Action Units kann neben der Berücksichtigung des Frequenzkriteriums auch durch den Vergleich der fazialen Reaktion auf schmerzhafte Stimuli im Vergleich zur fazialen Reaktion auf nicht schmerzhafte Stimuli erfolgen. Im Falle der vorliegenden Arbeit wurde auf die Verabreichung von nicht schmerzhaften Stimuli verzichtet, da auf diese Weise keine valide Erfassung des Placeboeffektes möglich gewesen wäre. Interessanterweise zeigte sich gerade bei den Vergleichen auf Ebene der einzelnen Action Units, dass sich nach Bonferroni Korrektur die Action Units 14 und 24 signifikant zwischen den beiden Bedingungen unterschieden und sich demnach in der Placebobedingung schwächer zeigten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diejenigen Action Units, die die Kerngruppe der vier schmerzspezifischen Gesichtsbewegungen ergänzen, sensibler auf die Placeboinduktion reagieren. Insgesamt zeigte sich deskriptiv aber über alle Action Units ein ähnlicher Trend, sodass sich der Placeboeffekt nicht auf einzelne Action Units zu beschränken scheint.

Ein möglicher Faktor, der zur Erklärung der Manifestation des analgetischen Placeboeffekts sowohl im verbalen Schmerzbericht als auch in der Schmerzmimik, herangezogen werden kann, ist die im Rahmen der Placeboanalgesie ablaufende endogene Schmerzmodulation. Zwei wesentliche psychologische

Schlüsselmechanismen sind an der Entstehung einer Placeboanalgesie beteiligt. Im Rahmen dieser Studie wurde zur Induktion des Placeboeffektes auf die Erkenntnisse aus den Erwartungstheorien, wonach Erwartungen, die sich unter anderem aus Instruktionen oder dem Behandlungskontext ergeben, maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung eines Placeboeffektes haben können (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, Arduino, & Amanzio, 1999; Montgomery & Kirsch, 1997; Pollo et al., 2001) und den Theorien der klassischen Konditionierung (Siegel, 2002; Voudouris et al., 1985, 1990; Wickramasekera, 1980), wonach frühere Erfahrungen und erlernte Assoziationen maßgeblich an der Entstehung und Verstärkung des Placeboeffektes beteiligt sind, zurückgegriffen. Es wurde mithilfe gezielter Instruktionen bezüglich der Wirksamkeit der Salbe und der wiederholt hergestellten Assoziation zwischen der Salbe und ihrer vermeintlich pharmakologischen Wirkung im Sinne der Schmerzlinderung eine wirksame Placeboanalgesie herbeigeführt. Ergänzend zur Betrachtung der Entstehung des analgetischen Effekts durch die Einflüsse der Erwartungen und Konditionierung, müssen ebenfalls die dadurch ausgelösten komplexen neurobiologischen Vorgänge, die im Rahmen einer Placeboanalgesie stattfinden, bei der Erklärung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Ergebnisse bisheriger Forschung deuten darauf hin, dass die Placeboanalgesie teilweise über die Aktivierung des körpereigenen endogenen Opioidsystems vermittelt wird. Darauf deuten insbesondere Studien hin, in denen die Gabe des Opiatantagonisten Naloxon zu einer Aufhebung oder deutlichen Abschwächung der Placeboanalgesie führte (Benedetti, Arduino, et al., 1999; J. Levine et al., 1978). Das endogene Opioidsystem gilt als eines der relevantesten schmerzhemmenden Netzwerke des menschlichen Körpers. Es moduliert nozizeptive Reize so, dass sie nicht ungehindert in das zentrale Nervensystem weitergeleitet werden können, und ermöglicht dadurch eine verminderte Schmerzempfindung (Azad, 2009).

Wie bereits im theoretischen Teil der Arbeit aufgeführt, lagen bislang noch keine Erkenntnisse über die Auswirkung des analgetischen Placeboeffektes auf den mimischen Schmerzausdruck vor. Obwohl der mimische Ausdruck genetisch gebahnt, angeboren und ein vorwiegend automatisch generiertes Signal ist (Blair, 2003; Darwin, 1872), gibt es eindeutige Hinweise darauf, dass der mimische Schmerzausdruck durch externe und interne Faktoren moduliert werden kann (Kunz & Lautenbacher, 2019). So vertritt Wilbert E. Fordyce in seiner 1976 publizierten Lerntheorie die Annahme, dass neben dem Schmerzbericht auch die Schmerzmimik durch positive Verstärkung (z. B. durch soziale Hinwendung) beeinflusst und moduliert werden kann (Fordyce, 1976). Die Annahme der Modifizierbarkeit des mimischen Schmerzausdrucks im Rahmen von

positiver Verstärkung konnte durch eine Untersuchung von Kunz et al. (2011) bestätigt werden, die zudem eine positive Assoziation zwischen der Veränderung im mimischen Schmerzausdruck und der Veränderung im verbalen Schmerzbericht darlegen konnte. In der Untersuchung wurden Probanden mittels operanter Konditionierung darauf konditioniert während einer up-conditioning Phase einen stärkeren Schmerzausdruck zu zeigen und während einer down-conditioning Phase weniger Schmerzausdruck zu zeigen (stoische Mimik). Je stärker der Rückgang im Schmerzausdruck während der down-conditioning Phase war (verglichen mit der Baseline und der up-conditioning Bedingung), desto größer war auch der Rückgang der Schmerzbewertung auf den Rating Skalen „Intensität“ und „Unangenehmheit“. Des Weiteren liegen Erkenntnisse vor, dass der eigene mimische Schmerzausdruck durch das Beobachten von mimischen Schmerzausdrücken anderer moduliert werden kann. So zeigte sich, dass Probanden Hitzeschmerzreize intensiver und unangenehmer bewerteten und einen stärkeren mimischen Schmerzausdruck zeigten, wenn ihnen zuvor der Schmerzausdruck eines Avatars (im Vergleich zu einem neutralen Gesichtsausdruck) präsentiert wurde (Göller et al., 2024). In einer Studie von Basten-Günther et al. (2021) konnte gezeigt werden, dass sich der mimische Schmerzausdruck im Rahmen einer Optimismus Induktion modulieren lässt. Im Rahmen der Studie erfolgte in der Experimentalgruppe eine Optimismus Induktion im Sinne der Vorstellungs- und Schreibübung nach King (2001), wonach die Probanden gebeten wurden, sich ihre Zukunft auf die beste mögliche Art und Weise vorzustellen und zu verschriftlichen (best possible self). Die Kontrollgruppe sollte über einen alltäglichen Tag schreiben (typical day). Alle Probanden erhielten sowohl vor als auch nach der Schreibaufgabe Hitzeschmerzreize. Als abhängige Variablen wurden der subjektive Schmerzbericht auf einer 11-stufigen numerischen Ratingskala sowie der mimische Schmerzausdruck mittels FACS erfasst. Die Analysen ergaben für die Schmerzmimik eine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit, wonach die Schmerzmimik in der Experimentalgruppe stärker zunahm als in der Kontrollgruppe. Die Autoren der Studie interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass eine Induktion von Optimismus die Zuversicht in das soziale Umfeld und die Erwartung stärkt, von diesem Hilfe zu erfahren (Basten-Günther et al., 2021). Neben fazilitierenden Einflüssen auf die Schmerzmimik konnten auch inhibierende Effekte nachgewiesen werden. Die bewusste Inhibition des mimischen Schmerzausdrucks entwickelt sich im Laufe der Sozialisation. So kann es in bestimmten Kontexten sinnvoll sein, die Schmerzmimik aktiv zu unterdrücken, beispielsweise dann, wenn die durch den Schmerzausdruck erkennbare Anfälligkeit und Verwundbarkeit des

Betroffenen ausgenutzt werden kann, oder wenn negative Konsequenzen als Reaktion auf den Schmerzausdruck zu erwarten sind (Craig, 2004, 2009). Darüber hinaus kann die Anwesenheit von Interaktionspartnern den mimischen Schmerzausdruck beeinflussen. So zeigten Probanden im Beisein von fremden Personen eine deutlich schwächere Schmerzmimik als in Situationen mit vertrauten Personen (z. B. Elternteil, Partner) (Karmann et al., 2014; Vervoort et al., 2011).

In Bezug auf die Modulation des mimischen Schmerzausdrucks im Kontext eines Placeboparadigmas liefert eine Studie von Chen et al. (2019) interessante Erkenntnisse. In der Studie wurden die Teilnehmer entweder der Rolle eines Doktors oder eines Probanden zugewiesen. In der Doktorrolle wurde den Versuchspersonen eine vermeintlich analgetische Salbe sowie eine Kontrollsalbe vorgestellt, wobei die analgetische Salbe ohne das Wissen der Probanden wirkungslos war. Jede Versuchsperson aus der Doktorrolle durchlief anschließend eine Konditionierungsphase, in welcher sie nach Auftragen der Salben Hitzeschmerzreize verabreicht bekam, wobei die Hitzeschmerzreize auf dem Areal der vermeintlich analgetischen Salbe ohne Wissen der Versuchsperson mit geringerer Temperatur appliziert wurden. So entstand bei den Versuchspersonen aus der Doktorrolle der Eindruck, dass es sich bei der Salbe um eine wirkungsvolle analgetische Salbe handelte. In der anschließenden Interaktionsphase trug die Versuchsperson aus der Doktorrolle der Versuchsperson aus der Probandenrolle beide Salben auf den Unterarm auf und verabreichte nach einer Instruktionsphase je acht Hitzeschmerzreize gleicher Temperatur auf beide Areale. Neben dem subjektiven Schmerzbericht wurden auch objektive Schmerzmaße, nämlich die Hautleitfähigkeit und der mimische Schmerzausdruck, erfasst. Anders als in der vorliegenden Arbeit erfolgte in dem Fall jedoch eine automatische Mimikanalyse unter Berücksichtigung von nur 20 Action Units. Nach derzeitigem Kenntnisstand weiß man jedoch, dass die automatische Mimikanalyse noch keine validen Ergebnisse erzielt (Lautenbacher et al., 2022). Die Analysen ergaben, dass sowohl der subjektive Schmerzbericht als auch die Hautleitfähigkeit und der mimische Schmerzausdruck der Versuchspersonen in der Probandenrolle unter der vermeintlich analgetischen Salbe geringer waren im Vergleich zur Kontrollsalbe. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Placeboeffekt im sozialen Kontext durch die Erfahrung und Erwartung des Versuchsleiters auf das Schmerzempfinden und den mimischen Schmerzausdruck der Probanden übertragen wurde. Im Kontext der vorliegenden Studie ist dies von besonderem Interesse, da sich die Placeboreaktion nicht nur im subjektiven Schmerzbericht, sondern auch im mimischen Schmerzausdruck zeigte.

Bezüglich der neuroanatomischen Mechanismen, die der placeboinduzierten Reduktion des mimischen Schmerzausdrucks zugrunde liegen könnten, zeigte eine Studie anhand erster fMRT-Befunde, dass diese Reduktion mit einer erhöhten Aktivierung fronto-striataler Netzwerke einhergeht. Im Rahmen dieser Studie wurden 34 gesunde Probanden einer Hitzeschmerzstimulation unterzogen, während ihre Hirnaktivität mittels fMRT und ihre Schmerzmimik durch Videoaufzeichnungen erfasst und anschließend mithilfe des FACS analysiert wurden. Zudem bewerteten alle Probanden nach jedem Stimulus die wahrgenommene Schmerzintensität auf einer VAS (0-100). Ein negativer Zusammenhang zwischen der Stärke des mimischen Schmerzausdrucks und der Aktivität im medialen Präfrontalkortex zeigte sich sowohl im Innersubjektvergleich als auch im Zwischensubjektvergleich. Die Autoren geben an, dass derzeit noch unklar ist, ob es sich um ein spezifisches Korrelat der Inhibition des mimischen Schmerzausdrucks oder lediglich um einen allgemeinen Mechanismus der Motorinhibition handelt (Kunz, Chen, et al., 2011). Die Annahme einer Beteiligung präfrontaler Areale an der Inhibition von mimischen Schmerzausdrücken konnte in einer weiteren Untersuchung mithilfe von repetitiver transkranieller Magnetstimulation bestätigt werden (Karmann et al., 2016). Dem präfrontalen Kortex wird neben der Beteiligung an der Inhibition der Schmerzmimik auch eine Beteiligung an der körpereigenen Schmerzmodulation, inklusive der Placeboanalgesie, zugeschrieben. In Studien zur Placeboanalgesie zeigte sich während der antizipatorischen Phase, also nach der Ankündigung und kurz vor der Verabreichung eines nozizeptiven Stimulus, in der Placebobedingung eine gesteigerte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Dabei scheint die Stärke der Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex positiv mit der Stärke des analgetischen Effektes zu korrelieren (Wager et al., 2004).

Zusammenfassend stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die einen Placeboeffekt neben dem subjektiven Schmerzrating auch erstmalig mittels umfassender Mimikanalyse auf Basis des Facial Action Coding Systems im mimischen Schmerzausdruck nachweisen konnte, im Einklang mit den Erkenntnissen bisheriger Forschung, wonach der mimische Schmerzausdruck durch interne und externe Faktoren moduliert werden kann. Neuartig ist die Erkenntnis, dass der mimische Schmerzausdruck als Schmerzinformationskanal ebenfalls im Rahmen einer Placeboinduktion moduliert werden kann und sich die Placeboanalgesie demnach nicht nur im subjektiven Schmerzbericht, sondern auch in einem eher automatisch und reflexartig ablaufenden, objektiven Schmerzmaß manifestiert. Obgleich während der Inhibition des mimischen Schmerzausdrucks und der Placeboanalgesie ähnliche bzw.

unmittelbar benachbarte Hirnareale beteiligt sind, lassen sich auf dem Stand aktueller Forschung noch keine Schlussfolgerungen über einen kausalen Zusammenhang ziehen.

4.3 Der Zusammenhang zwischen Placeboeffekten im Schmerzrating und Placeboeffekten im mimischen Schmerzausdruck

Die signifikante Korrelation der Differenzwerte (∆Placebo – Baseline) der vorliegenden Arbeit zeigt, dass der Placeboeffekt im sensorischen und affektiven Schmerzrating signifikant mit dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck zusammenhängt. Bislang liegen keine Studien vor, die diesen spezifischen Zusammenhang im Rahmen der Placeboanalgesie untersucht haben. Zum allgemeinen Zusammenhang zwischen verbalem Schmerzbericht und mimischen Schmerzausdruck wurden hingegen bereits mehrere Studien durchgeführt. Die Ergebnisse vermitteln ein bislang uneinheitliches Bild zum Zusammenhang. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen verbalem Schmerzrating und mimischen Schmerzausdruck ausmachen konnten (Craig & Patrick, 1985; Hale & Hadjistavropoulos, 1997; Prkachin, 1992), fanden andere Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen (Craig et al., 1991; Hadjistavropoulos, LaChapelle, MacLeod, Snider, & Craig, 2000; Kunz et al., 2004; Prkachin, Berzins, & Mercer, 1994; Prkachin, Schultz, Berkowitz, Hughes, & Hunt, 2002). Prkachin et al. (2008) führen die Inkongruenz der Ergebnisse auf ein psychometrisches Problem zurück. Die Autoren geben an, dass Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schmerzrating und dem Schmerzausdruck fanden, in der Regel nur wenige Messungen des subjektiven Schmerzberichts verwendeten. Im Sinne des psychometrischen Aggregationsprinzips wird durch die Verwendung mehrerer Messungen desselben Konstrukts die mit den einzelnen Messungen verbundene Fehlervarianz aufgehoben, was zu einer deutlicheren Darstellung der tatsächlichen Beziehung führt (Prkachin & Solomon, 2008). Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen Selbstbericht und Schmerzausdruck feststellen konnten, erfassten beide Bereiche mittels mehrfacher Messungen. Patrick et al. (1986) und Kunz et al. (2004) setzten beispielsweise mehrfach erhobene Maße des Selbstberichts und des mimischen Schmerzausdrucks in Beziehung (je nach Stimulationsmethode 10-20 Trials) und wiesen dadurch signifikant positive, lineare Beziehungen zwischen den beiden Bereichen nach (Prkachin & Solomon, 2008). Jedoch zeigten sich auch in diesen Studien, dass der Zusammenhang zwischen subjektiven und mimischen Schmerzreaktionen zumeist nur gering ist. Einige Autoren argumentieren, dass das Schmerzrating und der mimische Schmerzausdruck nicht oder nur schwach miteinander

korrelieren, da beide Informationskanäle unterschiedliche Aspekte des multidimensionalen Schmerzerlebnisses abbilden. Während der Gesichtsausdruck die unmittelbaren, reflexiven Aspekte repräsentiert, wird der verbale Schmerzbericht auf einer höheren Ebene verarbeitet und scheint eher retrospektiv abzubilden (Hadjistavropoulos, LaChapelle, Hadjistavropoulos, Green, & Asmundson, 2002).

Kunz et al. (2004) untersuchten den intraindividuellen Zusammenhang zwischen verbalen und mimischen Schmerzreaktionen, indem sie Probanden verschiedene Stimuli in unterschiedlichen Reizintensitäten verabreichten. Sie untersuchten dabei sowohl den Zusammenhang zwischen subjektivem Schmerzbericht und mimischen Schmerzausdruck bei unterschiedlich starken Stimuli als auch den Zusammenhang im Schwellenwert der beiden Antwortkanäle. Der Schwellenwert bezieht sich auf denjenigen Wert, der das Mindestmaß an Stimulation erfordert, um eine bestimmte Schmerzreaktion (z. B. verbal oder mimisch) hervorzurufen. Dabei konnten sie einen signifikanten Zusammenhang in der Anstiegsrate zwischen den intraindividuellen verbalen und mimischen Schmerzreaktionen nachweisen. Dies bedeutet, dass bei Erhöhung der Stimulusintensität Personen mit starkem Anstieg im verbalen Schmerzbericht ebenfalls einen starken Anstieg im mimischen Schmerzausdruck zeigten, wohingegen Personen mit schwachem Anstieg im Rating auch nur einen schwachen Anstieg im mimischen Schmerzausdruck aufwiesen. Für den Schwellenwert konnte keine signifikante Korrelation zwischen Rating und Schmerzausdruck festgestellt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die Schwellenwerte für den verbalen und den mimischen Schmerzbericht unabhängig voneinander sind und die jeweiligen Systeme unterschiedliche Reizintensitäten benötigen, um eine Reaktion hervorzurufen. Im Durchschnitt liegt die Schwelle für mimische Schmerzreaktionen deutlich über der für subjektive Schmerzangaben. Dies erklärt demnach auch, warum eine Person, die verbal Schmerz berichtet, diesen nicht auch notwendigerweise mimisch ausdrückt. Kunz et al. (2004) beziehen sich in der Begründung dieser Erkenntnisse auf die Studie von Prkachin et al. (1995), die den mimischen Schmerzausdruck als ein „verspätetes“ Signal beschreiben, bei dem Schmerz möglicherweise bereits empfunden, aber noch nicht im Gesicht erkennbar ausgedrückt wird. Die zeitweise Abwesenheit von mimischem Schmerz sollte daher nicht ohne weiteres dahingehend interpretiert werden, dass allgemein kein Schmerz empfunden wird.

Der Zusammenhang zwischen mimischen Schmerzausdruck und verbalen Schmerzbericht kann durch verschiedene Faktoren, z. B. der Art der statistischen

Analyse, der Wahl der Schmerzstimulation und der Auswahl der Stimulusintensitäten, moderiert werden. So scheint unter anderem auch der Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung (Craig & Patrick, 1985), die Schwere des erlebten Leidensdrucks (Prkachin & Mercer, 1989), der Schmerzort oder die Schmerzdauer (Labus, Keefe, & Jensen, 2003) diesen Zusammenhang zu beeinflussen (Kunz et al., 2004). Demnach zeigt sich z. B. der stärkste Zusammenhang zwischen verbalem Schmerzbericht und mimischen Schmerzausdruck unmittelbar zu Beginn des noxischen Reizes (Craig & Patrick, 1985). Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen Schmerzbericht und Schmerzausdruck stärker, wenn die verbale Abfrage zeitlich unmittelbar statt zeitlich versetzt auf die behaviorale Beobachtung erfolgt (Labus et al., 2003).

Eine mögliche Theorie, die ergänzend zur Erklärung des Zusammenhangs von Placeboeffekten im Schmerzbericht und mimischen Schmerzausdruck betrachtet werden kann, jedoch zum jetzigen Zeitpunkt eher von spekulativer Natur gekennzeichnet ist, stellt die Facial-Feedback-Hypothese dar. Ihr zufolge hängen der mimische Ausdruck und das emotionale Erleben zusammen, da der mimische Ausdruck nicht nur Folge einer emotionalen Reaktion sein kann (z. B. lächeln, weil man glücklich ist), sondern auch selbst die Wahrnehmung von Emotionen modulieren kann (z. B. Freude empfinden, weil man lächelt). Das emotionale Erleben kann demnach über ein Wahrnehmungsfeedback der Gesichtsmuskulatur moduliert werden (Bak & Bak, 2019; Buck, 1980). In einer ersten wegweisenden Studie zur Facial-Feedback-Hypothese konnte Laird (1974) darlegen, dass Versuchspersonen ihren Gefühlszustand entsprechend den Gesichtsausdrücken berichteten, die sie zuvor gezeigt hatten. Die Probanden wurden gebeten, bestimmte Muskelgruppen in ihrem Gesicht zu aktivieren, ohne dass ihnen mitgeteilt wurde, mit welchen Emotionen bestimmte Ausdrücke verbunden waren. Anschließend wurden sie gefragt, wie sie sich fühlten. Versuchspersonen, die bestimmte Muskelgruppen aktivierten, die mit Freude verbunden waren, gaben anschließend an, glücklicher zu sein, während Versuchspersonen, die bestimmte Muskelgruppen aktivierten, welche mit Ärger verbunden waren, anschließend angaben, sich ärgerlich zu fühlen (Laird, 1974). In Bezug auf experimentell induzierten Schmerz konnten die Annahmen der Facial-Feedback-Hypothese in einer Untersuchung von Lanzetta et al. (1976) erfolgreich repliziert werden. Im Rahmen dieser Studie wurde gezeigt, dass sowohl subjektive (verbale Schmerzberichte) als auch physiologische Indikatoren (Hautleitfähigkeit) anstiegen, wenn Probanden während der Schmerzinduktion ihren Schmerzausdruck verstärkten. Gleichzeitig sanken die Indikatoren, wenn Probanden während der Schmerzinduktion ihren Schmerzausdruck unterdrückten (Lanzetta et al., 1976). Eine

weitere Untersuchung von 2008 konnte ebenfalls nachweisen, dass sich die Wahrnehmung von experimentell induzierten Schmerz durch die Modifikation des Schmerzausdrucks verändern lässt (Salomons, Coan, Hunt, Backonja, & Davidson, 2008). Gestützt werden die Annahmen der Facial-Feedback-Hypothese ebenfalls durch eine Studie von Kunz et al. (2011), die eine positive Assoziation zwischen der Veränderung im mimischen Schmerzausdruck und der Veränderung im verbalen Schmerzbericht darlegen konnten. In ihrer Untersuchung wurden Probanden mittels operanter Konditionierung darauf konditioniert, während einer up-conditioning Phase einen stärkeren Schmerzausdruck zu zeigen und während einer down-conditioning Phase weniger Schmerzausdruck zu zeigen. Je stärker der Rückgang im Schmerzausdruck während der down-conditioning Phase war (verglichen mit der Baseline und der up-conditioning Bedingung), desto größer war auch der Rückgang der Schmerzbewertung auf den Rating Skalen „Intensität“ und „Unangenehmheit“. Dem gegenüber steht eine Studie, deren Ergebnisse die Annahmen der Facial-Feedback-Hypothese im Rahmen experimentell induzierten Schmerzes nicht belegen konnten (Prkachin, 2005). In dieser Studie wurden Teilnehmer gebeten, ihren Schmerzausdruck während der Verabreichung von Elektroschocks entweder zu verstärken oder zu inhibieren. Anschließend sollten die Versuchspersonen die Elektroschocks bewerten. Die Ergebnisse zeigten, dass weder die Verstärkung noch die Inhibition des mimischen Schmerzausdrucks den subjektiven Schmerzbericht beeinflussten. Inwiefern der genaue Zusammenhang zwischen der Modulation des mimischen Schmerzausdrucks im Rahmen eines Placeboparadigmas und der Placeboreaktion im verbalen Schmerzbericht besteht, bleibt bislang unklar. Um die Erkenntnisse der Facial-Feedback-Hypothese valide auf die Vorgänge im Rahmen einer Placeboanalgesie anwenden und den Zusammenhang genauer untersuchen zu können, sind demnach Erkenntnisse aus weiterführender Forschung notwendig. Aus der Forschung zur Facial-Feedback-Hypothese im Zusammenhang mit dem Emotionserleben ist bekannt, dass durch die Anwendung von Botulinumtoxin in spezifischen Muskeleinheiten der oberen Gesichtshälfte und der damit einhergehenden reduzierten Muskelaktivität des Musculus corrugator supercilii (Stirnrunzler) das Erleben negativer Emotionen, wie z. B. Wut, Angst und Traurigkeit, eingeschränkt sein kann (Alam, Barrett, Hodapp, & Arndt, 2008). Überträgt man diese Annahme auf die Untersuchung des Zusammenhangs von Placeboeffekten im Schmerzrating und in der Schmerzmimik, könnte man den mimischen Schmerzausdruck von Probanden im Rahmen eines Placeboparadigmas

z.B. durch Instruktionen oder den Einsatz von Botulinumtoxin modulieren, um zu überprüfen, ob sich dadurch eine reduzierte Placeboreaktion im Schmerzbericht zeigt.

Basierend auf der Definition der International Association for the Study of Pain, besteht die Schmerzempfindung neben dem sensorischen Teil, der Merkmale wie Verortung, Dauer und Intensität darstellt, auch aus einer affektiven Komponente, die die emotionale Bewertung des Schmerzes umfasst. Die sensorischen und affektiven Anteile des Schmerzes sind ebenfalls im mimischen Schmerzausdruck enthalten (Kunz, Lautenbacher, et al., 2012). So untersuchten Kunz et al. (2012) ob und wie die durch noxische Reize hervorgerufenen mimischen Schmerzausdrücke die Ratings hinsichtlich Schmerzintensität und Unangenehmheit enkodieren. Die Erkenntnisse der Arbeit belegen, dass der Gesichtsausdruck bei Schmerzen ein multidimensionales Reaktionssystem darstellt, das sowohl die sensorische als auch die affektive Dimension des Schmerzes enkodiert. Zudem weisen sie darauf hin, dass es separate Bewegungen der Gesichtsmuskulatur gibt, die eher die sensorischen Qualitäten des Schmerzes enkodieren, während andere eher die affektiven Qualitäten enkodieren. Während die sensorische Qualität des Schmerzes mit einer erhöhten Aktivität des Musculus orbicularis oculi (AU06_07) zusammenhängt, ist die affektive Dimension des Schmerzes mit einem Anstieg der Aktivität des Musculus levator labii superioris (AU09_10) sowie mit einer Aktivitätssteigerung des Musculus corrugator (AU4) assoziiert. Die Autoren der Studie interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass der mimische Schmerzausdruck eine entscheidende Rolle bei der Schmerzkommunikation und der sozialen Interaktion spielt. Er kann Beobachter schnell vor einer potenziellen Gefahr warnen und Aufmerksamkeit, Mitgefühl sowie fürsorgliches Verhalten beim Beobachter hervorrufen. In Anbetracht der wichtigen Funktion scheint es demnach sinnvoll, dass Personen in der Lage sind, die jeweiligen Schmerzqualitäten spezifisch zu enkodieren. Beim Erleben von Schmerz mit einer intensiven sensorischen Qualität könnten andere Arten von sozialer Unterstützung und Hilfe erforderlich sein als bei einer Schmerzerfahrung mit einer starken affektiven Komponente (Kunz, Lautenbacher, et al., 2012).

In Bezug auf die vorliegende Arbeit und bei Betrachtung der einzelnen Action Units zeigte sich, dass der Zusammenhang des Placeboeffekts im sensorischen Erleben mit der Aktivierung des Musculus frontalis (Augenbrauenheber) (AU01_02) assoziiert ist. Probanden, die in der Placebobedingung einen starken Rückgang im sensorischen Rating zeigten, wiesen gleichzeitig einen starken Rückgang bei der Aktivierung des

Augenbrauenhebers auf. Der Placeboeffekt im affektiven Rating war ebenfalls positiv assoziiert mit der Aktivierung des Musculus frontalis (AU01_02), des Musculus corrugator (AU04), des Musculus orbicularis oculi (AU06_07), des Musculus buccinator (AU14) und des Öffnens des Mundes (AU25_26_27). Obwohl in allen Fällen eine geringe Effektstärke vorliegt, zeigte sich dennoch deutlich, dass der Placeboeffekt in der Mimik eher mit dem Placeboeffekt in der affektiven Schmerzbewertung zusammenhängt. Dieser Effekt zeigte sich sowohl auf Ebene der einzelnen Action Units, als auch im Composite Score. Obwohl die sensorische und affektive Dimension des Schmerzes eng miteinander verbunden sind und das sensorische und affektive Schmerzrating oft stark miteinander korreliert sind (in der vorliegenden Arbeit r = .780), zeigt sich dennoch, dass beide Qualitäten durch unterschiedliche psychologische Faktoren moduliert werden können. Während die Unangenehmheit eher durch emotionale Inhalte moduliert werden kann (Rainville, Bao, & Chrétien, 2005), lässt sich die Schmerzintensität eher durch Ablenkungen verändern (Villemure & Bushnell, 2002, 2009; Villemure et al., 2003). So nutzten Rainville et al. (2005) hypnotische Suggestionen, um während eines Heißwassertests positive und negative Emotionen bei den Probanden zu induzieren. Es zeigten sich signifikant höhere Schmerzratings nach der Induktion von negativen Emotionen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die lediglich eine hypnotische Entspannung durchlief. Der Effekt der Emotionen zeigte sich im Vergleich zum Rating der Schmerzintensität stärker im Rating der Schmerzunangenehmheit (Rainville et al., 2005). In einer weiteren Untersuchung, die den Einfluss von Ablenkung auf das Schmerzrating untersuchte, sollten Probanden während eines Hitzeschmerzparadigmas ihre Aufmerksamkeit je nach Bedingung entweder auf den schmerzhaften Reiz oder auf einen dargebotenen Geruch, der entweder unangenehm oder angenehm war, lenken. Dabei wurde der Hitzereiz und der Geruch gleichzeitig präsentiert. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten, dass die Modulation der Aufmerksamkeit einen signifikanten Einfluss auf das sensorische, nicht aber auf das affektive Schmerzrating hatte. Sollten die Versuchsteilnehmer ihre Aufmerksamkeit auf den Geruch lenken, verringerte sich die anschließende Bewertung der Schmerzintensität signifikant, die Bewertung der Schmerzunangenehmheit jedoch nicht. Es spielte dabei keine Rolle, ob es sich um einen angenehmen oder unangenehmen Geruch handelte (Villemure et al., 2003). Im Kontext der Placeboanalgesie vertreten einige Autoren die Auffassung, dass die Schmerzreduktion auf eine Reduktion von Stress und negativen Emotionen zurückgeführt werden kann (Flaten et al., 2006; Morton, Brown, Watson, El-Deredy, & Jones, 2010; Price et al., 1999; Vase, Robinson, Verne, & Price, 2003, 2005). Das

Placebo moduliert die Emotionen durch die verbale Information, dass eine schmerzlindernde Behandlung eingeleitet wurde, oder durch Assoziationen mit den positiven Effekten eines Medikaments oder einer vorausgehenden Behandlung (Flaten et al., 2011). Ob der Zusammenhang zwischen dem Placeboeffekt im affektiven Schmerzrating und dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck stärker ist, da es im Rahmen der Placeboanalgesie vordergründig zu einer Reduktion von Stress und negativen Emotionen kommt, könnte in einer nachfolgenden Studie untersucht werden, indem das Stress- sowie das Emotionserleben zusätzlich erfasst und dadurch ihr Einfluss als moderierende Wirkung auf den Zusammenhang zwischen dem Placeboeffekt im Schmerzrating und dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck erforscht wird.

4.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Placeboanalgesie

Die Analysen der Daten des verbalen Schmerzberichts zeigten, dass Frauen sowohl im sensorischen als auch im affektiven Schmerzrating höhere Werte in der Kontroll- und der Placebobedingung erzielten als Männer. Die Beobachtung, dass Frauen eine größere Schmerzsensitivität in Bezug auf Hitzeschmerz aufwiesen als Männer, konnte schon in früheren Studien bestätigt werden (Feine, Bushnell, Miron, & Duncan, 1991; Roger B Fillingim, Maixner, Kincaid, & Silva, 1998; Pickering, Jourdan, Eschalier, & Dubray, 2002; Riley III et al., 1998). Der geschlechtsspezifische Unterschied in der Wahrnehmung von Hitzeschmerzreizen zeigte sich in dieser Studie auch darin, dass sich die Schmerzschwelle zwischen den Geschlechtern signifikant unterschied, indem Frauen eine signifikant niedrigere Schmerzschwelle hatten und demnach sensitiver auf die Reize reagierten als Männer. Auch dieses Ergebnis ist im Einklang mit der bisherigen Forschung (Feine et al., 1991; Meh & Denišlič, 1994).

Trotz zahlreicher Hypothesen (biologisch, hormonell, genetisch) sind die zugrundeliegenden Ursachen für diese Geschlechtsunterschiede noch nicht völlig geklärt. Neben kulturellen Einflüssen wird auch der Einfluss der Erziehung in diesem Zusammenhang diskutiert. So soll es im Zuge der Erziehung dazu kommen, dass Männer im Sinne eines maskulinen Rollenbildes und aufgrund von Geschlechterrollenerwartungen eher dazu neigen, sich bei Schmerzangaben bewusst zurückzuhalten (Otto & Dougher, 1985). In Studien, die sich mit den zugrundeliegenden psychologischen Faktoren zum Geschlechterunterschied in der Wahrnehmung von experimentellem Schmerz beschäftigen, wird diskutiert, dass Ängstlichkeit einen wesentlichen Einfluss auf den Schmerzbericht nimmt, wodurch z. B. eine erhöhte

Ängstlichkeit die Schmerzempfindlichkeit im experimentellen Kontext steigert (Rollman, 1995). Jones et al. (2003) untersuchten in ihrer Arbeit den Einfluss von Ängstlichkeit auf die Schmerzwahrnehmung im Kontext von Geschlechtereffekten. Sie fanden heraus, dass Männer, die hohe Werte auf der Skala Ängstlichkeit erzielten, deutlich höhere Schmerzangaben und eine niedrigere Schmerztoleranz aufwiesen als Männer, die niedrige Werte auf der Skala Ängstlichkeit erzielten. Bei Frauen hatte das Ausmaß an Ängstlichkeit jedoch keinen Einfluss auf den Schmerzbericht und die Schmerztoleranz. Interessanterweise konnten sie den modulierenden Effekt von Ängstlichkeit auf das Schmerzerleben nur im Zusammenhang mit Kälteschmerzreizen, nicht aber mit Hitzeschmerzreizen nachweisen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass geschlechtsspezifische Effekte von Ängstlichkeit auf experimentell induzierten Schmerz abhängig von der Stimulationsmethode sind und dass sich modulierende Einflüsse wie z. B. das Ausmaß an Ängstlichkeit unterschiedlich stark auf das jeweilige Geschlecht auswirken und demnach zu einer größeren Variabilität zwischen den Geschlechtern beitragen können (A. Jones et al., 2003). Dass die Wahl der Schmerzinduktionsmethode einen wesentlichen Einfluss auf die Identifikation von geschlechtsspezifischen Unterschieden im Schmerzbericht aufweist, bestätigen die Ergebnisse einer Metaanalyse von Riley et al. (1998). Es zeigten sich größere Unterschiede in der Schmerzbewertung zwischen den Geschlechtern bei Druckschmerz und elektrischer Stimulation, wohingegen Hitzeschmerzreize zu weniger starken Geschlechterunterschieden führten. Die Autoren verweisen an dieser Stelle jedoch auf eine große Variabilität zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien mit Hitzeschmerzreizen und die teilweise zu kleinen Stichprobengrößen (Riley III et al., 1998). Neben der Wahl der Schmerzinduktionsmethode scheint ebenfalls das Alter einen Einfluss auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Schmerzbericht aufzuweisen. Dabei findet man Unterschiede im Schmerzbericht zwischen den Geschlechtern eher bei Jugendlichen und Erwachsenen, seltener bei Kindern (Boerner, Eccleston, Chambers, & Keogh, 2017). Die aufgeführten Ergebnisse verdeutlichen, dass bei der Untersuchung von geschlechtsspezifischen Unterschieden im Schmerz eine Vielzahl an Faktoren berücksichtigt werden müssen, um einerseits Geschlechtsunterschiede identifizieren zu können, indem man z. B. das Alter der Probanden oder die Stimulationsmethode berücksichtigt, und andrerseits deren Zustandekommen erklären zu können, z. B. durch die Berücksichtigung psychosozialer Einflussfaktoren wie z. B. Ängstlichkeit.

In Bezug auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Rahmen der Placeboanalgesie zeigten die Daten der vorliegenden Untersuchung deskriptiv, dass der Placeboeffekt, gemessen an der Differenz in der Schmerzbewertung der Kontrollbedingung und der Placebobedingung, sowohl im sensorischen als auch im affektiven Rating, bei Männern tendenziell größer ausfiel als bei Frauen. Dieser Unterschied wurde jedoch statistisch nicht signifikant, sodass die eingangs formulierte Hypothese, dass Männer einen stärkeren Placeboeffekt im Schmerzrating aufweisen als Frauen, verworfen werden musste. Obwohl geschlechtsspezifische Unterschiede im Kontext von experimentell erlebten Schmerz zunehmend intensiv untersucht werden (Greenspan et al., 2007), gibt es bislang nur wenige Untersuchungen, die sich mit Geschlechtereffekten im Rahmen der Placeboanalgesie beschäftigt haben. Die Ergebnisse dieser wenigen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Männer stärker auf Placebo Interventionen und Frauen stärker auf Nocebo Interventionen reagieren (Vambheim & Flaten, 2017). Eine mögliche Begründung dafür, wieso sich kein signifikanter Geschlechtereffekt in den vorliegenden Daten wiederfindet, könnte in der zugrundeliegenden Placebo Induktionsmethode liegen. Erkenntnisse früherer Studien legen nahe, dass Männer und Frauen unterschiedlich stark auf unterschiedliche Induktionsmethoden ansprechen. Während bei Männern die Placeboanalgesie eher durch verbale Induktion hervorgerufen werden kann, reagieren Frauen mit stärkeren Noceboeffekten im Zusammenhang mit Induktionsmethoden basierend auf der klassischen Konditionierung (Enck & Klosterhalfen, 2019; Vambheim & Flaten, 2017). Eine mögliche Interpretation dieses Unterschieds liegt darin, dass Männer und Frauen in der Verarbeitung von Informationen auf unterschiedliche Aspekte fokussieren. Während bei Frauen durch zurückliegende Erfahrungen gebildete Lernmechanismen zu dominieren scheinen, werden bei Männern unmittelbar bereitgestellte Informationen höhere Relevanz zugeschrieben. Dies könnte auch die höhere Empfänglichkeit von Männern für verbal induzierte analgetische Placeboeffekte, obwohl sie insgesamt weniger schmerzempfindlich sind, erklären. Darüber hinaus können zugrundeliegende neurobiologische Mechanismen bei der Erklärung geschlechtsspezifischer Unterschiede im Rahmen unterschiedlicher Induktionsmethoden hilfreich sein. Während der Opioid-Antagonist Naloxon die analgetische Placeboreaktion, die durch verbale Information induziert wurde, hemmen bzw. vollständig aufheben kann, zeigt sich die durch klassische Konditionierung ausgelöste Placeboanalgesie unempfindlich gegenüber Naloxon (Amanzio & Benedetti, 1999). Dies deutet darauf hin, dass verbal ausgelöste Placeboreaktionen durch das endogene Opioidsystem vermittelt werden, während konditionierte Placeboreaktionen

durch andere Mechanismen vermittelt werden. Die stärkeren verbal induzierten Placeboreaktionen bei Männern könnten also auf ein effektiveres endogenes Opioidsystem bei Männern im Vergleich zu Frauen zurückzuführen sein (Vambheim & Flaten, 2017). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit beide Induktionsmethoden kombiniert angewendet wurden, um eine analgetische Placeboreaktion hervorzurufen, könnte erklären, wieso beide Geschlechter in diesem Fall eine vergleichbar starke analgetische Reaktion zeigten. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand liegt keine weitere Studie vor, die eine kombinierte Placeboinduktion aus verbaler Instruktion und Konditionierung angewendet und dabei explizit Geschlechterunterschiede untersucht hat. In der weiterführenden Forschung wäre es von besonderer Relevanz, geschlechtsspezifische Unterschiede im Rahmen einer kombinierten Placeboinduktion zu erfassen.

Die Analysen der Daten der Schmerzmimik zeigten deskriptiv, dass Frauen sowohl in der Kontrollbedingung als auch in der Placebobedingung tendenziell mehr Schmerzmimik zeigten als Männer. Dieser Unterschied erreichte in den Analysen jedoch keine statistische Signifikanz. Bislang fokussierte sich die Forschung bei der Untersuchung von Geschlechterunterschieden im Schmerz überwiegend auf den verbalen Schmerzbericht. Es ist bisher nur wenig bekannt über geschlechtsspezifische Unterschiede in der non-verbalen Kommunikation. In Hinblick auf die Kommunikation von Emotionen zeigt sich hingegen ein recht einheitliches Bild, in dem Frauen im Allgemeinen emotional ausdrucksstärker sind (Kring & Gordon, 1998), eine größere Anzahl unterschiedlicher Gesichtsausdrücke und mehr emotionale Äußerungen (z. B. Lachen, Weinen) von sich geben als Männer (Vigil, 2009). Diese Beobachtungen beziehen sich insbesondere auf die spontane Erzeugung emotionaler Ausdrücke (LaFrance, Hecht, & Paluck, 2003). Da Schmerzdefinitionen (International Association for the Study of Pain) davon ausgehen, dass affektive Reaktionen eine wesentliche Komponente des Schmerzes abbilden (Merskey, 1986), liegt die Vermutung nahe, dass in Bezug auf geschlechtsspezifische Unterschiede im mimischen Schmerzausdruck ähnliche Beobachtungen erzielt werden. Betrachtet man die Daten zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der mimischen Kommunikation von Schmerz, zeigt sich jedoch ein uneinheitliches Bild. Von den wenigen bislang durchgeführten Studien fanden sich entweder keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Kunz et al., 2006; Prkachin, 1992) oder es zeigten sich gegensätzliche Effekte, bei denen Frauen einerseits stärkere (Craig et al., 1991) und andererseits schwächere (Prkachin & Solomon, 2008) Schmerzmimik aufwiesen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie, die

Daten aus sieben verschiedenen Studien zusammenfasste und somit eine Stichprobengröße von insgesamt 392 Probanden erzielte, kam zu dem Ergebnis, dass Frauen im Vergleich zu Männern einen signifikant stärkeren mimischen Schmerzausdruck zeigten. Alle Probanden erhielten phasischen Hitzeschmerzreiz, welcher an die individuelle Schmerzschwelle des jeweiligen Probanden angepasst war. Die Autoren der Studie geben jedoch an, dass es sich bei den gefundenen Effekten um kleine Effekte handelt, die erst bei großen Stichproben zutage treten (P. Schneider et al., 2022).

Ähnlich wie bei der Enkodierung, gibt es auch Studien zu Geschlechterunterschieden beim Erkennen und Interpretieren von Geschichtsausdrücken. Auch hier zeigt sich das Muster, dass Frauen gegenüber Männern einen allgemeinen Vorteil im Erkennen emotionaler Geschichtsausdrücke aufweisen (Hall & Matsumoto, 2004; McClure, 2000). Was die Interpretation von Schmerzausdrücken betrifft, ergeben die bisherigen Daten erneut ein uneinheitliches Bild. Es gibt jedoch einige Studien, in denen Geschlechterunterschiede in der Beurteilung von mimischen Schmerzausdrücken festgestellt wurden (Moon et al., 2008; Riva, Sacchi, Montali, & Frigerio, 2011; Simon et al., 2008). So berichten Prkachin et al. (2004) davon, dass Frauen im Erkennen von mimischen Schmerzausdrücken deutlich besser und präziser waren als die männliche Vergleichsstichprobe (Prkachin et al., 2004). Hirsh et al. (2008) präsentierten ihren Probanden in einer Studie virtuelle Gesichter, die Schmerzen ausdrückten und sich hinsichtlich ihres Geschlechts unterschieden. Die Ergebnisse zeigten, dass weibliche Gesichter sowohl von männlichen als auch von weiblichen Beobachtern als schmerzhafter eingeschätzt wurden (Hirsh et al., 2008). Einen Hinweis darauf, dass die Verarbeitung von mimischen Schmerzausdrücken unterschiedlicher Geschlechter auch auf neuronaler Ebene beim Beobachter zu unterschiedlicher Aktivierung führt, gibt die Untersuchung von Simon et al. (2006). Im Rahmen einer fMRT Studie fanden sie heraus, dass die Stärke der neuronalen Aktivierung im Gehirn des Beobachters vom Geschlecht der Person abhängt, die den mimischen Schmerzausdruck äußert. Die Autoren der Studie beobachteten, dass die neuronale Aktivierung, die durch männliche Schmerzausdrücke ausgelöst wurde, Bereiche umfasste, die für die Verarbeitung potenziell bedrohlicher Reize bekannt sind, wie z. B. der ventromediale präfrontale Kortex, die posteriore und anteriore Insula sowie die Amygdala. Sie vertreten in ihrer Studie die Annahme, dass die implizite Verarbeitung des männlichen Schmerzausdrucks beim Beobachter eine emotionale Reaktion auslöst, die durch eine bedrohungsbezogene Wahrnehmung bedingt ist. Die Aktivität in diesen Arealen nahm

signifikant ab, sobald ein weiblicher mimischer Schmerzausdruck beobachtet wurde. Die Autoren der Studie argumentieren, dass die Interaktion zwischen dem Muster der neuronalen Aktivierung und dem Geschlecht des Beobachteten auf den sozialen Kommunikationswert von Schmerz zurückzuführen sei (Simon et al., 2006). Ein männlicher Schmerzausdruck wird möglicherweise stärker mit einer potenziell bedrohlichen Situation in Verbindung gebracht als ein weiblicher Schmerzausdruck (LeDoux, 2000), wodurch das Kampf-Flucht-System im Gehirn des Beobachters aktiviert wird (Riva et al., 2011).

Im Zusammenhang mit emotionalen Affektausdrücken ist bekannt, dass die Unterschiede in den Gesichtsausdrücken zwischen den Geschlechtern verschwinden, wenn es sich um besonders starke Affektausdrücke handelt (Fischer & LaFrance, 2015). Überträgt man diese Beobachtung auf den mimischen Ausdruck von Schmerz, könnte man spekulieren, dass sich geschlechtsspezifische Unterschiede im mimischen Ausdrucksverhalten verringern oder unter Umständen gänzlich verschwinden, wenn es sich um besonders starke Ausdrücke infolge besonders intensiver Schmerzreize handelt. Inwieweit geschlechtsspezifische Unterschiede im mimischen Schmerzausdruck unter verschiedenen Reizintensitäten variieren, könnte als Fragestellung zukünftiger Forschung berücksichtigt werden. Neben der verabreichten Reizintensität kann auch das experimentelle Setting Einfluss darauf nehmen, ob sich Geschlechterunterschiede im mimischen Schmerzausdruck zeigen oder nicht. Kállai et al. (2004) kamen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass sowohl Frauen als auch Männer höhere Werte im verbalen Schmerzbericht auf der Skala Intensität angaben, wenn sie von einer weiblichen Versuchsleiterin getestet wurden (Kállai et al., 2004). Zwei weitere Studien fanden jedoch heraus, dass der Schmerzbericht der Frauen unabhängig vom Geschlecht der Versuchsleitung war (Gijsbers & Nicholson, 2005; F. M. Levine & De Simone, 1991). Die bisherige Datenlage vermittelt demnach kein einheitliches Bild darüber, wie stark sich das Geschlecht des Versuchsleiters auf den Schmerzbericht von Männern und Frauen auswirkt. Bislang gibt es meines Wissens nach keine Studie, die untersucht, inwiefern sich das Geschlecht der Versuchsleitung auf den mimischen Schmerzbericht auswirkt. Es bleibt daher spekulativ, ob sich in der vorliegenden Arbeit keine Geschlechtereffekte im mimischen Schmerzausdruck zeigten, weil die Probanden von einer weiblichen Versuchsleiterin erhoben wurden oder weil die Stichprobe zu klein war, um diese Geschlechtseffekte zu zeigen.

Wie auch beim Schmerzrating zeigten Männer deskriptiv bei der Schmerzmimik einen stärkeren Rückgang des mimischen Schmerzausdrucks von der Kontrollbedingung zur Placebobedingung. Auch in diesem Fall war der Vergleich jedoch nicht signifikant, sodass die eingangs formulierte Hypothese, dass Männer einen stärkeren Placeboeffekt in der Schmerzmimik aufweisen, verworfen werden musste. Obgleich keine signifikanten Unterschiede im analgetischen Effekt, im verbalen Schmerzbericht und im mimischen Schmerzausdruck zwischen den Geschlechtern gefunden wurden, stimmte die Richtung des Effekts mit den aus der bisherigen Forschung bekannten Erkenntnissen überein. Wie bereits zuvor ausführlich aufgeführt, könnte die Wahl der Placeboinduktionsmethode eine mögliche Begründung dafür sein, warum sich in der vorliegenden Arbeit kein geschlechtsspezifischer Placeboeffekt im verbalen und mimischen Schmerzrating zeigt. Da Studien darauf hindeuten, dass Männer und Frauen bei der Verarbeitung von Informationen auf unterschiedliche Mechanismen ansprechen – Männer eher auf verbale Instruktionen und Frauen eher auf klassische Konditionierung (Enck & Klosterhalfen, 2019; Vambheim & Flaten, 2017) – und in der vorliegenden Arbeit beide Induktionsmethoden kombiniert angewendet wurden, könnte dies dazu geführt haben, dass beide Geschlechter gleichermaßen auf die Placeboinduktion reagierten. Darüber hinaus kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht ausgeschlossen werden, dass das Geschlecht der Versuchsleiterin sowie die Intensität der verabreichten Reize den Schmerzbericht der beiden Geschlechter beeinflusst haben könnten. An dieser Stelle ist weitere Forschung notwendig, um Aussagen über zugrundeliegende Mechanismen und moderierende Einflüsse tätigen zu können.

Im Zusammenhang mit dem verbalen und mimischen Schmerzbericht zeigte sich, dass nach Berücksichtigung des Geschlechts, für Männer kein Zusammenhang mehr im Placeboeffekt zwischen den beiden Schmerzinformationskanälen bestand. Für Frauen zeigte sich hingegen ein mittlerer (sensorisch) bis starker (affektiv) Zusammenhang zwischen dem Placeboeffekt im mimischen und verbalen Schmerzbericht. Bislang haben, abgesehen von dieser Studie, nur zwei weitere Studien den geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen dem verbalen und dem mimischen Schmerzbericht untersucht. Die Studien betrachteten diesen Zusammenhang jedoch allgemein und nicht im Kontext des Placeboeffekts (Kunz et al., 2006; P. Schneider et al., 2022). Ihre Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem verbalen und dem mimischen Schmerzbericht bei Frauen, jedoch nicht bei Männern. Die Beobachtung, dass Frauen eine größere Kohärenz zwischen dem mimischen Ausdruck und der subjektiven Reaktion zeigten, konnte auch für andere affektive Zustände, wie

Glück, Traurigkeit und Angst festgestellt werden. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass die von Frauen berichteten affektiven Zustände stärker mit ihrem Gesichtsausdruck korrelierten als die von Männern (Lang, Greenwald, Bradley, & Hamm, 1993; G. E. Schwartz, Brown, & Ahern, 1980). Wie bereits zuvor erwähnt, unterliegt sowohl der verbale als auch der mimische Schmerzbericht potenziellen Störeinflüssen. Als potenzieller Faktor für die Erklärung der größeren Kohärenz bei Frauen könnte in Betracht gezogen werden, dass diese Störeinflüsse die beiden Schmerzinformationskanäle der jeweiligen Geschlechter unterschiedlich stark beeinflussen. Als ein wesentlicher Einflussfaktor wird der im Laufe der Sozialisation erlernte Einfluss von mimischen Darstellungsregeln diskutiert. Bereits in der Vorschulphase zeigen Kinder eine ausgeprägte Fähigkeit, stereotype Vorstellungen über emotionale Ausdrucksregeln zu verinnerlichen. Diese Regeln sind eng mit geschlechtsspezifischen Normen verknüpft und beeinflussen, wie Jungen und Mädchen ihre Emotionen im Einklang mit gesellschaftlichen Erwartungen ausdrücken. Untersuchungen von Birnbaum (1983) sowie von Birnbaum, Nosanchuk und Croll (1980) zeigten, dass Kinder in diesem Alter beginnen, geschlechtsbezogene Normen zu verstehen und diese in ihrem Verhalten widerzuspiegeln. Dies deutet darauf hin, dass die Internalisierung solcher Konzepte bereits in frühen Entwicklungsphasen stattfindet. Während Jungen im Laufe der Sozialisierungsprozesse lernen, emotionale Verletzlichkeit zu verbergen (Pollack, 1998) und sowohl den Schmerzausdruck als auch andere „weichere“ Gefühlsausdrücke zu unterdrücken (Craig et al., 1991; Craig et al., 1992), werden Mädchen hingegen darin bestärkt, sowohl positive Emotionen als auch solche, die Verletzlichkeit signalisieren (LaFrance et al., 2003), auszudrücken. Die aufgeführten Daten deuten darauf hin, dass Frauen aufgrund gesellschaftlicher Rollenerwartungen eher dazu neigen, ihr Schmerzerleben nach außen zu kommunizieren und auszudrücken, während Männer eher dazu tendieren, ihre Schmerzen weniger nach außen zu kommunizieren und ihren Ausdruck eher zu inhibieren (Otto & Dougher, 1985). Es bleibt an dieser Stelle unklar, ob eine bewusste Inhibierung des Schmerzerlebens, in beiden Schmerzinformationskanälen gleichermaßen gut gelingt, oder ob beispielsweise der mimische Schmerzausdruck durch seinen automatischen und reflexiven Charakter dieser Verzerrung weniger stark unterliegt, wodurch eine Inkongruenz zwischen diesen beiden Kanälen bei Männern erklärt werden könnte.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigten, dass, obwohl die Placeboantwort bei Männern im verbalen und mimischen Schmerzbericht tendenziell etwas höher ausfiel als

bei Frauen, Frauen besser in der Lage waren, diese Antwort in beiden Schmerzinformationskanälen kohärent abzubilden. Der stärkere Zusammenhang bei Frauen könnte ein Indikator dafür sein, dass der Schmerzbericht im Rahmen der Placeboanalgesie bei Frauen präziser abgebildet wird. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Einfluss der zugrunde liegenden Störvariablen (z. B. Rollenerwartungen oder Geschlecht der Versuchsleitung) bei Frauen in beiden Schmerzinformationskanälen gleichermaßen stark ist, während bei Männern die verbale und mimische Schmerzreaktion unterschiedlich stark beeinflusst werden.

4.5 Modulation von Placeboeffekten im Schmerzrating und in der Schmerzmimik durch Optimismus

Im Rahmen der durchgeführten Korrelationsanalysen konnte kein modulierender Effekt von Optimismus auf den analgetischen Placeboeffekt im Schmerzrating oder die mimische Schmerzreaktion nachgewiesen werden. Die eingangs aufgestellte Hypothese, dass Optimismus einen modulierenden Einfluss auf den Placeboeffekt habe, musste verworfen werden. In den durchgeführten Analysen zum Zusammenhang von Optimismus und mimischer Schmerzreaktion fand sich über alle AUs hinweg der stärkste Zusammenhang mit Action Unit 14 (LOT1D r = -.16, p = .051, LOT2D r = -.16, p = .053), wobei es sich hier nur um einen schwachen, nicht signifikanten Zusammenhang handelt. Der Korrelationskoeffizient zeigte einen negativen Zusammenhang zwischen dem Placeboeffekt in der AU14 und Optimismus an, was entgegen der ursprünglichen Vermutung steht, dass Optimismus positiv mit dem analgetischen Placeboeffekt korreliert sei. Der negative Zusammenhang deutet darauf hin, dass Personen mit großem Placeboeffekt in der AU14 einen eher niedrigen Optimismus Wert aufweisen, während Personen mit geringem Placeboeffekt in der AU14 eher einen hohen Optimismus Wert haben. Bei Aktivierung des zugrunde liegenden Musculus buccinator werden die Wangen gegen die Zahnreihen gedrückt und eine Art „Grübchen“ geformt. In den unter 3.4.3 durchgeführten Analysen zu Mittelwertunterschieden zwischen der Placebo- und Kontrollbedingung zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Bedingungen für die Action Unit AU14 (p = .01). Die Action Unit 14 scheint in der vorliegenden Arbeit im Zusammenhang mit der Placeboantwort eine sensible Action Unit zu sein. Da die vorliegende Arbeit erstmals die Placeboantwort im mimischen Schmerzerleben und deren modulierenden Einfluss durch Optimismus untersucht, fehlen dazu bislang Erkenntnisse aus vorheriger Forschung.

Diese Beobachtungen sollten daher in weiterführender Forschung berücksichtigt werden.

Obwohl in einigen früheren Studien ein modulierender Effekt von dispositionellem Optimismus auf Schmerzrating (Costello et al., 2002; Geers et al., 2008) und Schmerzmimik (Basten-Günther et al., 2021) nachgewiesen wurde, ergibt sich bislang in Bezug auf die Placeboanalgesie ein uneinheitliches Bild, da einige Studien einen Zusammenhang zeigen (Geers et al., 2010; Morton et al., 2009), während andere keinen Zusammenhang zwischen Optimismus und Placeboanalgesie fanden (Corsi & Colloca, 2017; Hyland et al., 2007). Locher et al. (2019) untersuchten den Einfluss von Optimismus auf die Placeboanalgesie im Kontext einer Open-Label-Anwendung. Bevor die 160 Probanden ein Hitzeschmerzparadigma durchliefen, wurden sie in vier unterschiedliche Bedingungen eingeteilt. In der ersten Bedingung erhielten die Probanden die Instruktion, dass sie eine Placebocreme aufgetragen bekämen (Open-Label Placebo ohne rationale Begründung). In der zweiten Bedingung erhielten die Probanden die Instruktion, dass sie eine Placebocreme aufgetragen bekämen, die jedoch ebenfalls wirksame Effekte erzielen könne, sofern sie sich darauf einlassen (Open-Label Placebo mit rationaler Begründung). In der dritten Bedingung erhielten die Probanden die Instruktion, dass sie eine vermeintlich wirksame analgetische Salbe aufgetragen bekämen (täuschende Placebo-Gruppe). In der Kontrollgruppe fand keine Intervention statt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von Optimismus und subjektiven Schmerzrating in der Kontrollgruppe und der täuschenden Placebo-Gruppe, jedoch nicht in den Open-Label Placebo-Gruppen. Den Ergebnissen der Studie zufolge, scheint Optimismus die Schmerzwahrnehmung allgemein und im Zusammenhang mit einer Täuschung zu beeinflussen, jedoch nicht, wenn die Probanden wussten, dass die Salbe wirkungslos ist. Darüber hinaus korrelierte in der täuschenden Placebo-Gruppe nur das Rating der Schmerzintensität mit dem Optimismus, jedoch nicht das Rating der Unangenehmheit (Locher et al., 2019). Geers et al. (2005) untersuchten in einer vergleichbaren Fragestellung den Einfluss von Optimismus auf den Symptomreport in unterschiedlichen Placebobedingungen. Dazu teilten sie Optimisten und Pessimisten in drei verschiedene Bedingungen ein. In der ersten Bedingung wurde den Probanden mitgeteilt, dass sie eine Pille bekämen, die Unwohlsein hervorrufen werde (täuschende Placebo-Gruppe). In der zweiten Bedingung erhielten die Probanden die Instruktion, dass sie entweder eine Pille bekämen, die Unwohlsein hervorrufen könne, oder ein wirkungsloses Placebo (bedingte Erwartungs-Gruppe). Den Probanden in der dritten Bedingung wurde mitgeteilt, dass sie eine Pille bekämen, die wirkungslos sei

(Kontrollgruppe). Die Ergebnisse zeigten, dass die Beziehung zwischen Optimismus und Placeboreaktion nicht in allen Bedingungen gleich war. So neigten pessimistische Probanden, denen mitgeteilt wurde, dass sie ein aktives Medikament erhielten (täuschende Placebo-Gruppe), eher dazu, erwartete Symptome zu berichten als Optimisten. In den Bedingungen der bedingten Placebo Erwartung und der Kontrollgruppe gab es keinen Unterschied zwischen Optimisten und Pessimisten (Geers et al., 2005). Morton et al. (2009) untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Optimismus auf die Erneuerung bzw. wiederholte Induktion der Placeboanalgesie. Dazu nahmen die Probanden der Placebogruppe an einer Placeboinduktion mittels vermeintlich analgetischer Salbe an zwei verschiedenen Testtagen teil, während Probanden aus der Kontrollgruppe ebenfalls an zwei verschiedenen Testtagen dasselbe Prozedere durchliefen, mit dem Unterschied, dass ihnen vorab mitgeteilt wurde, dass die Salbe wirkungslos sei. Die Ergebnisse zeigten, dass der Optimismus Wert in der Placebogruppe am ersten Testtag nicht mit dem Ausmaß des analgetischen Placeboeffektes korrelierte, jedoch stark mit der Placeboreaktion am zweiten Testtag (Morton et al., 2009).

Die Daten der aufgeführten Studien deuten darauf hin, dass der Einfluss von Optimismus auf den Placeboeffekt durch ein komplexes Zusammenspiel von intraindividuellen und situativen Bedingungen beeinflusst wird. Dabei kommt dem Inhalt der Erwartungsinduktion, insbesondere der verbalen Instruktion und der daraus resultierenden Erwartung, eine besondere Bedeutung zu. Die Studien von Geers (2005) und Locher (2019) konnten aufzeigen, dass bereits einzelne Unterschiede in der verbalen Instruktion dazu führen, dass sich ein modulierender Einfluss von Optimismus auf die Placeboanalgesie zeigt oder nicht. Die Studie von Morton (2009) konnte verdeutlichen, dass den vorausgehenden Erfahrungen besondere Relevanz zukommt, da sich erst nach erfolgreicher Induktion am ersten Testtag, am zweiten Testtag ein Zusammenhang zwischen Optimismus und Placeboreaktion zeigte. Trotz allem sei an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass nicht grundlegend davon auszugehen ist, dass ein Zusammenhang zwischen Optimismus und der Placeboreaktion vorliegt, da die Ergebnisse bisheriger Forschung dahingehend kein eindeutiges Bild zeigen (Corsi & Colloca, 2017; Geers et al., 2010; Hyland et al., 2007; Morton et al., 2009). Es wäre daher interessant, zu erforschen, unter welchen Bedingungen sich ein potenzieller Zusammenhang zwischen Optimismus und der Placeboanalgesie zeigt und ob möglicherweise andere, mit Optimismus in Verbindung stehende Faktoren einen

Zusammenhang mit der Schmerzreduktion im Rahmen einer Placeboanalgesie erklären können.

4.6 Limitationen

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse müssen einige Limitationen der Studie berücksichtigt werden. Im Zuge der statistischen Analysen wurde festgestellt, dass Frauen durchschnittlich eine signifikant höhere Schmerzschwelle hatten als Männer. Männer erhielten daher sowohl in der Konditionierungs- als auch in der Testphase signifikant stärkere Hitzeschmerzreize als Frauen. Da die verabreichte Stimulusintensität stets an der individuell berichteten Schmerzschwelle angepasst wurde, ist eine Beeinflussung der geschlechtsspezifischen Unterschiede durch die stärkeren Hitzeschmerzreize unwahrscheinlich. Um dennoch nicht lineare Unterschiede in der Schmerzschwelle zwischen den Geschlechtern besser kontrollieren zu können, könnte man im Rahmen der Kalibrierung von Reizintensitäten auch auf andere Methoden zurückgreifen, bei denen Probanden z. B. im Vorfeld ein Set von Stimuli unterschiedlicher Intensitäten erhalten und diese auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 bewerten. Anschließend erfolgt mittels Regression die Berechnung der individuellen Temperaturen für unterschiedliche VAS Werte. Im Zuge der Testung erhalten dann alle Probanden unterschiedliche Reizintensitäten, die den Werten z. B. auf der individuellen VAS 80 entsprechen (Geuter & Büchel, 2013). Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, dass dadurch in der Regel auf die Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle verzichtet wird, diese jedoch im Rahmen anschließender Analysen inhaltlich einen interessanten Beitrag leisten kann.

Alle teilnehmenden Probanden wurden von einer weiblichen Versuchsleiterin erhoben. Im Sinne von Geschlechterrollenerwartungen könnte es dazu gekommen sein, dass männliche Versuchspersonen dazu neigten, ihren Schmerzbericht gegenüber der weiblichen Versuchsleitung als weniger intensiv und unangenehm anzugeben (F. M. Levine & De Simone, 1991). Da sich die Versuchsleitung während der Schmerzstimulation und der Abgabe des Schmerzberichts nicht im selben Raum wie der Proband aufhielt, wurde versucht, den Einfluss ihres Geschlechts auf den Schmerzbericht so gering wie möglich zu halten. Zudem wurde der subjektive Schmerzbericht um ein objektives Maß, den mimischen Schmerzbericht, ergänzt. Die Probanden wurden im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs darüber informiert, dass sich im Raum drei Kameras befinden, die den gesamten Versuchsablauf aufzeichnen. Obwohl die Versuchspersonen nicht explizit darauf hingewiesen wurden, dass ihre Mimik

durch die Kameras erfasst wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwesenheit der Kameras zu einer bewussten Verzerrung oder Inhibition der mimischen Schmerzreaktion geführt hat. Bislang zeigt sich jedoch, dass die Erfassung non-verbaler Schmerzreaktionen, wie z. B. der Schmerzmimik, im Vergleich zu verbalen Schmerzangaben seltener einer bewussten Verzerrung unterliegt, da sie eher reflexiv sind und automatisch ablaufen (Hadjistavropoulos & Craig, 2002).

Zuletzt zeigte sich, dass Optimismus keinen modulierenden Einfluss auf den verbalen Schmerzbericht, die mimischen Schmerzreaktionen und den Placeboeffekt hatte. Ergebnisse bisheriger Forschung deuten darauf hin, dass weitere Faktoren, wie z. B. das Vorhandensein schmerzkatastrophisierender Gedanken, den Zusammenhang zwischen Optimismus und Schmerz moderieren könnten (Hood, Pulvers, Carrillo, Merchant, & Thomas, 2012). Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Persönlichkeitsvariablen beschränkten sich auf den individuellen Optimismus-Wert, sodass zu einer möglichen Moderation keine Aussagen getroffen werden konnten.

4.7 Implikationen

Aus der durchgeführten Studie und den daraus gewonnenen Erkenntnissen lassen sich Implikationen für zukünftige Forschung und klinische Ansätze ziehen. Die Befunde der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass sich die Placeboanalgesie neben dem verbalen Schmerzbericht auch in der mimischen Schmerzreaktion widerspiegelt. Da bisher nur wenige Studien Veränderungen mimischer Schmerzreaktionen im Rahmen einer Placeboanalgesie erfasst haben, ergibt sich durch die vorliegende Arbeit eine Reihe anschließender Fragen für zukünftige Forschung. Aus Studien zu den zugrunde liegenden neuroanatomischen Mechanismen der Placeboanalgesie ist bekannt, dass dem präfrontalen Kortex eine wesentliche Rolle bei der körpereigenen Schmerzmodulation zukommt (Wager et al., 2004). Zudem ist bekannt, dass präfrontale Areale bei der Inhibition mimischer Schmerzausdrücke ebenfalls eine Rolle spielen (Karmann et al., 2016; Kunz, Chen, et al., 2011). Die Beteiligung präfrontaler Areale bei der Modulation des mimischen Schmerzausdrucks, speziell im Rahmen einer Placeboanalgesie, wurde bislang noch nicht erforscht und sollte daher Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Um ein genaueres Verständnis darüber zu erlangen, welche Faktoren die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung unter welchen konkreten Bedingungen beeinflussen wäre es zudem interessant, interindividuelle Unterschiede der Placeboanalgesie in der Schmerzmimik, z. B. im Zusammenhang mit Geschlecht und Persönlichkeitsfaktoren, zu erforschen. Die genauere Erforschung der neuronalen

Mechanismen und modulierenden Faktoren würde dazu beitragen, das grundlegende Verständnis von Placeboreaktionen und mimischem Schmerzerleben zu vertiefen. Einige Studien, die sich mit dem allgemeinen Zusammenhang zwischen mimischen und verbalen Schmerzberichten befassten, konnten einen Zusammenhang nachweisen (Craig et al., 1991; Hadjistavropoulos et al., 2000; Kunz et al., 2004; Prkachin et al., 1994; Prkachin et al., 2002), während andere Studien keinen Zusammenhang fanden (Craig & Patrick, 1985; Craig et al., 1992; Hale & Hadjistavropoulos, 1997). Zum derzeitigen Zeitpunkt gibt es keine weitere Studie, die diesen Zusammenhang speziell im Kontext der Placeboanalgesie untersucht hat. Durch welche Mechanismen der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang entsteht oder beeinflusst wird, bleibt unklar. Um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob sich die Modulation in beiden Schmerzinformationskanälen möglicherweise gegenseitig bedingt, benötigt es weiterführende Forschung. Im Zuge dessen könnte der mimische Schmerzausdruck von Probanden beispielsweise im Rahmen eines Placeboparadigmas durch Instruktionen oder zum Beispiel durch den Einsatz von Botulinumtoxin (Alam et al., 2008), moduliert werden, um zu überprüfen, ob sich dadurch eine reduzierte Placeboreaktion im Schmerzbericht zeigt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde basierend auf der Beobachtung eines stärkeren Zusammenhangs zwischen Placeboreaktion im mimischen Schmerzerleben und im affektiven Schmerzrating diskutiert, ob die analgetische Placeboreaktion mit einer Reduktion negativer Emotionen zusammenhängt (Flaten et al., 2006; Flaten et al., 2011). Um diese Theorie genauer zu untersuchen, könnte in einer nachfolgenden Studie das Stress- und Emotionserleben zusätzlich erfasst und deren Einfluss im Sinne einer moderierenden Wirkung auf den Zusammenhang zwischen Placeboeffekt im Schmerzrating und Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck untersucht werden. In Hinblick auf die Ergebnisse zu den geschlechtsspezifischen Analysen konnte gezeigt werden, dass sich die Stärke des analgetischen Placeboeffekts nicht zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit für die Placeboinduktion die verbale Instruktion und Konditionierung kombiniert angewendet wurden, könnte erklären, warum beide Geschlechter in diesem Fall eine vergleichbar starke analgetische Reaktion zeigten. Nach derzeitigem Kenntnisstand liegen keine Studien vor, die eine kombinierte Placeboinduktion aus verbaler Instruktion und Konditionierung angewendet und dabei explizit Geschlechterunterschiede untersucht haben. In der weiterführenden Forschung wäre es von besonderer Relevanz, geschlechtsspezifische Unterschiede im Rahmen einer kombinierten Placeboinduktion zu erfassen. Ebenfalls im Hinblick auf die

Erforschung geschlechtsspezifischer Unterschiede im Rahmen einer Placeboanalgesie zeigt die Forschung zu emotionalen Affektausdrücken, dass die Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den Gesichtsausdrücken verschwinden, wenn es sich um besonders starke Affektausdrücke handelt (Fischer & LaFrance, 2015). Überträgt man diese Beobachtung auf den mimischen Ausdruck von Schmerz, könnte man spekulieren, ob sich geschlechtsspezifische Unterschiede im mimischen Ausdrucksverhalten verringern oder unter Umständen gänzlich verschwinden, wenn es sich um besonders starke Ausdrücke in Folge besonders intensiver Schmerzreize handelt. Diese Fragestellung könnte in zukünftiger Forschung untersucht werden, indem sowohl Männern als auch Frauen ein breites Spektrum an unterschiedlichen Reizintensitäten verabreicht wird und analysiert wird, wie sich geschlechterspezifische Unterschiede, sofern vorhanden, unter dem Einfluss unterschiedlich starker Reize verändern. Die Annahme, dass das Vorliegen von geschlechterspezifischen Unterschieden im mimischen Schmerzausdruck der verabreichten Reizintensität unterliegt, könnte ebenfalls im zuvor beschriebenen Setting für die Placeboanalgesie untersucht werden, um zu erfassen, ob sich Geschlechterunterschiede im analgetischen Effekt je nach verabreichter Reizintensität zeigen oder verändern. Aus bisheriger Forschung ist bekannt, dass der verbale Schmerzbericht subjektiven Verzerrungen unterliegen kann, je nachdem, welches Geschlecht der Proband und die Versuchsleitung haben (F. M. Levine & De Simone, 1991). Die bisherige Datenlage liefert jedoch kein einheitliches Bild darüber, in welche Richtung diese Verzerrungen je nach Geschlecht variieren. Zudem gibt es meines Wissens bislang keine Studien, die mithilfe des Facial Action Coding Systems untersuchen, inwiefern sich das Geschlecht der Versuchsleitung auf den mimischen Schmerzbericht auswirkt. Um die komplexe Interaktion von Geschlecht und Schmerzbericht tiefgehender verstehen zu können, sollte zukünftige Forschung diese Aspekte berücksichtigen, indem beispielsweise bei der Durchführung einer ähnlich konzipierten Studie Versuchsleiter beider Geschlechter berücksichtigt werden, um so den Einfluss des Geschlechts auf den Schmerzbericht systematisch für beide Geschlechter gleich zu halten. Da Ergebnisse früherer Forschung darauf hindeuten, dass der Schmerzbericht aufgrund von Geschlechterrollenannahmen beeinflusst werden kann (K. Jones & Rollman, 2000; Otto & Dougher, 1985), könnten in zukünftiger Forschung Fragebögen zur Erfassung der Einstellung und Erwartung weiblicher und männlicher Geschlechterrollen (z. B. Bem Sex Role Inventory (Bem, 1981)) integriert werden, um den Einfluss von Geschlechterrollenannahmen auf den Schmerzbericht im Rahmen einer Placeboanalgesie zu erfassen. Die Ergebnisse bisheriger Forschung zu

einem modulierenden Einfluss von Optimismus auf die Placeboanalgesie zeigen kein eindeutiges Bild. Es wäre demnach von Interesse zu erforschen, unter welchen Bedingungen sich ein potenzieller Zusammenhang zwischen Optimismus und Placeboanalgesie zeigt und ob dieser Zusammenhang möglicherweise durch andere Faktoren, wie z. B. schmerzkatastrophisierende Gedanken (Hood et al., 2012), moduliert wird.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern nicht nur zahlreiche Implikationen für zukünftige Forschung, sondern auch wichtige Erkenntnisse für die klinische Schmerzbehandlung. Die zunehmende Relevanz des Placeboeffekts in der klinischen Schmerzbehandlung wird vor allem dadurch verdeutlicht, dass die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften in ihrer S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer Schmerzen“ die evidenzbasierte Empfehlung ausspricht, Placeboeffekte in der therapeutischen Behandlung von Schmerzen aktiv zu nutzen (Klinger, 2010). Die Erkenntnis der vorliegenden Arbeit, dass sich der analgetische Placeboeffekt bei beiden Geschlechtern als ein robuster Effekt, sowohl im verbalen Schmerzbericht als auch im mimischen Schmerzausdruck manifestierte, kann in der individuellen Steuerung und Optimierung der akuten und chronischen Schmerztherapie sinnvoll eingesetzt werden. Die multimodale Schmerztherapie fußt auf den Erkenntnissen des biopsychosozialen Modells und vereint neben den sozialen und biologischen Aspekten ebenfalls die psychologische Komponente. Dem Placeboeffekt kommt insbesondere im Rahmen dieser psychologischen Komponente große Bedeutung zu, wobei sowohl die positive Behandlungs- als auch die Wirkungserwartung eine zentrale Rolle spielen (Schmitz, Schmidt, Lüdtke, Kropp, & Dresler, 2021). So ist z. B. die Instruktion, die der Behandler zur Medikamentengabe ausspricht, von wesentlicher Bedeutung. Die mit einer positiven Anweisung gepaarte Verabreichung eines Analgetikums („Dieses Medikament ist hochwirksam und wird Ihre Schmerzen reduzieren“), löst eine positiv assoziierte Behandlungserwartung aus, die die Wirkung des Medikaments zusätzlich steigern kann (Benedetti, Maggi, et al., 2003). In der klinischen Versorgung können analgetische Effekte demnach verstärkt werden, indem Behandler die positive Wirkung der Intervention hervorheben. Um dabei die Glaubwürdigkeit zu erhalten, ist es von großer Relevanz, dass die vermittelten Informationen möglichst realistisch an der zu erwartenden Wirkung liegen (Klinger, Stuhlreyer, Schwartz, Schmitz, & Colloca, 2018). Die erwartete Schmerzreduktion sollte sich anschließend nicht nur im verbalen Schmerzbericht des Patienten widerspiegeln, sondern auch im mimischen Ausdruck. Dies ist von besonderer Relevanz bei einem

Patientenklientel, welches sich noch nicht (z. B. Kleinkinder) oder nicht mehr (z. B. demenziell erkrankte Personen) in Bezug auf Schmerz äußern kann. Darüber hinaus liefert der Schmerzausdruck ähnlich wie die Körpersprache oft unbewusste, weniger steuerbare Rückmeldung darüber, wie gut eine Behandlung wirkt, noch bevor der Patient subjektiv eine große Veränderung bemerkt oder berichtet. Auf diese Weise können die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit in der klinischen Praxis genutzt werden, um schmerztherapeutische Ergebnisse zu optimieren und den Behandlungserfolg zu maximieren.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, eine Placebohypoalgesie auf Hitzeschmerzreize herbeizuführen und zu testen, ob sich die Placebohypoanalgesie neben dem subjektiven Schmerzbericht auch im mimischen Schmerzausdruck widerspiegelt. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob die Placeboantwort im Schmerzbericht mit der Placeboantwort im mimischen Schmerzausdruck zusammenhängt. Es sollte untersucht werden, ob sich im Rahmen der Placeboanalgesie Geschlechterunterschiede zeigen und ob dispositioneller Optimismus einen modulierenden Einfluss auf den Placeboeffekt im Schmerzbericht und im mimischen Schmerzausdruck aufweist. Die erhobenen Daten zeigten, dass sowohl das sensorische als auch das affektive Schmerzrating in der Placebobedingung signifikant niedriger waren als in der Kontrollbedingung. Die mimische Schmerzreaktion fiel ebenfalls in der Placebobedingung niedriger aus als in der Kontrollbedingung. Somit konnte im Rahmen dieser Studie erstmalig mittels umfassender Mimikanalyse auf Basis des Facial Acton Coding Systems ein Nachweis für eine analgetische Placeboreaktion im mimischen Schmerzausdruck erbracht werden. Es zeigte sich darüber hinaus, dass der Placeboeffekt im Schmerzrating, über alle Probanden hinweg, positiv mit dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck korreliert war. Der Zusammenhang zwischen mimischem und verbalem Schmerzbericht war für den affektiven Schmerzbericht stärker. In Bezug auf die geschlechtsspezifischen Analysen stellte sich heraus, dass Frauen die Schmerzreize sowohl auf der sensorischen als auch auf der affektiven Schmerzskala höher bewerteten als Männer. Dieser Effekt trat jedoch unabhängig von der Bedingung auf. Es konnte somit kein modulierender Effekt für des Geschlechts auf den Placeboeffekt im Schmerzrating festgestellt werden. Bezogen auf den mimischen Schmerzausdruck zeigten Frauen in beiden Bedingungen mehr mimische Schmerzreaktionen als Männer. Dieser Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus. Auch hier trat dieser Effekt

unabhängig von der Bedingung auf, sodass für das Geschlecht auch auf mimischer Ebene kein modulierender Effekt auf den Placeboeffekt nachgewiesen werden konnte. Es wurden unterschiedliche Möglichkeiten diskutiert, warum sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Rahmen dieser Studie nachweisen ließen. Diesbezüglich wurden unter anderem geschlechtsspezifische Unterschiede in den zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen, die verabreichte Reizintensität und das Geschlecht der Versuchsleitung als beeinflussende Faktoren diskutiert. Nach Berücksichtigung des Geschlechts korrelierten nur noch bei den Frauen die Placeboeffekte im (sensorischen und affektiven) Schmerzrating und im mimischen Schmerzausdruck miteinander. Für die Männer zeigte sich keine Korrelation mehr zwischen den Placeboeffekten in verbaler und mimischer Schmerzreaktion, was darauf hindeutet, dass Frauen besser in der Lage waren, die Placeboantwort in beiden Schmerzinformationskanälen (verbalem und mimischem Schmerzbericht) kohärent abzubilden. Die Ergebnisse belegen einen moderierenden Effekt des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen Schmerzrating und mimischem Schmerzausdruck. Im Zuge dessen wurde diskutiert, ob die höhere Kohärenz bei Frauen ein Indikator dafür sein könnte, dass der Schmerzbericht im Rahmen der Placeboanalgesie bei Frauen präziser abgebildet wird, da der Einfluss der zugrunde liegenden Störvariablen (z. B. Rollenerwartungen oder Geschlecht der Versuchsleitung) bei Frauen in beiden Schmerzinformationskanälen gleichermaßen stark ist, während bei Männern der verbale und mimische Schmerzbericht unterschiedlich stark beeinflusst wird. Im Rahmen der durchgeführten Korrelationsanalysen konnte kein modulierender Effekt von Optimismus auf den analgetischen Placeboeffekt im Schmerzrating oder auf die mimische Schmerzreaktion nachgewiesen werden. Das Fehlen eines Zusammenhangs könnte dadurch erklärt werden, dass dieser Zusammenhang durch den Einfluss weiterer Variablen moderiert wird.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit ein Nachweis für eine analgetische Placeboreaktion im subjektiven Schmerzbericht und im mimischen Schmerzausdruck erfolgen, wobei der Placeboeffekt im Schmerzrating positiv mit dem Placeboeffekt im mimischen Schmerzausdruck korrelierte. Im Rahmen der geschlechtsspezifischen Analysen konnte kein modulierender Effekt für das Geschlecht auf den Placeboeffekt im Schmerzrating und mimisch Schmerzausdruck festgestellt werden, jedoch belegten die Ergebnisse einen moderierenden Effekt des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen Schmerzrating und mimischen Schmerzausdruck. Es konnte kein

modulierender Effekt von Optimismus auf den analgetischen Placeboeffekt im Schmerzrating oder der mimischen Schmerzreaktion nachgewiesen werden.

6. Abstract

Placebo analgesia or hypoalgesia is one of the most commonly studied variants of the placebo effect. The term 'placebo analgesia' describes pain relief that occurs in connection with the administration of a pharmacologically inactive substance or after sham interventions. The present study aims to shed light on the biopsychosocial perspective of placebo analgesia. For this reason, biological, psychological, and social factors are assessed, and their relationship to placebo analgesia is examined. I aimed to induce placebo hypoalgesia for heat pain stimuli and to test whether placebo hypoalgesia is reflected not only in subjective pain reports but also in facial expressions of pain. Additionally, it sought to examine whether the placebo response in pain reports correlates with the placebo response in facial expressions of pain. Further, I wanted to investigate whether gender differences emerge within the context of placebo analgesia and whether dispositional optimism has a moderating influence on the placebo effect in both pain reports and facial expressions of pain. The collected data showed that both sensory and affective pain ratings were significantly lower in the placebo condition than in the control condition. Facial pain reactions were also lower in the placebo condition compared to the control condition. Thus, for the first time, evidence for an analgesic placebo response in facial expressions of pain was demonstrated using the Facial Action Coding System. It was also found that the placebo effect in pain ratings was positively correlated with the placebo effect in facial expressions of pain across all participants. The correlation between facial and verbal pain reports was stronger for affective pain ratings. Regarding gender-specific analyses, it was found that women rated the pain stimuli higher than men on both the sensory and affective pain scales. However, this effect occurred independently of the condition. Therefore, no moderating effect of gender on the placebo effect in pain ratings could be identified. Regarding facial expressions of pain, women showed slightly more facial pain reactions in both conditions than men, but this difference was not significant. This effect also occurred independently of the condition, so no moderating effect of gender on the placebo effect at the level of facial pain responses could be demonstrated. Gender-specific differences might not be found due to gender-specific differences in underlying neurobiological mechanisms, the administered stimulus intensity, and the gender of the experimenter. After accounting for gender, we only found significant correlations between subjective and facial placebo

responses in women. For men, no correlations were observed, suggesting that women were better able to coherently reflect the placebo response in both pain response channels (verbal and facial pain responses). The results demonstrate a moderating effect of gender on the relationship between pain ratings and facial expressions of pain. The correlation analyses conducted showed no moderating effect of optimism on the analgesic placebo effect in pain ratings or facial pain reactions, adding to the mixed finding in the literature, thus optimism might play a role for placebo effects in certain conditions and context but maybe not generally.

In summary, the present study provided evidence of an analgesic placebo response in both subjective pain reports and facial pain expression, with the placebo effect in pain ratings being positively correlated with the placebo effect in facial pain expression. In the context of gender-specific analyses, no moderating effect of gender on the placebo effect in pain ratings and facial pain expression was observed. However, the results demonstrated a moderating effect of gender on the relationship between pain ratings and facial pain expression. No moderating effect of optimism on the analgesic placebo effect in pain ratings or facial pain expression could be established.

7. Literaturverzeichnis

Ader, R., Mercurio, M. G., Walton, J., James, D., Davis, M., Ojha, V., . . . Fiorentino, D. (2010). Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosomatic Medicine, 72*(2), 192.

Alam, M., Barrett, K. C., Hodapp, R. M., & Arndt, K. A. (2008). Botulinum toxin and the facial feedback hypothesis: can looking better make you feel happier? *Journal of the American Academy of Dermatology, 58*(6), 1061-1072.

Alonso, C., Loevinger, B. L., Muller, D., & Coe, C. L. (2004). Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. *Journal of psychosomatic research, 57*(5), 451-458.

Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *Journal of Neuroscience, 19*(1), 484-494.

Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain, 90*(3), 205-215.

Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain, 9*(4), 463-484.

Asan, L., Bingel, U., & Kunkel, A. (2022). Neurobiologische und neurochemische Mechanismen der Placeboanalgesie. *Der Schmerz, 36*(3), 205-212.

Aslaksen, P. M., Bystad, M., Vambheim, S. M., & Flaten, M. A. (2011). Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosomatic Medicine, 73*(2), 193-199.

Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2008). The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain. *Psychosomatic Medicine, 70*(7), 811-818.

Aslaksen, P. M., Myrbakk, I. N., Høifødt, R. S., & Flaten, M. A. (2007). The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain, 129*(3), 260-268.

Aslaksen, P. M., Vasylenko, O., & Fagerlund, A. J. (2014). The effect of transcranial direct current stimulation on experimentally induced heat pain. *Experimental brain research, 232*, 1865-1873.

Azad, S. (2009). Opioidinduzierte Immunsuppression als klinisch relevantes Problem? *Der Anaesthesist, 58*(1), 5-6.

Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine, 163*(20), 2433-2445.

Bak, P. M., & Bak, P. M. (2019). Was sind Emotionen? *Lernen, Motivation und Emotion: Allgemeine Psychologie II–das Wichtigste, prägnant und anwendungsorientiert*, 145-163.

Bandura, A., Ross, D., & Ross, S. A. (1963). A comparative test of the status envy, social power, and secondary reinforcement theories of identificatory learning. *The Journal of Abnormal and Social Psychology, 67*(6), 527.

Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain, 125*(2), 310-319.

Bär, K.-J., Brehm, S., Boettger, M. K., Boettger, S., Wagner, G., & Sauer, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain, 117*(1-2), 97-103.

Bär, K.-J., Brehm, S., Boettger, M. K., Wagner, G., Boettger, S., & Sauer, H. (2006). Decreased sensitivity to experimental pain in adjustment disorder. *European journal of pain, 10*(5), 467-471.

Baron, R., Koppert, W., Strumpf, M., & Willweber-Strumpf, A. (2013). *Praktische Schmerzmedizin*: Springer.

Bartley, E. J., & Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British journal of anaesthesia, 111*(1), 52-58.

Basten-Günther, J., Kunz, M., Peters, M., & Lautenbacher, S. (2021). The effect of optimism on the facial expression of pain: implications for pain communication. *European journal of pain, 25*(4), 817-830.

Beckham, J. C., Krug, L. M., Penzien, D. B., Johnson, C. A., Mosley Jr, T. H., Meeks, G. R., . . . Prather, R. C. (1992). The relationship of ovarian steroids, headache activity and menstrual distress: a pilot study with female migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 32*(6), 292-297.

Bellach, B.-M., Ellert, U., & Radoschewski, M. (2000). Epidemiologie des Schmerzes–Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 43*, 424-431.

Bem, S. L. (1981). Bem sex role inventory. *Journal of personality and social psychology*.

Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain, 64*(3), 535-543.

Benedetti, F. (2006). Placebo analgesia. *Neurological Sciences, 27*, s100-s102.

Benedetti, F. (2008). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 48*, 33-60.

Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., & Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience, 11*(2), 625-631.

Benedetti, F., Amanzio, M., & Maggi, G. (1995). Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet (London, England), 346*(8984), 1231-1231.

Benedetti, F., Amanzio, M., & Thoen, W. (2011). Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors. *Psychopharmacology, 213*, 791-797.

Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., & Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *Journal of Neuroscience, 26*(46), 12014-12022.

Benedetti, F., Arduino, C., & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *Journal of Neuroscience, 19*(9), 3639-3648.

Benedetti, F., Durando, J., Giudetti, L., Pampallona, A., & Vighetti, S. (2015). High-altitude headache: the effects of real vs sham oxygen administration. *Pain, 156*(11), 2326-2336.

Benedetti, F., Frisaldi, E., Carlino, E., Giudetti, L., Pampallona, A., Zibetti, M., . . . Lopiano, L. (2016). Teaching neurons to respond to placebos. *The Journal of physiology, 594*(19), 5647-5660.

Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S., & Pollo, A. (2003). Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment, 6*(1), 1a.

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.

Berkley, K. J. (1992). Vive la difference. *Trends Neurosci, 15*(9), 331-332.

Berkley, K. J. (1997). Sex differences in pain. *Behavioral and Brain Sciences, 20*(3), 371-380.

Bingel, U. (2010). Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia: functional imaging findings. *Schmerz (Berlin, Germany), 24*(2), 122-129.

Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Gläscher, J., Weiller, C., & Büchel, C. (2004). Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage, 23*(1), 224-232.

Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., & Büchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain, 120*(1-2), 8-15.

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 remifentanil. *Science translational medicine, 3*(70), 70ra14-70ra14.

Birnbaum, D. W. (1983). Preschoolers' stereotypes about sex differences in emotionality: A reaffirmation. *The Journal of genetic psychology, 143*(1), 139-140.

Birnbaum, D. W., Nosanchuk, T., & Croll, W. (1980). Children's stereotypes about sex differences in emotionality. *Sex Roles, 6*, 435-443.

Bjørkedal, E., & Flaten, M. A. (2011). Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. *Psychopharmacology, 215*, 537-548.

Bjørkedal, E., & Flaten, M. A. (2012). Expectations of increased and decreased pain explain the effect of conditioned pain modulation in females. *Journal of pain research*, 289-300.

Blackburn-Munro, G. (2004). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. *Current pain and headache reports, 8*, 116-124.

Blair, R. J. R. (2003). Facial expressions, their communicatory functions and neuro–cognitive substrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 358*(1431), 561-572.

Boerner, K. E., Eccleston, C., Chambers, C. T., & Keogh, E. (2017). Sex differences in the efficacy of psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pain, 158*(4), 569-582.

Bortz, J., & Döring, N. (2006). Forschungsmethoden und Evaluation: für Human-und Sozialwissenschaftler, Springer. *Berlin et al*.

Brattberg, G., Parker, M. G., & Thorslund, M. (1996). The prevalence of pain among the oldest old in Sweden. *Pain, 67*(1), 29-34.

Brattberg, G., Parker, M. G., & Thorslund, M. (1997). A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age. *The Clinical journal of pain, 13*(2), 144-149.

Brattberg, G., Thorslund, M., & Wikman, A. (1989). The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain, 37*(2), 215-222.

Buck, R. (1980). Nonverbal behavior and the theory of emotion: the facial feedback hypothesis. *Journal of personality and social psychology, 38*(5), 811.

Butcher, B., & Carmody, J. (2012). Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: A randomized, crossover, balanced placebo-designed study. *European journal of pain, 16*(7), 1005-1013.

Carver, C. S., & Scheier, M. F. (1998). *On the self-regulation of behavior*: cambridge university press.

Chen, P.-H. A., Cheong, J. H., Jolly, E., Elhence, H., Wager, T. D., & Chang, L. J. (2019). Socially transmitted placebo effects. *Nature human behaviour, 3*(12), 1295-1305.

Cioffi, D., & Holloway, J. (1993). Delayed costs of suppressed pain. *Journal of personality and social psychology, 64*(2), 274.

Cohen, J. (1988). Statistical power for the behavioural sciences. Hilsdale. *NY: Lawrence Erlbaum, 58*(1), 7-19.

Colangelo, K., Haig, S., Bonner, A., Zelenietz, C., & Pope, J. (2011). Self-reported flaring varies during the menstrual cycle in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatology, 50*(4), 703-708.

Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and nocebo effects. *New England Journal of Medicine, 382*(6), 554-561.

Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain, 124*(1-2), 126-133.
Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN®, 144*(1-2), 28-34.
Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., & Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain, 154*(4), 511-514.
Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 3*(11), 679-684.
Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T. D., Ingvar, M., & Benedetti, F. (2010). How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain, 151*(2), 430-439.
Colloca, L., Pine, D. S., Ernst, M., Miller, F. G., & Grillon, C. (2016). Vasopressin boosts placebo analgesic effects in women: a randomized trial. *Biological psychiatry, 79*(10), 794-802.
Colloca, L., Sigaudo, M., & Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *PAIN®, 136*(1-2), 211-218.
Colloca, L., Tinazzi, M., Recchia, S., Le Pera, D., Fiaschi, A., Benedetti, F., & Valeriani, M. (2008). Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain, 139*(2), 306-314.
Corsi, N., & Colloca, L. (2017). Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. *Frontiers in psychology, 8*, 241684.
Costello, N. L., Bragdon, E. E., Light, K. C., Sigurdsson, A., Bunting, S., Grewen, K., & Maixner, W. (2002). Temporomandibular disorder and optimism: relationships to ischemic pain sensitivity and interleukin-6. *Pain, 100*(1-2), 99-110.
Craig, K. D. (2004). Social communication of pain enhances protective functions: a comment on Deyo, Prkachin and Mercer (2004). In (Vol. 107, pp. 5-6): LWW.
Craig, K. D. (2009). The social communication model of pain. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne, 50*(1), 22.
Craig, K. D., Hyde, S. A., & Patrick, C. J. (1991). Genuine, suppressed and faked facial behavior during exacerbation of chronic low back pain. *Pain, 46*(2), 161-171.
Craig, K. D., & Patrick, C. J. (1985). Facial expression during induced pain. *Journal of personality and social psychology, 48*(4), 1080.
Craig, K. D., Prkachin, K. M., & Grunau, R. V. (1992). The facial expression of pain. *Handbook of pain assessment, 2*, 257-276.
Critchley, H. D., Corfield, D., Chandler, M., Mathias, C., & Dolan, R. J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of physiology, 523*(1), 259-270.
Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B. K., . . . Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain, 126*(10), 2139-2152.
Daniali, H., & Flaten, M. A. (2020). Placebo analgesia, nocebo hyperalgesia, and the cardiovascular system: a qualitative systematic review. *Frontiers in Physiology, 11*, 549807.
Darragh, M., Booth, R. J., & Consedine, N. S. (2014). Investigating the 'placebo personality'outside the pain paradigm. *Journal of psychosomatic research, 76*(5), 414-421.
Darragh, M., Yow, B., Kieser, A., Booth, R. J., Kydd, R. R., & Consedine, N. S. (2016). A take-home placebo treatment can reduce stress, anxiety and symptoms of depression in a non-patient population. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 50*(9), 858-865.
Darwin, C. (1872). The expression of the emotions in man and animals *London: John Murray*.

De la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science, 293*(5532), 1164-1166.

De La Fuente-Fernández, R., Lu, J. Q., Sossi, V., Jivan, S., Schulzer, M., Holden, J. E., . . . Stoessl, A. J. (2001). Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Annals of neurology, 49*(3), 298-303.

Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive–affective model of the interruptive function of pain. *Psychological bulletin, 125*(3), 356.

Edwards, R., Augustson, E. M., & Fillingim, R. B. (2000). Sex-specific effects of pain-related anxiety on adjustment to chronic pain. *The Clinical journal of pain, 16*(1), 46-53.

Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron, 63*(4), 533-543.

Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., & Büchel, C. (2009). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science, 326*(5951), 404-404.

Ekman, P., & Friesen, W. V. (1978). *Facial action coding systems*: Consulting Psychologists Press.

Elsenbruch, S., Roderigo, T., Enck, P., & Benson, S. (2019). Can a brief relaxation exercise modulate placebo or nocebo effects in a visceral pain model? *Frontiers in Psychiatry, 10*, 144.

Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature reviews Drug discovery, 12*(3), 191-204.

Enck, P., & Klosterhalfen, S. (2019). Does sex/gender play a role in placebo and nocebo effects? Conflicting evidence from clinical trials and experimental studies. *Frontiers in neuroscience, 13*, 416027.

Enck, P., Klosterhalfen, S., & Zipfel, S. (2010). Acupuncture, psyche and the placebo response. *Autonomic Neuroscience, 157*(1-2), 68-73.

Feine, J. S., Bushnell, M. C., Miron, D., & Duncan, G. H. (1991). Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain, 44*(3), 255-262.

Fendt, M., Koch, M., Kungel, M., & Schnitzler, H.-U. (1995). Cholecystokinin enhances the acoustic startle response in rats. *Neuroreport, 6*(15), 2081-2084.

Filler, T., & Cotofana, S. (2020). Die Muskulatur des Gesichtes. In *Botulinumtoxin in der ästhetischen Dermatologie: Lehrbuch für die Praxis* (pp. 41-53): Springer.

Fillingim, R. B. (2000). Sex-related differences in the experience of pain. *American Pain Society Bulletin, 10*(1), 1.

Fillingim, R. B. (2023). Sex, gender, and pain. In *Principles of gender-specific medicine* (pp. 769-792): Elsevier.

Fillingim, R. B., Edwards, R. R., & Powell, T. (1999). The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. *PAIN®, 83*(3), 419-425.

Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L., 3rd. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain, 10*(5), 447-485. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001

Fillingim, R. B., & Maixner, W. (1995). *Gender differences in the responses to noxious stimuli.* Paper presented at the Pain forum.

Fillingim, R. B., Maixner, W., Kincaid, S., & Silva, S. (1998). Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain, 75*(1), 121-127.

Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2005). Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain, 114*(1), 3-6.

Fischer, A., & LaFrance, M. (2015). What drives the smile and the tear: Why women are more emotionally expressive than men. *Emotion Review, 7*(1), 22-29.

Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Finset, A., Simonsen, T., & Johansen, O. (2006). Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *Journal of psychosomatic research, 61*(1), 81-89.

Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Lyby, P. S., & Bjørkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 366*(1572), 1818-1827.

Fordyce, W. E. (1976). Behavioral methods for chronic pain and illness. *(No Title)*.

Frankenstein, U. N., Richter, W., McIntyre, M., & Rémy, F. (2001). Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage, 14*(4), 827-836.

Gallacchi, G., & Pilger, B. (2005). *Schmerzkompendium: Schmerzen verstehen und behandeln*: Georg Thieme Verlag.

Geers, A. L., Fowler, S. L., Wellman, J. A., Helfer, S. G., Close, S., & France, C. R. (2015). Prior experience with a pain stimulus as a predictor of placebo analgesia. *Journal of behavioral medicine, 38*, 136-142.

Geers, A. L., Helfer, S. G., Kosbab, K., Weiland, P. E., & Landry, S. J. (2005). Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of psychosomatic research, 58*(2), 121-127.

Geers, A. L., Wellman, J. A., Fowler, S. L., Helfer, S. G., & France, C. R. (2010). Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The journal of pain, 11*(11), 1165-1171.

Geers, A. L., Wellman, J. A., Helfer, S. G., Fowler, S. L., & France, C. R. (2008). Dispositional optimism and thoughts of well-being determine sensitivity to an experimental pain task. *Annals of Behavioral Medicine, 36*(3), 304-313.

Geuter, S., & Büchel, C. (2013). Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *Journal of Neuroscience, 33*(34), 13784-13790.

Geuter, S., Eippert, F., Attar, C. H., & Büchel, C. (2013). Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *Neuroimage, 67*, 227-236.

Gijsbers, K., & Nicholson, F. (2005). Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Perceptual and motor skills, 101*(3), 803-807.

Glombiewski, J., Rheker, J., Wittkowski, J., Rebstock, L., & Rief, W. (2019). Placebo mechanisms in depression: An experimental investigation of the impact of expectations on sadness in female participants. *Journal of Affective Disorders, 256*, 658-667.

Goebel, M. U., Meykadeh, N., Kou, W., Schedlowski, M., & Hengge, U. R. (2008). Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychotherapy and psychosomatics, 77*(4), 227-234.

Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J., Xie, Y. F., Exton, M. S., Frede, S., . . . Schedlowski, M. (2002). Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB journal, 16*(14), 1869-1873.

Göller, P. J., Reicherts, P., Lautenbacher, S., & Kunz, M. (2024). Vicarious facilitation of facial responses to pain. *European journal of pain, 28*(1), 133-143.

Gracely, R. H., Dubner, R., Deeter, W. R., & Wolskee, P. J. (2013). Clinicians' Expectations Influence Placebo Analgesia J4. *The Placebo: A Reader, 115*, A115&dq.

Greenspan, J. D., Craft, R. M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K. J., Fillingim, R. B., . . . Mayer, E. A. (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain, 132*, S26-S45.

Groh, A., Mease, R., & Krieger, P. (2017). Wo der Schmerz in das Bewusstsein tritt: das thalamo-kortikale System bei der Schmerzverarbeitung. *e-Neuroforum, 23*(3), 157-163.

Gureje, O. (2008). Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Current psychiatry reports, 10*(4), 318-322.

Haas, J. W., Rief, W., Glombiewski, J. A., Winkler, A., & Doering, B. K. (2020). Expectation-induced placebo effect on acute sadness in women with major depression: An experimental investigation. *Journal of Affective Disorders, 274*, 920-928.

Hadjistavropoulos, T., & Craig, K. D. (2002). A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. *Behaviour research and therapy, 40*(5), 551-570.

Hadjistavropoulos, T., Craig, K. D., Duck, S., Cano, A., Goubert, L., Jackson, P. L., . . . Williams, A. C. d. C. (2011). A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychological bulletin, 137*(6), 910.

Hadjistavropoulos, T., LaChapelle, D. L., Hadjistavropoulos, H. D., Green, S., & Asmundson, G. J. (2002). Using facial expressions to assess musculoskeletal pain in older persons. *European journal of pain, 6*(3), 179-187.

Hadjistavropoulos, T., LaChapelle, D. L., MacLeod, F. K., Snider, B., & Craig, K. D. (2000). Measuring movement-exacerbated pain in cognitively impaired frail elders. *The Clinical journal of pain, 16*(1), 54-63.

Hale, C. J., & Hadjistavropoulos, T. (1997). Emotional components of pain. *Pain Research and Management, 2*, 217-225.

Hall, J. A., & Matsumoto, D. (2004). Gender differences in judgments of multiple emotions from facial expressions. *Emotion, 4*(2), 201.

Hardt, J., Jacobsen, C., Goldberg, J., Nickel, R., & Buchwald, D. (2008). Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Medicine, 9*(7), 803-812.

Hasenbring, M. I., Hallner, D., & Rusu, A. C. (2009). Fear-avoidance-and endurance-related responses to pain: development and validation of the Avoidance-Endurance Questionnaire (AEQ). *European journal of pain, 13*(6), 620-628.

Häuser, W., Wolfe, F., Henningsen, P., Schmutzer, G., Brähler, E., & Hinz, A. (2014). Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population-a cross-sectional survey. *BMC public health, 14*, 1-8.

Henschke, N., Kamper, S. J., & Maher, C. G. (2015). *The epidemiology and economic consequences of pain.* Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.

Hirsh, A. T., Alqudah, A. F., Stutts, L. A., & Robinson, M. E. (2008). Virtual human technology: capturing sex, race, and age influences in individual pain decision policies. *Pain, 140*(1), 231-238.

Höfle, M., Hauck, M., Engel, A. K., & Senkowski, D. (2010). Schmerzverarbeitung in multisensorischer Umgebung. *e-Neuroforum, 16*(2), 172-180.

Hood, A., Pulvers, K., Carrillo, J., Merchant, G., & Thomas, M. D. (2012). Positive traits linked to less pain through lower pain catastrophizing. *Personality and individual differences, 52*(3), 401-405.

Hyland, M. E., Whalley, B., & Geraghty, A. W. (2007). Dispositional predictors of placebo responding: a motivational interpretation of flower essence and gratitude therapy. *Journal of psychosomatic research, 62*(3), 331-340.

Iacovides, S., Avidon, I., & Baker, F. (2015). Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *European journal of pain, 19*(10), 1389-1405.

Isenberg, S. A., Lehrer, P. M., & Hochron, S. (1992). The effects of suggestion and emotional arousal on pulmonary function in asthma: a review and a hypothesis regarding vagal mediation. *Psychosomatic Medicine, 54*(2), 192-216.

Izard, C. (1979). The maximally discriminative facial movement coding system (Max). Newark: University of Delaware. *Computer Network Services and University Media Services*.

Jegindø, E.-M. E., Vase, L., Skewes, J. C., Terkelsen, A. J., Hansen, J., Geertz, A. W., . . . Jensen, T. S. (2013). Expectations contribute to reduced pain levels during prayer in highly religious participants. *Journal of behavioral medicine, 36*, 413-426.

Jensen, K. B., Kaptchuk, T. J., Kirsch, I., Raicek, J., Lindstrom, K. M., Berna, C., . . . Kong, J. (2012). Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 109*(39), 15959-15964.

Johannes, C., Linet, M., Stewart, W., Celentano, D., Lipton, R., & Szklo, M. (1995). Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology, 45*(6), 1076-1082.

Jones, A., Zachariae, R., & Arendt-Nielsen, L. (2003). Dispositional anxiety and the experience of pain: gender-specific effects. *European journal of pain, 7*(5), 387-395.

Jones, K., & Rollman, G. (2000). *Gender-related differences in response to experimentally induced pain: the influence of psychosocial variables*: National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa.

Josselyn, S., Frankland, P., Petrisano, S., Bush, D., Yeomans, J., & Vaccarino, F. (1995). The CCKB antagonist, L-365,260, attenuates fear-potentiated startle. *Peptides, 16*(7), 1313-1315.

Kállai, I., Barke, A., & Voss, U. (2004). The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain, 112*(1-2), 142-147.

Kappesser, J., & Williams, A. C. (2002). Pain and negative emotions in the face: judgements by health care professionals. *Pain, 99*(1-2), 197-206. doi:10.1016/s0304-3959(02)00101-x

Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2015). Placebo effects in medicine. *N Engl J Med, 373*(1), 8-9.

Karmann, A. J., Lautenbacher, S., Bauer, F., & Kunz, M. (2014). The influence of communicative relations on facial responses to pain: Does it matter who is watching? *Pain Research and Management, 19*, 15-22.

Karmann, A. J., Lautenbacher, S., & Kunz, M. (2015). The role of inhibitory mechanisms in the regulation of facial expressiveness during pain. *Biological psychology, 104*, 82-89.

Karmann, A. J., Maihöfner, C., Lautenbacher, S., Sperling, W., Kornhuber, J., & Kunz, M. (2016). The role of prefrontal inhibition in regulating facial expressions of pain: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *The journal of pain, 17*(3), 383-391.

Keefe, F. J., Lefebvre, J. C., Egert, J. R., Affleck, G., Sullivan, M. J., & Caldwell, D. S. (2000). The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain, 87*(3), 325-334.

Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology, 42*(5), 559-567.

Keogh, E., & Eccleston, C. (2006). Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. *Pain, 123*(3), 275-284.

Keogh, E., Hatton, K., & Ellery, D. (2000). Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. *Pain, 85*(1-2), 225-230.

Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., & Bingel, U. (2013). The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA internal medicine, 173*(15), 1468-1469.

King, L. A. (2001). The health benefits of writing about life goals. *Personality and social psychology bulletin, 27*(7), 798-807.

Klatzkin, R. R., Mechlin, B., & Girdler, S. S. (2010). Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *European journal of pain, 14*(1), 77-82.

Klinger, R. (2010). Das Potenzial des analgetischen Plazeboeffektes–S3–Leitlinien–Empfehlung zur Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie, 45*(01), 22-29.

Klinger, R., & Bingel, U. (2019). Placeboeffekte in der Schmerzmedizin. *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik-Multimodale Therapie*, 27-36.

Klinger, R., Colloca, L., Bingel, U., & Flor, H. (2014). Placebo analgesia: clinical applications. *PAIN®, 155*(6), 1055-1058.
Klinger, R., & Flor, H. (2014). Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment. *Placebo*, 217-235.
Klinger, R., Schwartz, M., & Bingel, U. (2020). Placeboeffekte in der Schmerztherapie. *Der Nervenarzt, 91*(8).
Klinger, R., Soost, S., Flor, H., & Worm, M. (2007). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain, 128*(1-2), 31-39.
Klinger, R., Stuhlreyer, J., Schwartz, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2018). Clinical use of placebo effects in patients with pain disorders. *International review of neurobiology, 139*, 107-128.
Koenig, J., Jarczok, M., Ellis, R., Hillecke, T., & Thayer, J. F. (2014). Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review. *European journal of pain, 18*(3), 301-314.
Komarahadi, F., Baumeister, H., Maurischat, C., & Härter, M. (2006). Verteilung von Schmerzparametern bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. *Der Schmerz, 20*(2), 108-118.
Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., & Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience, 26*(2), 381-388.
Kong, J., White, N. S., Kwong, K. K., Vangel, M. G., Rosman, I. S., Gracely, R. H., & Gollub, R. L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Human brain mapping, 27*(9), 715-721.
Konietzny, K., Suchan, B., Kreddig, N., Hasenbring, M., & Chehadi, O. (2016). Emotionsregulation und Schmerzen. *Der Schmerz, 5*(30), 412-420.
Kreddig, N., Hasenbring, M. I., & Keogh, E. (2022). Comparing the effects of thought suppression and focused distraction on pain-related attentional biases in men and women. *The journal of pain, 23*(11), 1958-1972.
Kring, A. M., & Gordon, A. H. (1998). Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology. *Journal of personality and social psychology, 74*(3), 686.
Kröner-Herwig, B., Frettlöh, J., Kröner-Herwig, Frettloh, J., Frettlöh, J., Klinger, R., . . . Nilges, P. (2011). *Schmerzpsychotherapie*: Springer.
Kumar Reddy, K. S., Naidu, M., Rani, P. U., & Rao, T. R. K. (2012). Human experimental pain models: A review of standardized methods in drug development. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 17*(6), 587.
Kunz, M., Chatelle, C., Lautenbacher, S., & Rainville, P. (2008). The relation between catastrophizing and facial responsiveness to pain. *Pain, 140*(1), 127-134.
Kunz, M., Chen, J.-I., Lautenbacher, S., Vachon-Presseau, E., & Rainville, P. (2011). Cerebral regulation of facial expressions of pain. *Journal of Neuroscience, 31*(24), 8730-8738.
Kunz, M., Faltermeier, N., & Lautenbacher, S. (2012). Impact of visual learning on facial expressions of physical distress: A study on voluntary and evoked expressions of pain in congenitally blind and sighted individuals. *Biological psychology, 89*(2), 467-476.
Kunz, M., Gruber, A., & Lautenbacher, S. (2006). Sex differences in facial encoding of pain. *The journal of pain, 7*(12), 915-928.
Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2014). The faces of pain: a cluster analysis of individual differences in facial activity patterns of pain. *European journal of pain, 18*(6), 813-823.
Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2019). Schmerz hat viele Gesichter. *Der Schmerzpatient, 2*(04), 158-163.

Kunz, M., Lautenbacher, S., LeBlanc, N., & Rainville, P. (2012). Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain, 153*(2), 350-358.
Kunz, M., Meixner, D., & Lautenbacher, S. (2019). Facial muscle movements encoding pain—a systematic review. *Pain, 160*(3), 535-549.
Kunz, M., Mylius, V., Schepelmann, K., & Lautenbacher, S. (2004). On the relationship between self-report and facial expression of pain. *The journal of pain, 5*(7), 368-376.
Kunz, M., Rainville, P., & Lautenbacher, S. (2011). Operant conditioning of facial displays of pain. *Psychosomatic Medicine, 73*(5), 422-431.
Kunz, M., Scharmann, S., Hemmeter, U., Schepelmann, K., & Lautenbacher, S. (2007). The facial expression of pain in patients with dementia. *PAIN®, 133*(1-3), 221-228.
Labus, J. S., Keefe, F. J., & Jensen, M. P. (2003). Self-reports of pain intensity and direct observations of pain behavior: when are they correlated? *Pain, 102*(1-2), 109-124.
LaChapelle, D. L., Hadjistavropoulos, T., & Craig, K. D. (1999). Pain measurement in persons with intellectual disabilities. *The Clinical journal of pain, 15*(1), 13-23.
LaFrance, M., Hecht, M. A., & Paluck, E. L. (2003). The contingent smile: a meta-analysis of sex differences in smiling. *Psychological bulletin, 129*(2), 305.
Laird, J. D. (1974). Self-attribution of emotion: the effects of expressive behavior on the quality of emotional experience. *Journal of personality and social psychology, 29*(4), 475.
Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology, 30*(3), 261-273.
Lanzetta, J. T., Cartwright-Smith, J., & Eleck, R. E. (1976). Effects of nonverbal dissimulation on emotional experience and autonomic arousal. *Journal of personality and social psychology, 33*(3), 354.
Lautenbacher, S., Hassan, T., Seuss, D., Loy, F. W., Garbas, J.-U., Schmid, U., & Kunz, M. (2022). Automatic coding of facial expressions of pain: Are we there yet? *Pain Research and Management, 2022*(1), 6635496.
Lautenbacher, S., & Kunz, M. (2017). Facial pain expression in dementia: a review of the experimental and clinical evidence. *Current Alzheimer Research, 14*(5), 501-505.
Lautenbacher, S., Pauli, P., Zaudig, M., & Birbaumer, N. (1998). Attentional control of pain perception: the role of hypochondriasis. *Journal of psychosomatic research, 44*(2), 251-259.
Lautenbacher, S., Roscher, S., Strian, D., Fassbender, K., Krumrey, K., & Krieg, J.-C. (1994). Pain perception in depression: relationships to symptomatology and naloxone-sensitive mechanisms. *Psychosomatic Medicine, 56*(4), 345-352.
LeDoux, J. (2000). Cognitive-emotional interactions. *Cognitive neuroscience of emotion*, 129-155.
LeResche, L. (2000). Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. *Sex, gender, and pain*, 233-249.
LeResche, L., Mancl, L., Sherman, J. J., Gandara, B., & Dworkin, S. F. (2003). Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain, 106*(3), 253-261.
Levine, F. M., & De Simone, L. L. (1991). The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain, 44*(1), 69-72.
Levine, J., Gordon, N., & Fields, H. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet, 312*(8091), 654-657.
Levine, J. D., Gordon, N. C., Smith, R., & Fields, H. L. (1982). Post-operative pain: effect of extent of injury and attention. *Brain research, 234*(2), 500-504.
Locher, C., Nascimento, A. F., Kossowsky, J., Meyer, A., & Gaab, J. (2019). Open-label placebo response–Does optimism matter? A secondary-analysis of a randomized controlled trial. *Journal of psychosomatic research, 116*, 25-30.

Lorenz, J., & Faden, R. (2002). Quantifizierung des Schmerzes. In *Schmerztherapie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* (pp. 51-58): Georg Thieme Stuttgart, New York.

Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2010). Is fear of pain related to placebo analgesia? *Journal of psychosomatic research, 68*(4), 369-377.

Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2011). Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study. *PAIN®, 152*(10), 2405-2412.

Lyby, P. S., Forsberg, J. T., Åsli, O., & Flaten, M. A. (2012). Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN®, 153*(5), 1114-1121.

Marcus, D. A. (1995). Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain, 62*(2), 129-139.

Marcus, S. M., Kerber, K. B., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A., Balasubramani, G., . . . Trivedi, M. H. (2008). Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Comprehensive psychiatry, 49*(3), 238-246.

Martin, V. T. (2009). Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gender medicine, 6*, 168-192.

Martin, V. T., Wernke, S., Mandell, K., Ramadan, N., Kao, L., Bean, J., . . . Rebar, R. (2005). Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 45*(9), 1190-1201.

Masedo, A. I., & Esteve, M. R. (2007). Effects of suppression, acceptance and spontaneous coping on pain tolerance, pain intensity and distress. *Behaviour research and therapy, 45*(2), 199-209.

Matthews, S. C., Paulus, M. P., Simmons, A. N., Nelesen, R. A., & Dimsdale, J. E. (2004). Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *Neuroimage, 22*(3), 1151-1156.

McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychological bulletin, 126*(3), 424.

Meh, D., & Denišlič, M. (1994). Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *Journal of the Neurological Sciences, 127*(2), 164-169.

Merskey, H. E. (1986). Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*.

Mitchell, L. A., MacDonald, R. A., & Brodie, E. E. (2004). Temperature and the cold pressor test. *The journal of pain, 5*(4), 233-237.

Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience, 13*(12), 859-866.

Mogil, J. S., & Bailey, A. L. (2010). Sex and gender differences in pain and analgesia. *Progress in brain research, 186*, 140-157.

Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain, 72*(1), 107-113.

Moon, E. C., Chambers, C. T., Larochette, A.-C., Hayton, K., Craig, K. D., & McGrath, P. J. (2008). Sex differences in parent and child pain ratings during an experimental child pain task. *Pain Research and Management, 13*, 225-230.

Morton, D. L., Brown, C. A., Watson, A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2010). Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. *Neuropsychologia, 48*(7), 1958-1964.

Morton, D. L., Watson, A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain, 146*(1-2), 194-198.

Moseley, J. B., O'malley, K., Petersen, N. J., Menke, T. J., Brody, B. A., Kuykendall, D. H., . . . Wray, N. P. (2002). A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine, 347*(2), 81-88.

Munce, S. E., & Stewart, D. E. (2007). Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics, 48*(5), 394-399.

Nahin, R. L. (2015). Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *The journal of pain, 16*(8), 769-780.

Nakandala, P. (2021). The influence of verbal suggestions in the management of pain. *Acad. Lett, 4282*, 1-9.

Neddermeyer, T. J., Flühr, K., & Lötsch, J. (2008). Principle components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance. *Pain, 138*(2), 286-291.

Nishikawa, H., Nakamura, K., & Nakano, S. (2005). Adequate information to patients on lorazepam and its expected actions enhances the antianxiety effect of this drug during dental treatment. *Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 36*(2), 89-100.

Otto, M. W., & Dougher, M. J. (1985). Sex differences and personality factors in responsivity to pain. *Perceptual and motor skills, 61*(2), 383-390.

Pamuk, O., & Cakir, N. (2005). The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clinical and experimental rheumatology, 23*(6), 778.

Patrick, C. J., Craig, K. D., & Prkachin, K. M. (1986). Observer judgments of acute pain: facial action determinants. *Journal of personality and social psychology, 50*(6), 1291.

Peerdeman, K. J., van Laarhoven, A. I., Donders, A. R. T., Hopman, M. T., Peters, M. L., & Evers, A. W. (2015). Inducing expectations for health: effects of verbal suggestion and imagery on pain, itch, and fatigue as indicators of physical sensitivity. *PloS one, 10*(10), e0139563.

Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science, 295*(5560), 1737-1740.

Pickering, G., Jourdan, D., Eschalier, A., & Dubray, C. (2002). Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology, 48*(2), 112-118.

Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.-J., & Schnitzler, A. (1999). Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *Journal of Neurophysiology, 81*(6), 3100-3104.

Pollack, W. (1998). Real boys: Rescuing our sons from the myths of boyhood New York: Henry Holt and Company. *Inc [Google Scholar]*.

Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain, 93*(1), 77-84.

Pollo, A., Vighetti, S., Rainero, I., & Benedetti, F. (2003). Placebo analgesia and the heart. *Pain, 102*(1-2), 125-133.

Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E. L., & Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain, 150*(2), 309-318.

Popkirov, S., & Popkirov, S. (2020). Der Placebo-Effekt und funktionelle Überlagerung. *Funktionelle neurologische Störungen: Erkennen, verstehen, behandeln*, 185-192.

Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol., 59*, 565-590.

Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H., & Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain, 83*(2), 147-156.

Priebe, J. A., Kunz, M., Morcinek, C., Rieckmann, P., & Lautenbacher, S. (2015). Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain? *Journal of the Neurological Sciences, 359*(1-2), 226-235.

Prkachin, K. M. (1992). The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities. *Pain, 51*(3), 297-306.

Prkachin, K. M. (2005). Effects of deliberate control on verbal and facial expressions of pain. *Pain, 114*(3), 328-338.

Prkachin, K. M., Berzins, S., & Mercer, S. R. (1994). Encoding and decoding of pain expressions: a judgement study. *Pain, 58*(2), 253-259.

Prkachin, K. M., & Craig, K. D. (1995). Expressing pain: The communication and interpretation of facial pain signals. *Journal of nonverbal behavior, 19*(4), 191-205.

Prkachin, K. M., Mass, H., & Mercer, S. R. (2004). Effects of exposure on perception of pain expression. *Pain, 111*(1), 8-12.

Prkachin, K. M., & Mercer, S. R. (1989). Pain expression in patients with shoulder pathology: validity, properties and relationship to sickness impact. *Pain, 39*(3), 257-265.

Prkachin, K. M., Schultz, I., Berkowitz, J., Hughes, E., & Hunt, D. (2002). Assessing pain behaviour of low-back pain patients in real time: concurrent validity and examiner sensitivity. *Behaviour research and therapy, 40*(5), 595-607.

Prkachin, K. M., & Solomon, P. E. (2008). The structure, reliability and validity of pain expression: Evidence from patients with shoulder pain. *Pain, 139*(2), 267-274.

Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L. A., Dion, D., Dupuis, G., & Choinière, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception–part 1: are there really differences between women and men? *Pain, 153*(3), 602-618.

Rainville, P., Bao, Q. V. H., & Chrétien, P. (2005). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain, 118*(3), 306-318.

Reicherts, P., Gerdes, A., Pauli, P., & Wieser, M. J. (2014). Der wechselseitige Einfluss von Schmerz-und Emotionsverarbeitung. *Der Schmerz, 28*(6), 631-634.

Reicherts, P., Gerdes, A. B., Pauli, P., & Wieser, M. J. (2016). Psychological placebo and nocebo effects on pain rely on expectation and previous experience. *The journal of pain, 17*(2), 203-214.

Renner, B., & Weber, H. (2005). Optimismus. In.

Rhudy, J. L., Güereca, Y. M., Kuhn, B. L., Palit, S., & Flaten, M. A. (2018). The influence of placebo analgesia manipulations on pain report, the nociceptive flexion reflex, and autonomic responses to pain. *The journal of pain, 19*(11), 1257-1274.

Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Russell, J. L., & Maynard, L. J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): Do affective valence and arousal play a role? *Pain, 136*(3), 250-261.

Riley III, J. L., Robinson, M. E., Wade, J. B., Myers, C. D., & Price, D. D. (2001). Sex differences in negative emotional responses to chronic pain. *The journal of pain, 2*(6), 354-359.

Riley III, J. L., Robinson, M. E., Wise, E. A., Myers, C. D., & Fillingim, R. B. (1998). Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain, 74*(2-3), 181-187.

Riva, P., Sacchi, S., Montali, L., & Frigerio, A. (2011). Gender effects in pain detection: Speed and accuracy in decoding female and male pain expressions. *European journal of pain, 15*(9), 985. e981-985. e911.

Robertson, C., Gatchel, R. J., & Fowler, C. (1991). Effectiveness of a videotaped behavioral intervention in reducing anxiety in emergency oral surgery patients. *Behavioral Medicine, 17*(2), 77-85.

Robin, O., Vinard, H., Vernet-Maury, E., & Saumet, J. (1987). Influence of sex and anxiety on pain threshold and tolerance. *Functional neurology, 2*(2), 173-179.

Robinson, M. E., Riley III, J. L., Myers, C. D., Papas, R. K., Wise, E. A., Waxenberg, L. B., & Fillingim, R. B. (2001). Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *The journal of pain, 2*(5), 251-257.

Robinson, M. E., Riley, J. L., & Myers, C. D. (2000). Psychosocial contributions to sex-related differences in pain responses. *Progress in Pain research and management, 17*, 41-70.

Rode, S., Salkovskis, P. M., & Jack, T. (2001). An experimental study of attention, labelling and memory in people suffering from chronic pain. *Pain, 94*(2), 193-203.

Roderigo, T., Benson, S., Schöls, M., Hetkamp, M., Schedlowski, M., Enck, P., & Elsenbruch, S. (2017). Effects of acute psychological stress on placebo and nocebo responses in a clinically relevant model of visceroception. *Pain, 158*(8), 1489-1498.

Rollman, G. B. (1995). *Gender differences in pain: role of anxiety.* Paper presented at the Pain Forum.

Rollman, G. B., & Lautenbacher, S. (2001). Sex differences in musculoskeletal pain. *The Clinical journal of pain, 17*(1), 20-24.

Ronel, J., Mehilli, J., Ladwig, K.-H., Blättler, H., Oversohl, N., Byrne, R. A., . . . Henningsen, P. (2011). Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography. *American heart journal, 162*(3), 507-511.

Roy, M., Piché, M., Chen, J.-I., Peretz, I., & Rainville, P. (2009). Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(49), 20900-20905.

Sabbioni, M. E., Bovbjerg, D. H., Mathew, S., Sikes, C., Lasley, B., & Stokes, P. E. (1997). Classically conditioned changes in plasma cortisol levels induced by dexamethasone in healthy men. *The FASEB journal, 11*(14), 1291-1296.

Sacco, M., Meschi, M., Regolisti, G., Detrenis, S., Bianchi, L., Bertorelli, M., . . . Giuri, P. G. (2013). The relationship between blood pressure and pain. *The journal of clinical hypertension, 15*(8), 600-605.

Salomons, T. V., Coan, J. A., Hunt, S. M., Backonja, M.-M., & Davidson, R. J. (2008). Voluntary facial displays of pain increase suffering in response to nociceptive stimulation. *The journal of pain, 9*(5), 443-448.

Sauro, M. D., & Greenberg, R. P. (2005). Endogenous opiates and the placebo effect: a meta-analytic review. *Journal of psychosomatic research, 58*(2), 115-120.

Schaible, H.-G., & Schmidt, R. F. (2005). Nozizeption und Schmerz. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, 317-333.

Schaible, H.-G., & Schmidt, R. F. (2007). Nozizeption und Schmerz. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, 324-342.

Schedlowski, M., & Pacheco-López, G. (2010). The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain, behavior, and immunity, 24*(2), 176-185.

Scheier, M. F., & Carver, C. S. (1985). Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health psychology, 4*(3), 219.

Scheier, M. F., & Carver, C. S. (2003). Self-regulatory processes and responses to health threats: Effects of optimism on well-being. *Social psychological foundations of health and illness*, 395-428.

Scheier, M. F., Carver, C. S., & Bridges, M. W. (1994). Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *Journal of personality and social psychology, 67*(6), 1063.

Schenk, L. A., & Colloca, L. (2020). The neural processes of acquiring placebo effects through observation. *Neuroimage, 209*, 116510.

Schmitz, J., Schmidt, K., Lüdtke, K., Kropp, P., & Dresler, T. (2021). Placebo in der Schmerztherapie. *MMW-Fortschritte der Medizin, 163*(20), 62-66.

Schneider, P., Lautenbacher, S., & Kunz, M. (2022). Sex differences in facial expressions of pain: results from a combined sample. *Pain*, 10.1097.

Schneider, S., Randoll, D., & Buchner, M. (2006). Why do women have back pain more than men?: a representative prevalence study in the Federal Republic of Germany. *The Clinical journal of pain, 22*(8), 738-747.

Schwartz, G. E., Brown, S. L., & Ahern, G. L. (1980). Facial muscle patterning and subjective experience during affective imagery: Sex differences. *Psychophysiology, 17*(1), 75-82.

Schwartz, M., Fischer, L.-M., Bläute, C., Stork, J., Colloca, L., Zöllner, C., & Klinger, R. (2022). Observing treatment outcomes in other patients can elicit augmented placebo effects on pain treatment: a double-blinded randomized clinical trial with patients with chronic low back pain. *Pain, 163*(7), 1313.

Seligman, M. E. (1974). *Depression and learned helplessness*: John Wiley & Sons.

Shlik, J., Zhou, Y., Koszycki, D., Vaccarino, F. J., & Bradwejn, J. (1999). Effects of CCK-4 infusion on the acoustic eye-blink startle and psychophysiological measures in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology, 13*(4), 385-390.

Siegel, S. (2002). Explanatory mechanisms for placebo effects: Pavlovian conditioning. *The science of the placebo: toward an interdisciplinary research agenda. London: BMJ Books*, 133-157.

Simon, D., Craig, K. D., Gosselin, F., Belin, P., & Rainville, P. (2008). Recognition and discrimination of prototypical dynamic expressions of pain and emotions. *PAIN®, 135*(1-2), 55-64.

Simon, D., Craig, K. D., Miltner, W. H., & Rainville, P. (2006). Brain responses to dynamic facial expressions of pain. *Pain, 126*(1-3), 309-318.

Sittl, R. (2010). Grundlagen der Schmerzphysiologie. *intensiv, 18*(04), 172-176.

Sprenger, C., Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., Rose, M., & Büchel, C. (2012). Attention modulates spinal cord responses to pain. *Current biology, 22*(11), 1019-1022.

Stewart, W. F., Lipton, R., Chee, E., Sawyer, J., & Silberstein, S. (2000). Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology, 55*(10), 1517-1523.

Sullivan, M. J., Rouse, D., Bishop, S., & Johnston, S. (1997). Thought suppression, catastrophizing, and pain. *Cognitive Therapy and Research, 21*, 555-568.

Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical journal of pain, 17*(1), 52-64.

Sullivan, M. J., Tripp, D. A., & Santor, D. (2000). Gender differences in pain and pain behavior: the role of catastrophizing. *Cognitive Therapy and Research, 24*, 121-134.

Świder, K., & Bąbel, P. (2013). The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *PAIN®, 154*(8), 1312-1317.

Tang, N. K., Salkovskis, P. M., Hodges, A., Wright, K. J., Hanna, M., & Hester, J. (2008). Effects of mood on pain responses and pain tolerance: an experimental study in chronic back pain patients. *Pain, 138*(2), 392-401.

Theysohn, N., Schmid, J., Icenhour, A., Mewes, C., Forsting, M., Gizewski, E., . . . Benson, S. (2014). Are there sex differences in placebo analgesia during visceral pain processing? A fMRI study in healthy subjects. *Neurogastroenterology & Motility, 26*(12), 1743-1753.

Tousignant-Laflamme, Y., & Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain, 146*(1-2), 47-55.

Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., Von Korff, M., & Fordyce, W. E. (1994). The importance of placebo effects in pain treatment and research. *Jama, 271*(20), 1609-1614.

Unruh, A. M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain, 65*(2-3), 123-167.

Unruh, A. M., Ritchie, J., & Merskey, H. (1999). Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? *The Clinical journal of pain, 15*(1), 31-40.

Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., . . . Tolle, T. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain, 109*(3), 399-408.

Valet, M., Sprenger, T., & Tölle, T. (2010). Studies on cerebral processing of pain using functional imaging: Somatosensory, emotional, cognitive, autonomic and motor aspects. *Schmerz (Berlin, Germany), 24*(2), 114-121.

Vambheim, S. M., & Flaten, M. A. (2017). A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *Journal of pain research*, 1831-1839.

Vase, L., Riley III, J. L., & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain, 99*(3), 443-452.

Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: an empirical investigation. *Pain, 105*(1-2), 17-25.

Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain, 115*(3), 338-347.

Vervoort, T., Caes, L., Trost, Z., Sullivan, M., Vangronsveld, K., & Goubert, L. (2011). Social modulation of facial pain display in high-catastrophizing children: an observational study in schoolchildren and their parents. *PAIN®, 152*(7), 1591-1599.

Vigil, J. M. (2009). A socio-relational framework of sex differences in the expression of emotion. *Behavioral and Brain Sciences, 32*(5), 375-390.

Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain, 95*(3), 195-199.

Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *Journal of Neuroscience, 29*(3), 705-715.

Villemure, C., Slotnick, B. M., & Bushnell, M. C. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain, 106*(1-2), 101-108.

Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1985). Conditioned placebo responses. *Journal of personality and social psychology, 48*(1), 47.

Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain, 43*(1), 121-128.

Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience, 16*(7), 403-418.

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., . . . Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science, 303*(5661), 1162-1167.

Watson, A., El-Deredy, W., Iannetti, G. D., Lloyd, D., Tracey, I., Vogt, B. A., . . . Jones, A. K. (2009). Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *PAIN®, 145*(1-2), 24-30.

Wegner, D. M., Schneider, D. J., Carter, S. R., & White, T. L. (1987). Paradoxical effects of thought suppression. *Journal of personality and social psychology, 53*(1), 5.

Weisenberg, M., Raz, T., & Hener, T. (1998). The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain, 76*(3), 365-375.

Wenzlaff, R. M., & Luxton, D. D. (2003). The role of thought suppression in depressive rumination. *Cognitive Therapy and Research, 27*, 293-308.

Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect: predictions from the model. *Biofeedback and self-regulation, 5*(1), 5-18.

Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage, 47*(3), 987-994.

Zubieta, J.-K., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Jewett, D. M., . . . Stohler, C. S. (2002). μ-Opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *Journal of Neuroscience, 22*(12), 5100-5107.

I Abkürzungsverzeichnis

Anteriore cinguläre Cortex	ACC
Elektroenzephalografie	EEG
Funktionale Magnetresonanztomografie	fMRT
Elektrokardiogramm	EKG
Elektrodermale Aktivität	EDA
Facial Action Coding System	FACS
Action Unit	AU
Life-Orientation-Test	LOT
Life-Orientation-Test revidierte Version	LOT-R
Visuelle Analogskala	VAS
International Association for the Study of Pain	IASP

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das experimentelle Design. 38
Abbildung 2: Der schematische Ablauf eines Trials. 39
Abbildung 3: Der neutrale Gesichtsausdruck sowie der Schmerzausdruck und die beim Schmerzausdruck typischerweise vorkommenden Action Units 41
Abbildung 4: Mittelwerte und Standardfehler der sensorischen und affektiven Schmerzratings während der Kontroll- und Placebobedingung 46
Abbildung 5: Zwei Schmerzgesichter inklusiver jener Action Units, die im Zuge der Frequenzanalyse das 10 % Kriterium erreichten 47
Abbildung 6: Mittelwerte und Standardfehler der Composite Scores der Kontroll- und Placebobedingung 48
Abbildung 7: Mittelwert und Standardfehler der jeweiligen Action Units für Kontroll- und Placebobedingung 49
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardfehler des sensorischen Ratings für Männer und Frauen getrennt für Kontroll- und Placebobedingung 51
Abbildung 9: Mittelwerte und Standardfehler des affektiven Ratings für Männer und Frauen getrennt für Kontroll- und Placebobedingung 52
Abbildung 10: Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler des Composite Scores getrennt für Männer und Frauen für Kontroll- und Placebobedingung 53
Abbildung 11: Mittelwerte der Differenzwerte und Standardfehler der Action Units getrennt für Männer und Frauen. 54
Abbildung 12: Die Korrelationen der Differenzwerte des Composite Scores und sensorischen Schmerzratings getrennt für Männer und Frauen 55
Abbildung 13: Die Korrelationen der Differenzwerte des Composite Scores und affektiven Schmerzratings getrennt für Männer und Frauen. 55

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Demografische Daten 45
Tabelle 2. Frequenzanalyse 47
Tabelle 3. Korrelationen zwischen sensorischen bzw. affektiven Schmerzrating und den einzelnen Action Units 50
Tabelle 4. Korrelationen zwischen sensorischen bzw. affektiven Schmerzrating und den einzelnen Action Units, getrennt für das jeweilige Geschlecht 56
Tabelle 5. Korrelation zwischen Optimismus und FACS 57