
Placeboeffekt bei Kindern und Jugendlichen: Mechanismen und Determinanten

Dissertation

Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von:
Silke Leifheit

Gießen 2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig

Erstgutachterin: Prof. Dr. Christiane Hermann

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Hanna Christiansen

„The existence of placebo effects suggest
that we must broaden our conception of the
limits of endogenous human capability.”

Benedetti et al. (S. 10390, 2005)

Danke!

Ich möchte mich von Herzen bei allen bedanken, die mich während der Promotion unterstützt, motiviert und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Prof. Dr. Christiane Hermann, ohne deren Expertise und Blick fürs Detail das Projekt weder zustande gekommen wäre noch hätte durchgeführt werden können.

Ich freue mich darüber hinaus sehr, dass Prof. Dr. Hanna Christiansen die Begutachtung dieser Arbeit übernimmt. Auch hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen lieben Kollegen bedanken, die mit mir sowohl die freudigen als auch die frustrierenden Momente geteilt haben und mir immer mit hilfreichen Ideen, Mitgefühl, stimmungsaufhellenden Gesprächen und genügend Nervenahrung zur Seite standen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen helfenden Händen bedanken, die in meinem Projekt mitgearbeitet haben und mit viel Engagement dafür gesorgt haben, dass die teilnehmenden Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen einen angenehmen Nachmittag in unserem Labor verbracht haben.

Da es ohne die vielen interessierten Teilnehmer und ihren Eltern weder eine Erhebung noch Ergebnisse gegeben hätte, gilt allen Kindern, Jugendlichen und Eltern ganz besonderer Dank dafür, dass sie sich Zeit genommen haben an unserer Untersuchung teil zu nehmen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden, meiner Familie und meinem Partner bedanken, die meine Arbeit mit sehr viel Interesse verfolgt haben und mir damit immer wieder Kraft und Motivation verschafft haben. Ebenso haben sie stets für den nötigen Ausgleich gesorgt, so dass ich immer wieder mit frischer Energie und neuen Perspektiven an die Arbeit gehen konnte.

Vielen Dank dafür!

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Theoretischer Hintergrund.....	4
2.1 Der Placeboeffekt und seine Mechanismen	4
2.2 Placeboeffekt bei Kindern	11
2.3 Der Einfluss des Behandlers auf den Placeboeffekt	14
2.4 Peripherphysiologische Korrelate der Placebohypoalgesie	16
3. Bearbeitete Fragestellung im Rahmen des Dissertationsprojektes	18
4. Studie 1: Placebo effect in children and adolescents: the younger the larger?.....	19
4.1 Abstract	19
4.2 Introduction.....	19
4.3 Method.....	21
4.3.1 Participants.....	21
4.3.2 Experimental Design.....	22
4.3.3 Psychophysiological measures	26
4.3.4 Questionnaires	27
4.3.5 Procedure	28
4.3.6 Data Analysis	29
4.4 Results	32
4.5 Discussion	40
5. Studie 2: Placebo effect in children: The role of learning.....	44
5.1 Abstract	44
5.2 Introduction.....	44
5.3 Method.....	46
5.3.1 Participants.....	46
5.3.2 Experimental Design.....	47
5.3.3 Psychophysiological measures	49
5.3.4 Procedure	50
5.3.5 Data Analysis	50
5.4 Results	52
5.5 Discussion	64
6. Gesamtdiskussion und Ausblick	67
6.1 Zusammenführung der Befunde und Gesamtdiskussion	67
6.2 Limitationen der Studien und Ausblick	72

6.3	Klinische Implikationen	73
References		75

Abbildungsverzeichnis

Theoretischer Hintergrund

Abbildung 1: Integratives Modell der Mechanismen des Placeboeffekts.....	8
Abbildung 2: Möglichkeiten zur Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung.....	9

Studie 1

Figure 1: Experimental Design.....	25
Figure 2: Trial sequence between two painful stimuli.....	25
Figure 3: Significant difference in mean change scores for the placebo and control creams.....	32
Figure 4: Change Scores for both creams and the three age groups.....	33
Figure 5: Placebo effect for children in dependence of the mother or the physician applying the cream.	34
Figure 6: Change scores for children and adults on placebo and control arm, when the physician administered the cream.....	35
Figure 7: Mean heart rate acceleration on placebo and control arm.....	37
Figure 8: Skin conductance level on placebo and control arm.....	38

Studie 2

Figure 1: Experimental design.....	48
Figure 2: Mean pain intensity ratings during baseline trials.....	53
Figure 3: Mean change scores during conditioning trials.....	56
Figure 4: Mean change scores during test trials.....	59

Tabellenverzeichnis

Studie 1

Table 1: Differences between participants regarding age, gender and questionnaire data.....22

Table 2: Main effects and interaction effects of the three factorial ANOVA with pain intensity ratings as dependent variable.....33

Studie 2

Table 1: Physiological measurements during baseline trials.....55

Table 2: Physiological measurements during conditioning trials.....58

Table 3: Physiological measurements during test trials.....61

Table 4: Relationship between Conditioning and Test-Trials for all dependent variables.....63

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersuchte den Placeboeffekt bei Kindern und Jugendlichen in einer experimentellen Studie. Obwohl der Placeboeffekt bei Erwachsenen mittlerweile vielfältig untersucht wird, liegen bisher wenige Erkenntnisse zu der Übertragbarkeit auf Kinder und Jugendliche vor. Die Erforschung des Placeboeffekts bei Kindern und Jugendlichen ist von hoher Relevanz. So wurde zum Beispiel im Jahr 2007 von der Europäischen Union eine Regulation erlassen, die auch bei Kindern und Jugendlichen randomisierte placebokontrollierte Studien als Standard für die Medikamentenzulassung festlegte. Um die Ergebnisse dieser Studien interpretieren zu können, werden Erkenntnisse über die Wirkmechanismen und Determinanten des Placeboeffekts bei Kindern und Jugendlichen benötigt. Darüber hinaus ist der Placeboeffekt ein beeindruckendes Beispiel für das Zusammenspiel von Körper und Psyche. Die Verstärkung von Wirksamkeiten durch Erwartungen und Lernerfahrungen gewinnt sowohl in der medikamentösen Therapie als auch in anderen Behandlungsformen (z.B. Psychotherapie) zunehmend an Bedeutung, wie sich auch durch die Aufnahme des Placeboeffekts in die Behandlungsempfehlung von akuten und perioperativen Schmerzen zeigt (S3 Leitlinien zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen; AWMF Register Nr. 041/001).

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob bei Kindern und Jugendlichen ein Placeboeffekt durch dieselben Mechanismen hervorgerufen werden kann wie bei Erwachsenen (Erwartung und Konditionierung) und inwiefern das Alter oder die Person, die den Placeboeffekt induziert, diese Placeboreaktion beeinflussen. Eine besondere Herausforderung war es hierbei, ein experimentelles Design zu entwickeln, das die systematische Untersuchung des Placeboeffekts erlaubt und gleichzeitig ethisch vertretbar ist. Die Placebohypnoalgesie bei schmerzhaften Hitzereizen erwies sich hierfür am geeignetsten, da Hitzereize aus dem Alltag bekannt sind und zu keinerlei langfristigen Nebenwirkungen führen.

Die durchgeführte Studie bestand aus zwei Teilen. In einem Teil der Studie wurde die Placebohypnoalgesie durch Erwartungen erzeugt und im anderen Teil durch klassische Konditionierung. In beiden Teilen wurden Alterseffekte untersucht. Hierfür wurden die Versuchspersonen in vier Altersgruppen eingeteilt (6-9 Jahre: jüngere Kinder; 10-13 Jahre: ältere Kinder; 14-17 Jahre: Jugendliche; ≥ 18 Jahre: Erwachsene). Beim erwartungsinduzierten

Placeboeffekt wurde zusätzlich auf den Einfluss der Person fokussiert, welche die Placebogabe vornimmt. In diesem Fall wurde hierzu das Auftragen der Creme von der Mutter des Kindes mit dem Auftragen von einem vermeintlichen Arzt (fremde Person in weißem Kittel) verglichen. Sowohl beim erwartungsinduzierten als auch beim konditionierten Placeboeffekt wurden neben den subjektiven Schmerzeinschätzungen der Versuchspersonen auch physiologische Maße (Herzrate, Hautleitfähigkeit) erfasst.

Die wichtigsten Fragestellungen der Studie waren: (1) Lässt sich bei Kindern und Jugendlichen eine Placebohypoalgesie sowohl durch das Erzeugen von Erwartungen als auch durch Konditionierung erzeugen? (2) Unterscheidet sich das Ausmaß der Placebohypoalgesie zwischen den Altersgruppen? (3) Unterscheidet sich das Ausmaß der erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie in Abhängigkeit davon, ob die Mutter oder ein vermeintlicher Arzt die Erwartungen erzeugt? (4) Zeigt sich die Placebohypoalgesie sowohl in der subjektiven Schmerzeinschätzung als auch in objektiv messbaren physiologischen Maßen wie Herzrate und Hautleitfähigkeit?

Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, wurden die erwartungsinduzierte Placebohypoalgesie und die konditionierte Placebohypoalgesie getrennt ausgewertet und die Ergebnisse jeweils in einem Artikel berichtet.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl durch Erwartungen als auch durch Konditionierung eine Placebohypoalgesie bei Kindern und Jugendlichen erzeugt werden kann.

Der erwartungsinduzierte Placeboeffekt war bei den Kindern (6-9 Jahre & 10-13 Jahre) besonders ausgeprägt. Unterschied man zwischen den Teilnehmern¹, denen ein Arzt die Placebocreme aufträgt, und jenen, denen die Mutter die Creme aufträgt, wurde deutlich, dass der ausgeprägte Placeboeffekt vor allem daher rührte, dass die jüngeren Kinder vom Auftragen der Creme durch die Mutter stark profitierten. Bei den Kindern, die die Creme vom Arzt aufgetragen bekamen, unterschied sich der Placeboeffekt nicht über die Altersgruppen. Im Vergleich zu den Erwachsenen war der Placeboeffekt, gemessen an den Effektstärken, bei den jüngeren und älteren Kindern doppelt so stark ausgeprägt wie bei den Jugendlichen und Erwachsenen.

¹ Hinweis zur Gender-Formulierung: Bei allen Bezeichnungen, die auf Personen bezogen sind, meint die gewählte Formulierung beide Geschlechter, auch wenn aus Gründen der leichteren Lesbarkeit die männliche Form steht.

Beim konditionierten Placeboeffekt zeigte sich ein ähnliches Bild. Gemessen an den Effektstärken war auch hier der Effekt bei den jüngeren und älteren Kindern doppelt so stark ausgeprägt wie bei den Jugendlichen und Erwachsenen. Die Untersuchung des konditionierten Placeboeffekts ergab darüber hinaus, dass Versuchspersonen, die initial die herbeigeführte Schmerzlinderung deutlich wahrnahmen und somit eine starke Wirkung der Placebocreme erlebten, auch während der Testphase, in der keine Schmerzlinderung mehr durch eine Reduktion der Temperatur herbeigeführt wird, einen starken Placeboeffekt zeigten.

Neben den Effekten in der subjektiven Schmerzeinschätzung der Probanden zeigte sich die Placebohypoalgesie in beiden Teilstudien auch in den physiologischen Maßen, wobei insbesondere die Herzrate robuste Effekte zeigte.

Zusammenfassend belegt das vorliegende Dissertationsprojekt, dass bei Kindern und Jugendlichen dieselben Mechanismen (Erwartung und Konditionierung) wie bei Erwachsenen eine Placebohypoalgesie induzieren können und dass sich die Placebohypoalgesie sowohl in der subjektiven Schmerzeinschätzung als auch in physiologischen Veränderungen zeigt. Das Ausmaß der Placebohypoalgesie ist bei Kindern stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen. Die Nutzung des Placeboeffekts zur Verstärkung der Wirksamkeit von Therapien scheint daher besonders bei Kindern vielversprechend. Darüber hinaus legt die Studie einen stärkeren Einbezug der Eltern in die Therapie nahe, da besonders bei jüngeren Kindern das Vertrauen in die zuversichtlichen Aussagen der Eltern die Wirksamkeit von Therapien steigern kann. Neben der Wirksamkeitssteigerung durch positive Erwartungen befürwortet diese Studie auch die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer starken initialen Schmerzlinderung (z.B. medikamentös), da diese ebenfalls zu einem positiven Verlauf beitragen kann.

Um die genannten klinischen Implikationen zu überprüfen, bedarf es weiterer Studien im klinischen Setting.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Der Placeboeffekt und seine Mechanismen

Der Begriff Placebo kommt aus dem lateinischen (inf.: „placere“ = gefallen) und bedeutet „ich werde gefallen“. Abgeleitet von dieser ursprünglichen Wortbedeutung versteht man unter dem Placeboeffekt heute den Befund, dass eine Behandlung zu einer klinischen Verbesserung führt, auch wenn die Behandlung nicht die Verabreichung einer tatsächlich wirksamen Substanz oder Maßnahme beinhaltet.

Da für die Entstehung des Placeboeffekts der Kontext, in dem ein Placebo verabreicht wird, eine bedeutende Rolle spielt, definiert ein renommierter Placeboforscher, Fabrizio Benedetti, den Placeboeffekt präziser wie folgt: „[...] a placebo is an inert substance or general, an inert medical treatment and the placebo effect is the response to it. However, it is important to point out that the effect is not due to the inertness of the treatment per se. In fact, an inert medical treatment is administered within a context, and it is the context that plays the crucial role.“ (Benedetti (2002) S. 371 [7]²). Aus der Definition wird deutlich, dass der Placeboeffekt die Reaktion/Antwort auf eine Placebogabe ist. Benedetti und Kollegen benutzen daher die Begrifflichkeiten Placeboeffekt und Placeboresponse synonym [31]. Andere Forscher differenzieren zwischen der Placeboresponse und dem Placeboeffekt. Unter der Placeboresponse wird dann die Reaktion auf eine Placeboinduktion gemeint (Within-Group-Effekt). Um die Placeboresponse festzustellen wird keine Kontrollgruppe benötigt [48]. Dahingegen ist der Placeboeffekt „die Wirksamkeit der Placebobehandlung, die dem Placebo selbst zugeschrieben werden kann, nachdem andere unspezifische Effekte, z.B. der natürliche Verlauf der Symptome und statistische Artefakte, wie die Regression zur Mittelwert, kontrolliert und ausgeschlossen wurden.“ (Enck & Klosterhalfter (2012) S. 229 [48]). Der Placeboeffekt wird immer im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe gemessen [48]. Im weiteren Verlauf wird sich der Definition von Benedetti und Kollegen angeschlossen und sowohl Placeboeffekt als auch Placeboresponse und Placeboreaktion

² Um eine einheitliche Form zu gewährleisten wird in der gesamten Arbeit nach den Vorgaben des Journals „Pain“ zitiert, bei dem die vorbereiteten Artikel eingereicht werden.

werden synonym verwendet. Unspezifische Effekte werden in den Studien der Arbeit allerdings durch eine Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Das Phänomen des Placeboeffekts hat schon eine lange Tradition in der Medizingeschichte. So finden sich Belege, dass der Placeboeffekt schon bei den alten Griechen oder Ägyptern bekannt war [117]. Der Beginn der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Placeboeffekt und dessen Anerkennung als einen hoch wirksamen therapeutischen Effekt erfolgten 1955 durch Beecher [4]. Er stellte in einer ersten Übersichtsarbeit heraus, dass über verschiedene Studien und Erkrankungen hinweg der Anteil an Studienteilnehmern, die in der Placebobedingung eine erhebliche Verbesserung erfahren haben, mit ungefähr 35% relativ hoch ist. Mittlerweile hat der Placeboeffekt seinen Ruf als „störender Faktor“ bei randomisierten kontrollierten klinischen Studien abgelegt [31,35] und sollte ein wichtiger Bestandteil jeder Behandlung sein, was sich auch durch die Aufnahme in die ersten Behandlungsleitlinien zeigt (S3 Leitlinien zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen; AWMF Register Nr. 041/001). Beeindruckende Befunde, wie zum Beispiel die Erkenntnis, dass die Gabe eines Placebos so wirksam sein kann wie die Gabe von 6-8mg Morphinum [79], unterstützen diese Entwicklung.

Die meisten Erkenntnisse über die Mechanismen und neurobiologischen Grundlagen des Placeboeffekts stammen aus der Schmerzforschung – genauer gesagt aus der Forschung zur Placeboanalgesie oder -hypoalgesie [31,35,120], die sich mit der Verringerung der Schmerzwahrnehmung durch eine Placebogabe befasst. Die Schmerzforschung bietet sich für die experimentelle Untersuchung des Placeboeffekts an, da sich die Induktion experimenteller Schmerzen (z.B. Hitzeschmerz, Druckschmerzen, elektrische Reizung) aufgrund der hohen Kontrollierbarkeit und der Möglichkeit die Schmerzreize an individuelle Schwellen anzupassen etabliert hat. Darüber hinaus ist das Erzeugen kurzzeitiger und individuell angepasster experimenteller Schmerzen ethisch deutlich besser zu vertreten als eine Placebogabe bei einer akuten Behandlung.

Aus den vorhandenen Forschungen wurden bisher zwei der Placebohypoalgesie zugrunde liegende Mechanismen abgeleitet: Lernerfahrungen und das Erzeugen von positiven Behandlungserwartungen [8,16,31,35].

Als Lernerfahrung wurde bisher vor allem die klassische Konditionierung untersucht [12,31]. Eine klassisch konditionierte Placeboreaktion tritt zum Beispiel auf, wenn Form und Farbe einer

Schmerztablette (neutraler Stimulus) mit der Einnahme eines Wirkstoffs (unkonditionierter Stimulus) gepaart werden, so dass nach einer wiederholten Paarung und erlebten Schmerzlinderung (unkonditionierte Reaktion) auch eine wirkstofffreie Tablette (konditionierter Stimulus) zu einer Schmerzlinderung (konditionierte Reaktion) führen kann. Diese Art der Konditionierung, bei der das Placebo die Wirkung des ursprünglichen Wirkstoffs widerspiegelt, wird pharmakologische Konditionierung genannt [35]. Auf diese Art und Weise konnte zum Beispiel schon die Wirkung von Morphin [1,12], dem Immunsuppressor Cyclosporin [97] oder dem Benzodiazepin-Agonisten Midazolam [104] durch eine Placebogabe imitiert werden. Neben Medikamenten können auch Hinweisreize wie ein farbiges Licht oder der Behandlungskontext zu einem konditionierten Stimulus werden und zu einer Placeboreaktion führen [8,32,35,44,132,137].

Als zweiter Lernmechanismus, der zu einer Placebohypoalgesie führen kann, wurde das Modelllernen untersucht [8,33]. Colloca und Kollegen konnten zeigen, dass alleine die Beobachtung einer Person, die in Verbindung mit einem Hinweisreiz (hier grünes Licht) eine Schmerzlinderung erlebt, auch bei dem Zuschauer zu einer verringerten Schmerzwahrnehmung bei Gegenwart des Hinweisreizes führt [33]. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass auch operante Aspekte im Sinne einer positiven Verstärkung durch eine Symptomlinderung die Placebohypoalgesie beeinflussen können [8,13].

Neben den Lernerfahrungen ist das Erzeugen von positiven Erwartungen der zweite wichtige Mechanismus der Placebohypoalgesie. Erwartungen können auf verschiedensten Wegen erzeugt werden. In den meisten Studien werden Erwartungen durch das gezielte Vermitteln von positiven Wirksamkeitsinformationen oder Suggestionen erzeugt [31,69,127,128]. So konnte zum Beispiel die Schmerzhaftigkeit einer Blutentnahme alleine durch die Ankündigung einer schmerzlindernden Creme um über 60% reduziert werden [12]. Als mögliche Prozesse, die den Effekt positiver Erwartungen beeinflussen, werden eine Reduktion der Angst durch positive Wirksamkeitserwartungen und die Involvierung des Belohnungssystems bei der Aussicht auf eine Verbesserung der Symptome diskutiert [8,14,51].

Die durch Informationen oder Suggestionen erzeugten Erwartungen werden häufig als explizite Erwartungen bezeichnet und dadurch von impliziten Erwartungen, die zum Beispiel durch Lernerfahrungen entstehen können, abgegrenzt [17]. Die Tatsache, dass durch eine

Lernerfahrung auch Erwartungen gebildet werden, zeigt das komplexe Zusammenspiel der beiden Mechanismen, die sich keineswegs gegenseitig ausschließen, sondern miteinander interagieren. So konnten einige Studien eine verstärkte Placebohypalgesie zeigen, wenn das Erzeugen positiver Erwartungen mit klassischer Konditionierung kombiniert wurde [32,70].

Ein Modell von Colloca und Miller zur Integration der beiden Mechanismen nimmt an, dass Konditionierung eine Möglichkeit ist, um Erwartungen zu erzeugen, genau wie Modelllernen oder Lernen durch Informationen [37]. Diese Annahme scheint eine sinnvolle Synthese der bisherigen Forschungsbefunde. Da in diesem Modell allerdings die Relevanz des psychosozialen Kontext [8,35] vernachlässigt wird, wurde dieser in einem eigenen Modell ergänzt (siehe Abbildung 1) [77]. So wird angenommen, dass Faktoren wie das Alter, Vorerfahrungen oder die Persönlichkeit sowohl Einfluss auf das Bilden von Erwartungen aus Lernerfahrungen oder Informationen haben können als auch die Entstehung des Placeboeffekts aus den Erwartungen beeinflussen können. Belege für eine Beeinflussung durch den psychosozialen Kontext stammen zum Beispiel aus Studien, die den Einfluss von Persönlichkeitseigenschaften (z.B. Big 5 [46,101], Optimismus [54,95,96], Ängstlichkeit/Angst vor Schmerzen [85–87,95,96,101] Verhaltensaktivierung/-inhibierung [101,115] sowie Suggestibilität [99]) auf die Placebohypalgesie untersuchen. Die Ergebnisse hierzu sind widersprüchlich aber zumindest bezüglich der Eigenschaft Optimismus gibt es Hinweise dafür, dass optimistischere Personen eine stärkere Placebohypalgesie zeigen [54,95,96]. Ebenso konnte schon gezeigt werden, dass Faktoren wie das Alter (siehe auch Kapitel 2.2) [58,73,137] sowie kognitive Defizite [12] die Placeboreaktion verändern. Das vorliegende Modell (siehe Abbildung 1) fasst somit auf konzeptueller Ebene die verschiedenen Forschungsbefunde zusammen.

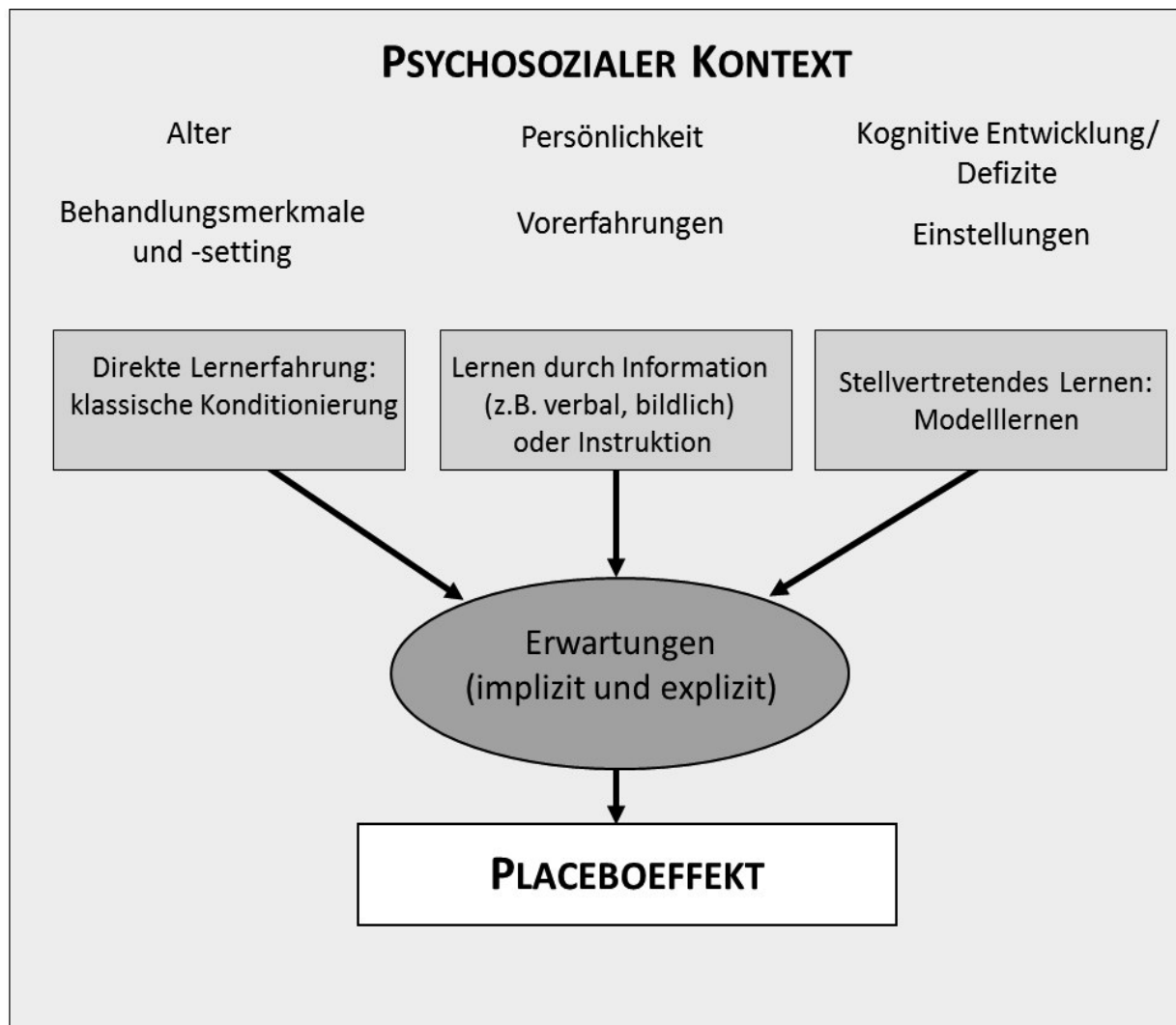


Abbildung 1. Integratives Modell der Mechanismen des Placeboeffekts adaptiert und ergänzt nach Colloca und Miller (2011) [37,77].

Die neurobiologischen Prozesse, die dazu führen, dass durch die entstandenen Erwartungen eine Placebohypoalgesie im Körper herbeigeführt wird, erläutern Colloca und Benedetti in ihrem Modell genauer [31]. Sie gehen davon aus, dass auf neurobiologischer Ebene über zwei Wege eine Schmerzlinderung erreicht werden kann. Der „pain pathway“ spiegelt die spezifischen pharmakodynamischen Wirkkomponenten des verabreichten Medikaments wider und verringert auf diese Weise die Schmerzwahrnehmung (bottom-up Beeinflussung).

Der „expectation pathway“ wirkt über die erzeugten positiven Wirksamkeitserwartungen. Durch die positiven Erwartungen werden körpereigene Hormone und Neurotransmitter freigesetzt, welche die Schmerzerfahrung lindern (top-down Beeinflussung). Von besonderer Bedeutung für die endogene Schmerzlinderung sind körpereigene Opiode, deren Beteiligung an der Placebohypoalgesie vielfach untersucht und bestätigt wurde [1,44,78,134,138]. Neben den endogenen Opioiden haben sich auch andere Stoffe wie Cannabinoide, Cholecystokine und Dopamine als relevant für die Placeboreaktion erwiesen und es konnten Interaktionen zwischen den verschiedenen Systemen nachgewiesen werden [10,11,31,35,78,116].

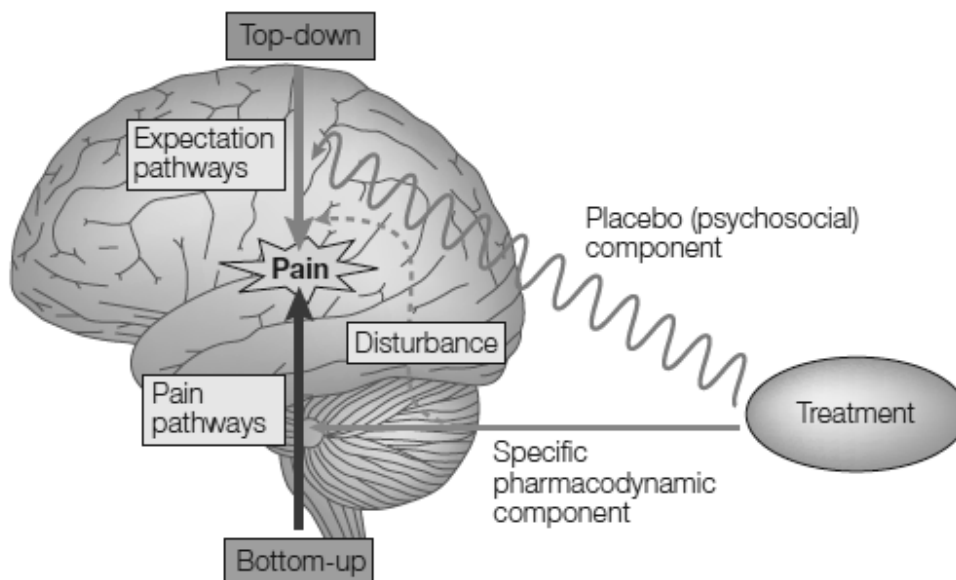


Abbildung 2. Möglichkeiten zur Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung. Abbildung entnommen von Colloca & Benedetti [31].

Bestätigung für die Hypothese, dass tatsächlich zwei verschiedene Pfade zur Schmerzlinderung führen, fanden die Forscher durch die dissoziierte Blockade der Pfade. So verschwand z.B. der Placeboeffekt, wenn man den „expectation pathway“ mithilfe von Opioid-Antagonisten wie Naloxon blockierte. Dieser Befund belegt die Beteiligung von endogenen Opioiden an der durch Erwartungen induzierten Schmerzlinderung. Der „pain pathway“ hingegen blieb von der Blockade unbeeinträchtigt [5,6,9], was darauf hindeutet, dass hier die Schmerzlinderung nicht durch endogene Opiode vermittelt wird und das Vorhandensein von zwei Pfaden belegt.

Die Beteiligung von top-down enervierten endogenen Mechanismen zur Schmerzhemmung an der Placebohypoalgesie konnte auch in Studien mit bildgebenden Verfahren belegt werden [31,102,103,133]. So zeigte sich zum Beispiel für die Opioid vermittelte Hemmung, dass Opioid-Agonisten wie Remifentanyl und ein Placebo dieselben Hirnregionen aktivieren (rostrales anteriores Cingulum, orbifrontaler Kortex, anteriore Insel, Pons, Medulla oblongata und das periaquäduktale Grau) [102,103]. Ebenfalls konnte in einigen Studien die Beteiligung des dorsolateralen präfrontalen Kortex an der Placebohypoalgesie nachweisen werden, was das Ausbilden von Erwartungen widerspiegeln könnte [18,44,133]. Darüber hinaus zeigte sich bei der Placebohypoalgesie eine Abnahme der Gehirnaktivität in Arealen, die in experimentellen bildgebenden Studien vor allem mit der sensorischen Komponente aber auch mit der emotionalen Komponente der Schmerzwahrnehmung assoziiert wurden (Thalamus, anteriore Insel, somatosensorischer Kortex, caudales rostrales anteriores Cingulum) [18,19,44,86,102,105,133].

In neueren neurobiologischen Studien konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass sich die Schmerzverarbeitung bei der Placebohypoalgesie schon auf spinaler Ebene verändert und es durch Top-Down-Kontrolle bereits auf Rückenmarksebene zu einer Verringerung des Schmerzsignals kommt [45]. Insgesamt lässt sich sagen, dass eine Placebogabe eine Reihe komplexer neuronaler und spinaler Prozesse (Ausschüttung von Opioiden und Nicht-Opioiden) auslöst, die in einer veränderten neuronalen und spinalen Schmerzverarbeitung und einer reduzierten Schmerzwahrnehmung enden [35].

Aufgrund der komplexen Zusammenhänge scheint es wichtig, differenziert und systematisch zu erforschen, welche Mechanismen und Faktoren unter welchen Bedingungen aktiv werden, und wie man diese am besten im Sinne des Patienten nutzen kann. Darüber hinaus wird in der Literatur deutlich, dass es nicht nur eine Placeboreaktion gibt sondern die Reaktionen je nach sowohl von der Art der Induktion als auch vom Behandlungskontext und interindividuellen Unterschieden der Personen abhängt, bei denen der Placeboeffekt induziert wird [8,47,68]. Ein möglicher beeinflussender Faktor, der in der vorliegenden Arbeit fokussiert wird, ist das Alter.

2.2 Placeboeffekt bei Kindern

Obwohl Alltagserfahrungen wie der große Nutzen eines bunten Pflasters oder das „Wegpusten von Schmerzen“ und Befunde aus der Suggestionforschung [24] das ausgeprägte Ansprechen von Kindern auf eine Placebointervention nahe legen, ist der Placeboeffekt bei Kindern, im Vergleich zu dem bei Erwachsenen, bisher nur selten untersucht worden.

Der überwiegende Teil der vorhandenen Forschung zum Placeboeffekt bei Kindern und Jugendlichen stammt aus klinischen Studien, in denen eine medikamentöse Behandlung mit einer Placebobehandlung verglichen wurde und rückwirkend aus den Reaktionen in der Placebogruppe Schlüsse auf den Placeboeffekt gezogen wurden (siehe [21,28,29,49,80,81,98,110,114]). In einem Überblicksartikel hierzu wurden die Placeboresponderraten von Kindern mit denen von Erwachsenen verglichen [135] und es zeigte sich, dass der Anteil der Untersuchten, die auf eine Placebogabe ansprechen, bei Kindern und Jugendlichen höher waren als bei Erwachsenen [135]. Die Interpretation dieser sogenannten „Responderraten“ ist allerdings aus methodischer Sicht nur eingeschränkt möglich. Zum einen beinhalten die meisten Studien keine Kontrollgruppe, so dass Einflussfaktoren wie zum Beispiel eine Spontanremission oder der natürliche Verlauf nicht berücksichtigt werden und die „Responderraten“ somit verzerrt sein können. Zum anderen werden verschiedene Studien miteinander verglichen, die jedoch nicht dasselbe Studiendesign oder dieselbe Definition von Placeboresponderraten haben. Da studienspezifische Faktoren wie das Studiendesign jedoch einen Einfluss auf den Placeboeffekt haben können [21,28,98,98,110,113,127,128], ist der Vergleich der „Responderraten“ nur eingeschränkt möglich. Klinische Studien mit dem Ziel, die Überlegenheit einer Behandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung zu zeigen, sind daher nicht geeignet, um die Mechanismen und Determinanten des Placeboeffekts bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Um spezifischen Fragestellungen zu Mechanismen und Determinanten des Placeboeffekts bei Kindern nachzugehen, werden experimentelle Studien benötigt.

Die erste experimentelle Studie zum Placeboeffekt bei Kindern wurde von Goodenough und Kollegen durchgeführt [58]. Sie untersuchten drei- bis 17-jährige Kinder, denen bei einer Blutentnahme eine desinfizierende Handlotion aufgetragen wurde zu der entweder erklärt wurde, dass es sich um eine Lotion mit schmerzlindernder Wirkung handelt oder zu der keine

weiteren Informationen gegeben wurde. Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe, die überhaupt keine Lotion aufgetragen bekam. Die Placeboinduktion erfolgte folglich durch das mündliche Erzeugen von Erwartungen. Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich lediglich in der Einschätzung der Kinder, ob die Creme geholfen hat, nicht aber in der subjektiven Schmerzeinschätzung während der Blutentnahme oder in dem von einem objektiven Beobachter eingeschätzten Schmerzausdruck der Kinder. Eine mögliche Erklärung sind Bodeneffekte, da die Blutentnahme insgesamt als wenig schmerzhaft eingeschätzt wurde. Alterseffekte im Hinblick auf den Placeboeffekts wurden ebenfalls untersucht, bestätigten sich hier aber nicht.

Über diese erste experimentelle Studie hinaus gibt es zwei aktuellere experimentelle Studien, in denen der Placeboeffekt mit dem Paradigma der Placebohypoalgesie bei thermischen Reizen bei Kindern untersucht wurde. In der Studie von Krummenacher und Kollegen wurde untersucht, ob sich bei sechs- bis neunjährigen Kindern durch positive Erwartungen eine Placebohypoalgesie hervorrufen lässt [73]. Hierbei wurde die Hitzeschmerzschwelle und die Hitzeschmerztoleranz der Kinder vor und nach dem Auftragen einer blau gefärbten Lotion (eigentlich eine Lotion zum Desinfizieren der Hände) erfasst und den Kindern mithilfe einer Geschichte (Ein Löwe in der Wüste, der seine Pfoten vor der Hitze schützt) erklärt, dass die Lotion sie vor der Hitze schützt. Die Schmerzschwellen und die Schmerztoleranzen erhöhten sich nach dem Auftragen der Lotion und es gelang somit eine Placebohypoalgesie bei den Kindern hervorzurufen. Diese Placebohypoalgesie war um das 3.6-fache (Schmerzschwelle) bzw. 5.6-fache (Schmerztoleranz) erhöht im Vergleich zu einer Stichprobe von Erwachsenen, die in einer separaten früheren Studie untersucht wurde. Hieraus schlossen die Autoren auf eine erhöhte Ansprechbarkeit von Kindern auf eine Placeboinduktion. Die zweite aktuelle Studie von Wrobel und Kollegen [137] untersuchte die Placebohypoalgesie bei Kinder zwischen zehn und fünfzehn Jahren sowie bei Erwachsenen und konnte die erhöhte Placeboreaktion von Kindern nicht replizieren. Zur Induktion der Placebohypoalgesie wählten sie eine kombinierte Methode (Erwartung & Konditionierung) und trugen den Studienteilnehmern ebenfalls eine vermeintlich schmerzlindernde Creme auf. Es konnte zwar sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen eine Placebohypoalgesie erzeugt werden, aber das Ausmaß der Placebohypoalgesie unterschied sich nicht zwischen den Altersgruppen.

Da sich sowohl die Induktionsmethoden als auch die untersuchten Altersbereiche zwischen den Studien unterschieden, ist schwer einzuschätzen, ob es sich tatsächlich um widersprüchliche Forschungsergebnisse handelt oder ob die unterschiedlichen Ergebnisse auf die methodischen Unterschiede und/oder die Unterschiede im Alter der untersuchten Kinder zurückzuführen sind. Die Frage, ob sich die Ausprägung der Placebohypoalgesie von Kindern und Erwachsenen unterscheidet, und ob es innerhalb der Kinder Unterschiede in der Placeboreaktion in Abhängigkeit des Alters der Kinder gibt, bleibt somit weiter offen. Hinweise auf mögliche Altersunterschiede in der Placebohypoalgesie lassen sich auch aus anderen Forschungsbereichen ableiten. So zeigte sich zum Beispiel, wie schon erwähnt, in der Suggestibilitätsforschung, dass Kinder stärker auf Suggestionen reagieren als Erwachsene [24], was zu einer stärkeren erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie führen könnte [98]. Ebenfalls zeigten sich Altersunterschiede in der Konditionierbarkeit von Kindern, was sich auf die konditionierte Placebohypoalgesie auswirken könnte. Die Ergebnisse hierzu stammen aus Studien zur Furchtkonditionierung und sind teilweise inkonsistent [118,119]. Insgesamt scheint sich aber eine bessere Konditionierbarkeit bei älteren Kindern abzuzeichnen [20,53,55,75], wobei dies vor allem bis zur Pubertät gilt, da während der Pubertät wieder eine geringere Konditionierbarkeit beschrieben wird [75,100]. Möglicherweise ist die Lernfähigkeit von Pubertierenden aufgrund der umfassenden Umstrukturierungen im Gehirn während der Pubertät herabgesetzt [66]. Die neuronalen Veränderungen während der Pubertät könnten auch über die Konditionierbarkeit hinaus einen Einfluss auf die Placebohypoalgesie haben, wenn sie zum Beispiel das Ausbilden von Erwartungen in frontalen Arealen verändern [73].

Es bedarf daher weiterer Studien, die zum einen Alterseffekte in der Placebohypoalgesie und zum anderen den Einfluss der zugrundeliegenden Mechanismen systematisch untersuchen.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, diese Forschungslücke zu schließen, indem Versuchspersonen zwischen sechs und achtzehn Jahren sowie Erwachsene mit demselben Paradigma untersucht werden. Um den Einfluss der Induktionsmechanismen auf den Alterseffekt zu eruieren, wird die Placebohypoalgesie in einem Teil der Studie nur durch das Erzeugen von positiven Erwartungen mithilfe von verbalen Instruktionen und im anderen Teil einzig durch klassische Konditionierung erzeugt.

2.3 Der Einfluss des Behandlers auf den Placeboeffekt

Der Behandler und die Interaktion zwischen Behandler und Patient sind wichtige Wirkfaktoren jeder Behandlung [7,8,42]. Sie bilden mit anderen Faktoren, wie z.B. der Behandlungsumgebung (Aussehen der Räume, des Arztes, der Instrumente), persönlichen Vorerfahrungen und Eigenschaften von Behandler und Patient, Mitpatienten sowie Farbe, Form, Geruch und Geschmack einer Medikation/Behandlung den psychosozialen Kontext einer Behandlung. Einige Forscher postulieren, dass der Placeboeffekt den Einfluss genau dieses Behandlungskontextes widerspiegelt [8,15,71]. Eine experimentelle Studie, die explizit den Einfluss des Behandlers auf den Placeboeffekt bei Patienten mit Reizdarmsyndrom untersucht hat, konnte zeigen, dass eine empathische und warme Interaktion des Behandlers den Placeboeffekt verstärken kann [68]. Dies ist ein wichtiger Hinweis für die Bedeutung des Behandlers bei der Induktion eines Placeboeffekts. Weitere Hinweise für den Einfluss des Behandlers stammen aus Studien, die mit dem sogenannten „open-hidden“ Paradigma arbeiten, bei dem eine Medikation entweder von einem Behandler mit Ankündigung oder ohne das Wissen des Patienten über eine Infusion verabreicht wird. Diese ergaben, dass auch ein wirksames Medikament deutlich weniger Effekt hat, wenn es ohne einen Behandler verabreicht wird [12,36], was die zentrale Funktion des Behandlers für eine Behandlung untermauert. Studien, die sich damit befassen haben, welche Merkmale einen Behandler ausmachen, konnten zeigen, dass der Behandler besonders vertrauenswürdig und kompetent wirkt, wenn er einen weißen Kittel trägt [67,109,123], und dass eine empathische Verhalten des Behandlers den Behandlungserfolg verstärkt [40].

Benedetti stellt in einem Artikel zu „Placebo und der neuen Physiologie des Arzt-Patienten Beziehung“ [8] dar, dass der Behandler ein wesentlicher Faktor bei der Erzeugung eines Placeboeffekts ist, indem er den idealen Ablauf eines Arzt-Patienten Kontaktes beschreibt [8]: Ein Patient fühlt sich krank und geht zum Arzt. Er vertraut dem Arzt und ist voller Hoffnung auf Symptomlinderung durch den Arztbesuch. Der Behandler empfindet Empathie und Mitgefühl für den Patienten, was dazu führt, dass er dem Patienten eine passende Behandlung zukommen lässt. Die Behandlung und das hiermit verbundene therapeutische Ritual lösen dann durch die Erwartungen und Vorerfahrungen des Patienten Placebomechanismen beim Patienten aus. Der

Behandler ist somit durch sein Vorgehen ein wesentlicher Faktor bei der Erzeugung eines Placeboeffekts [8].

Neben dem Behandler spielen bei der Behandlung von Kindern aber auch die Eltern eine wichtige Rolle, da sie üblicherweise ihre Kinder zu den Behandlungen begleiten und eine vertrauensvolle Bezugsperson für ihre Kinder darstellen [125]. Studien aus dem Bereich der Schmerzforschung zeigen, dass das Verhalten der Eltern Einfluss auf das Schmerzerleben ihrer Kinder haben kann [26,57,61,93,129]. So berichten z.B. Töchter von Müttern, die in einem Experiment angewiesen wurden schmerzverstärkendes Verhalten wie deutliches Mitleid mit ihren Töchtern zu zeigen, von mehr Schmerzen bei einem Eiswasserschmerztest [26] und Kinder, die von ihren Müttern abgelenkt wurden, weinten weniger bei einer Impfung [57]. Ob die Anwesenheit von Eltern während einer Behandlung schmerzverstärkend oder -lindernd ist, hängt also stark vom konkreten Verhalten der Eltern ab. Es lässt sich daher nicht pauschal sagen, ob eine Anwesenheit der Eltern bei einer Behandlung hilfreich ist oder nicht, was zu den widersprüchlichen Ergebnissen in diesem Forschungsbereich passt [106]. Eltern haben aber nicht nur durch ihrer Anwesenheit und ihr Interaktionsverhalten mit den Kindern Einfluss auf deren Schmerzwahrnehmung sondern dienen ihren Kindern auch als Modell für den Umgang mit Schmerzen. Godman und McGrath [59] untersuchten zum Beispiel Kinder, die ihre Mütter beim Eiswasserschmerztest beobachtet haben, und fanden, dass die Kinder, deren Mütter ein verstärktes Schmerzerleben zeigten, selbst höhere Schmerzen bei der Schmerztestung angaben und ihre Hand schneller aus dem kalten Wasser zogen [59]. Hinweise fürs Modelllernen gibt es auch im Rahmen der Placebohypoaalgesie [33]. So konnte bei erwachsenen Teilnehmern ein Placeboeffekt erzeugt werden, wenn sie vorher eine andere Person beobachtet hatten, die auf eine Placebobehandlung positiv reagierte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bisher keine Studien gibt, die explizit den Einfluss des Behandlers auf die Placebohypoaalgesie untersucht haben. Ebenso wenig wurde bei Kindern der Unterschied zwischen dem Einfluss eines Arztes und den Eltern untersucht. Da diese Fragen eine hohe praktische Relevanz haben und die bisherigen Befunde aus der Schmerzforschung Hinweise darauf liefern, dass eine Schmerzlinderung (in diesem Fall induziert durch eine Placebobehandlung) durch den Behandler oder die Eltern (aus praktischen Gründen in den

meisten Fällen die Mutter) verstärkt werden kann, ist die Untersuchung dieser Fragestellung vielversprechend.

2.4 Peripherphysiologische Korrelate der Placebohypoalgesie

Aufgrund der Tatsache, dass es Populationen gibt (z.B. Säuglinge, Kleinkinder, demenzkranke Patienten), bei denen die Schmerzintensität nur schwierig anhand des Selbstberichts erfasst werden kann, wird nach alternativen Möglichkeiten der Schmerzerfassung gesucht. Peripherphysiologische Maße wie Herzrate und Hautleitfähigkeit werden hierbei diskutiert und haben sich in einigen experimentellen und klinischen Studien als vielversprechend bewiesen, da sie mit der berichteten Schmerzintensität im Zusammenhang stehen [27,34,41,64,65,82,91,124]. Im Rahmen der Placeboforschung konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Placebohypoalgesie nicht nur mit einer Veränderung der subjektiven Schmerzeinschätzung einhergeht, sondern es konnten auch peripherphysiologische Veränderungen in der Herzrate nachgewiesen werden [33,107]. Die differenzierte Untersuchung von peripherphysiologischen Korrelaten könnte weiteren Aufschluß über das komplexe Zusammenspiel von psychischen und physiologischen Prozessen bei der Placebohypoalgesie geben und scheint daher vielversprechend.

Neben der Herzrate wurden aber bisher keine peripherphysiologischen Maße explizit bei der Placebohypoalgesie untersucht und auch zur Veränderung der Herzrate sind nur zwei Studien bekannt [33,107]. Die eine Studie stammt von Pollo und Kollegen [107] und ergab einen geringeren Anstieg der Herzrate in der Placebobedingung. Diese Reduktion der Herzrate basierte, wie die Autoren aufgrund einer Frequenzanalyse vermuteten, auf einer Reduktion der sympathischen Aktivität. Eine Veränderung der Herzrate bei der Placebohypoalgesie konnte auch in der zweiten Studie von Colloca und Kollegen repliziert werden [33]. Allerdings zeigte sich in dieser Studie eine Erhöhung der Herzrate in der Placebobedingung. Die bisherigen Ergebnisse zur Herzratenveränderung bei der Placebohypoalgesie sind daher nicht konsistent. Trotz allem belegen sie, dass die Placebohypoalgesie nicht nur ein Effekt der subjektiven Schmerzwahrnehmung ist, sondern auch zu Veränderungen im kardiovaskulären System führt [107]. Da eine Schmerzerfahrung zu einem Anstieg der Herzrate führt [34,65,82,91], passen vor

allen die Befunde von Pollo und Kollegen gut dazu, dass bei der Placebohypoalgesie die Schmerzwahrnehmung und alle damit einhergehenden Prozesse reduziert werden.

Zur Hautleitfähigkeit, die als zweites peripherphysiologisches Korrelat zur Schmerzeinschätzung diskutiert wird [27,41,64,82,122,124], sind bisher keine Studien bekannt, die die Veränderung der Hautleitfähigkeit spezifisch bei der Placebohypoalgesie untersuchen. Legt man aber die Erkenntnisse, dass bei einer Schmerzerfahrung die Hautleitfähigkeit erhöht ist [27,41,64,82,122,124] zugrunde, so kann man vermuten, dass sich die Placebohypoalgesie durch eine geringere Erhöhung oder sogar eine Verringerung der Hautleitfähigkeit im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auszeichnet.

Da der Einbezug von objektiv messbaren physiologischen Maßen wie der Herzrate oder der Hautleitfähigkeit in die Untersuchung der Placebohypoalgesie vielversprechend erscheint und objektive Maße besonders bei Patientengruppen, die sich (noch) nicht differenziert ausdrücken können, von Bedeutung sind, wird in der vorliegenden Studie die Placebohypoalgesie sowohl anhand subjektiver Einschätzungen als auch mithilfe von Veränderungen der Herzrate und Hautleitfähigkeit erfasst.

3. Bearbeitete Fragestellung im Rahmen des Dissertationsprojektes

Das Hauptziel dieses Dissertationsprojektes war es, Alterseffekte der Placeboreaktion (am Beispiel der Placebohypnoalgesie) zu eruieren und hierfür Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit demselben Paradigma zu untersuchen. Als zweites Ziel sollte der jeweilige Einfluss der beiden wichtigsten Mechanismen – Erwartung und Konditionierung – auf die Placebohypnoalgesie bei Kindern und Jugendlichen sowie mögliche Interaktionen zwischen dem Alter und diesen Mechanismen eruiert werden. Um dies umzusetzen, wurde die Placebohypnoalgesie in der ersten Teilstudie nur durch das Erzeugen von positiven Wirksamkeitserwartungen induziert. Da beim Erzeugen von Erwartungen der Behandlungskontext von besonderer Bedeutung ist, wurde in dieser Teilstudie auch der Einfluss des Behandlers untersucht. Die Placeboinduktion erfolgte entweder durch einen vermeintlichen Arzt in weißem Kittel oder durch die Mutter des Teilnehmers (nur bei den Kindern). Die Fokussierung auf den Einfluss des Behandlers war ein weiteres Teilziel.

In der zweiten Teilstudie wurden Alterseffekte bei der konditionierten Placebohypnoalgesie untersucht. Hierfür wurde ein Paradigma entwickelt, bei dem möglichst keine expliziten Erwartungen bei den Teilnehmern erzeugt werden, sondern die Placebohypnoalgesie nur durch vorherige Lernerfahrungen erzeugt wird.

Ein drittes Ziel des Dissertationsprojektes war es, die Placebohypnoalgesie nicht nur anhand von subjektiven Schmerzeinschätzungen zu untersuchen, sondern auch objektivere physiologische Veränderungen einzubeziehen, um die verschiedenen Ebenen der Schmerzlinderung zu erfassen. In beiden Teilstudien wurden daher neben den subjektiven Schmerzeinschätzungen auch die Herzrate und die Hautleitfähigkeit erfasst.

4. Studie 1: Placebo effect in children and adolescents: the younger the larger?³

4.1 Abstract

Although parents often make the experience that colored band aid or rituals such as “kissing the pain away” are surprisingly efficient in relieving pain in children, experimental studies about the placebo effect in children are still rare. In particular, the effect of age remains unclear since the few existing studies show conflicting results possibly because children of different ages were investigated. For a systematic examination of age effects it is, therefore, necessary to include children of a wide range of ages. In this study placebo hypoalgesia was induced by positive expectations in children between six and eighteen years. Additionally, age effects the impact of the person inducing the placebo hypoalgesia (mother or assumed physician) was examined. Results showed a successful induction of placebo hypoalgesia via verbal information across all age groups. The placebo effect was stronger for younger children, especially, when the mother informed the child. Interestingly, placebo hypoalgesia was not only shown by subjective ratings of pain but also by physiological measures such as lower heart rate acceleration and lower skin conductance level. To conclude, our findings suggest a pronounced placebo hypoalgesia in younger children. Based on these results the application of appropriate verbal information and the inclusion of parents in medical treatment, particularly of younger children, could support the success of clinical treatments.

4.2 Introduction

While the body of literature on the placebo effect is growing generally, still only very little is known about it with regards to children and adolescents [120,135]. In addition to a review on children and adult responder rates in placebo controlled clinical trials [135] there are only three experimental studies available [58,73,137]. While all evidence supports a placebo hypoalgesia in children, it differs, however, with regard to age effects. Whereas one study showed a stronger

³ Zur Einreichung in *Pain* vorbereitet im Herbst 2016

expectancy induced placebo effect in 6 to 9 years old children when compared to adults [72,73], the other study found no differences between ten and fifteen years old children and adults regarding their placebo reactions [137]. Due to these inconsistent results and methodological differences between these two studies (different age ranges of participants, different methods to induce placebo hypoalgesia, differences regarding data analysis).

Taken together, the limited evidence suggests that there is a placebo effect in children. However, it is unclear whether it is stronger than that of adults and whether it is evenly strong throughout the course of childhood. The strength of the placebo effect may decrease with increasing age due to developmental processes such as the reductions of suggestibility [8,24,73,94,120] or prefrontal maturation [23,56,72].

Even if children and adults differ in the amount of placebo response, the underlying mechanisms explaining its occurrence such as positive expectations, classical conditioning and observational learning [12,17,31,33,38] are assumed to work for children in a similar way as for adults [120,135]. In addition to age, there are other individual factors assumed to impact on the placebo effect, which have been studied primarily in adults: anxiety [38,95,96,101], fear of pain [85–87], mood or depression [3,38] and pain catastrophizing [83,130,130]. Particularly for children, also the person, who rises the placebo expectation may impact on the strength of the placebo reaction. In placebo-relevant real-life scenarios for children the person (from now on referred to as “informant”), who is offering treatment to the child, is usually either a physician or a parent. It is known about both groups that they can influence pain-relevant outcomes such as pain perception or child’s coping by their appearance and communication as well as general behavior [26,52,63,67,109,123,125]. With regard to parents, however, it is still uncertain whether their presence during medical procedures is pain relieving or pain aggravating [106]. Since the role of parents [2,30] as well as of physicians changes with age due to experiences and developmental processes, the impact an “informant” has on placebo reactions might also change during childhood.

To our knowledge no study so far has directly compared placebo hypoalgesia in children of different ages and adults. Therefore, the aim of the present study was to investigate (1) potential age differences in expectancy induced placebo hypoalgesia (children, adolescents, adults), (2) the possibility of a differential placebo effect in children caused by either a physician or a parent as

informant and (3) whether individual determinants, derived from the literature on the placebo effect in adults, also affect children's placebo reactions.

4.3 Method

4.3.1 Participants

Participants were 172 children (52.33 % female) between 6 and 17 years ($M = 11.62 \pm 3.21$ yr) and 32 adults (50% female) between the age of 19 and 29 years ($M = 21 \pm 2.06$ yr.). Data from additional 24 participants could not be analyzed because their pain thresholds exceeded the maximum temperature inducible by the heat pain device that was used (10 children, 6 adults) or because of problems within the experimental procedure (2 children, 4 adults). The children were divided into three age groups: 6-9 years old referred to as younger children, 10-13 years old referred to as older children and 14-17 years old referred to as older children (for further details see table 1).

Children were recruited by leaflets distributed in primary and secondary schools in Giessen. Adults were recruited via Mail amongst first semester students of the local university. A cover story was used to prevent assumptions about the true study advertising the study as a scientific comparison between two analgesic creams. Financial reimbursement was 10 Euro per hour for children and 8 Euros per hour for adults. Students could also receive credit points for participation.

Exclusion criteria for participation were (1) chronic diseases (incl. chronic pain), (2) developmental disorders, (3) current psychological problems, (4) insufficient knowledge of the German language, (5) skin disease on the forearms and (6) acute pain or analgesic medication on the day of the experiment. Eligibility of participants was examined in a telephone screening prior to the experiment.

Table 1 Differences between participants regarding age, gender and questionnaire data.

	6-9 years N = 55	10-13 years N = 61	14-17 years N = 58	Statistics
Age (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	7.96 ± 1.00	11.43 ± 1.19	15.43 ± 1.17	<i>F</i> (2) = 610.39, <i>p</i> < .01*
Gender (% female)	54.55	49.18	53.57	<i>Chi</i> ² (2) = .385, <i>p</i> = .83
Anxiety: KAT-II (<i>Sum</i> ± <i>SD</i>)	2.98 ± 3.77	3.25 ± 3.10	4.19 ± 2.74	<i>F</i> (2) = 2.17, <i>p</i> = .12
Depression: DTK (<i>Sum</i> ± <i>SD</i>)				
Scale: Dysphoric mood	4.35 ± 4.88	3.52 ± 3.86	4.91 ± 4.07	<i>F</i> (2) = 1.53, <i>p</i> = .22
Scale: Agitation	3.33 ± 2.96	4.40 ± 3.17	4.57 ± 2.88	<i>F</i> (2) = 2.72, <i>p</i> = .07
Scale: Fatigue	4.13 ± 2.98	3.72 ± 2.89	4.91 ± 2.83	<i>F</i> (2) = 2.84, <i>p</i> = .06
Fear of Pain: FPQ-K (<i>Sum</i> ± <i>SD</i>)				
Scale: Mild Pain	9.48 ± 3.82	7.05 ± 2.65	7.89 ± 2.94	<i>F</i> (2) = 8.48, <i>p</i> < .01*
Scale: Severe Pain	40.06 ± 12.84	36.64 ± 10.85	37.39 ± 10.17	<i>F</i> (2) = 1.39, <i>p</i> = .25
Scale: Medical Pain	11.65 ± 4.93	9.72 ± 4.79	9.59 ± 5.05	<i>F</i> (2) = 3.00, <i>p</i> = .05 [†]
Scale: Total	61.19 ± 19.63	53.41 ± 15.72	54.88 ± 14.81	<i>F</i> (2) = 3.33, <i>p</i> = .04*
Catastrophizing: PRCQ-K (<i>M</i> ± <i>SD</i>)				
Scale: Catastrophizing	1.59 ± .73	1.73 ± .65	1.95 ± .66	<i>F</i> (2) = 3.92, <i>p</i> = .02*

4.3.2 Experimental Design

The aim of this experiment was to investigate the impact of one mechanism (expectation) and several determinants (age, informant, anxiety, depression, fear of pain, catastrophizing) on the placebo effect. The study was approved by the local ethic committee of the department for psychology and sports science of the Justus-Liebig-University Giessen. All participants and their parents gave informed consent for participation and were debriefed in detail after the experiment.

Placebo induction. The expectancy-based placebo effect was induced by verbal suggestions and instructions given by informants⁴. The cover story used for all participants implied that their task was to compare two “analgesic” creams (NODOLOR and ELANICIN). The comparison was not a direct comparison (NODOLOR vs. ELANICIN) but both creams were compared successively to a control cream, which was introduced as a “non-analgesic moisturizer”⁵. In fact, all three creams were SUPER-VISC High Viscosity Electrolyte-Gel (EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) refilled in three different tubes.

Age. To determine age effects the placebo effect in children was compared to the placebo effect in adults using the same paradigm. Furthermore, the development of placebo reactions during the whole course of childhood was investigated. Therefore, children were divided into three groups: younger children (6-9 years old), older children (10-13 years old) and adolescents (14-17 years old). Adults had to be at least 18 years old.

Informant. The creams (NODOLOR and the moisturizer) were introduced and applied either by the children’s mothers or by one of 4 female confederates of the experimenter, who wore a white coat and was introduced to participants as a physician. Participating children were randomly assigned to one of these two conditions (“mother” or “physician”). Due to practical reasons, however, the informant was chosen to be “physician”, if the mother could not attend the experiment ($N = 26$). Both groups of informants applied the creams according to standardized instructions.

The cream NODOLOR was applied on one forearm and the moisturizer on the other. It was randomly balanced on which arm (left or right) the cream NODOLOR was applied and on which arm the application started. Further, informants told participants in a standardized way that NODOLOR is a highly effective analgesic cream and that the moisturizer has no analgesic effect

⁴ There was a second part in experimental paradigm in which the placebo effect was induced via classical conditioning the results of which, however, are not of interest to the present paper. The order of both parts was balanced and statistical analyses revealed no sequence effect for the placebo effect (whole sample: $t(202) = .45$, $p = .66$; children: $t(170) = .11$, $p = .91$; adults: $t(30) = .12$, $p = .27$).

⁵ In the part of the experiment in which expectancy-based placebo effect was investigated (reported in this article) all participants compared NODOLOR to the control cream. The second cream named ELANICIN was used in the second part in which placebo effect was induced via classical conditioning to avoid transfer effects of prior experience.

and is only applied to keep both arms comparable moist. Moreover, informants suggested how participants might feel the effectiveness of NODOLOR (“Perhaps you feel already that your arm is getting numb or cold. Sometimes it starts to prickle or other participants feel the effect not until the heat pain is applied. In any case the pain will hurt less on this arm with the NODOLOR cream!”). For adult participants the application was always conducted by the “physician”.

Pain stimuli. Painful phasic heat stimuli were applied with a 3*3 cm Peltier element-based advanced thermal stimulator (ATS) thermode (PATHWAY Pain & Sensory Evaluation System V 3.5 ATS/CHEPS Combi-System, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) on both forearms. The temperature of the stimuli was individually adjusted at 1.5°C above the individual heat pain threshold (IHPT) and lasted for 0.7 seconds. Heat pain thresholds were determined by the method of limits (baseline temperature 32°C, acceleration rate: 1° C/s, deceleration rate: 8° C/s). Eight heat pain thresholds were measured on each arm and IHPT was calculated as the mean of the last 5 threshold on both arms. In addition the computed experimental temperature (IHPT + 1.5°C) had to be rated as at least “medium painful”, defined as a minimum of 30% on a Visual Analog Scale. To reach the experimental temperature the thermode was heated with 8°C/s and returned with the same rate to baseline temperature (32°C). Mean experimental temperature was 44.0 ± 3.5 °C for the children and 47.5 ± 2.8 °C for the adults. For safety and ethical reasons a maximal temperature was defined, which could not be exceeded (Max. (children) = 49°C, Max. (adults)= 51°C).

Subjective ratings. Participants rated their pain experience after each painful stimulus on a 101 point VAS ranging from 0 “no pain” to 100 “worst pain imaginable. A Visual Analog Scale was chosen, because it is validated for children as young as six years [131]. Rating time ended self-paced after a maximum of 30 seconds and the rating was practiced with all participants before the experiment started.

Trial structure. Before cream application three painful heat stimuli (“Baseline-Trials”) were administered consecutively on both forearms. After cream application additional six trials were conducted on each arm (“Test-Trials”) (Fig.1). Experimental control was realized with Presentation® 16.3 (Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, Canada). For a detailed trial sequence see figure 2.

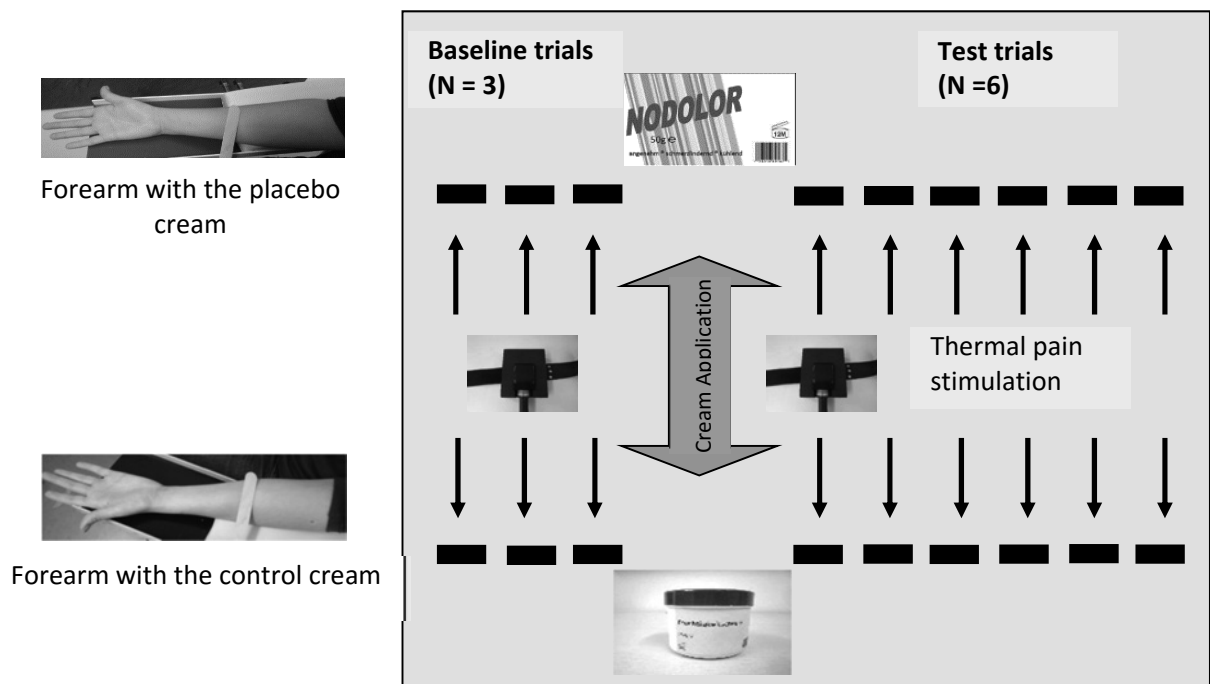


Figure 1. Experimental design.

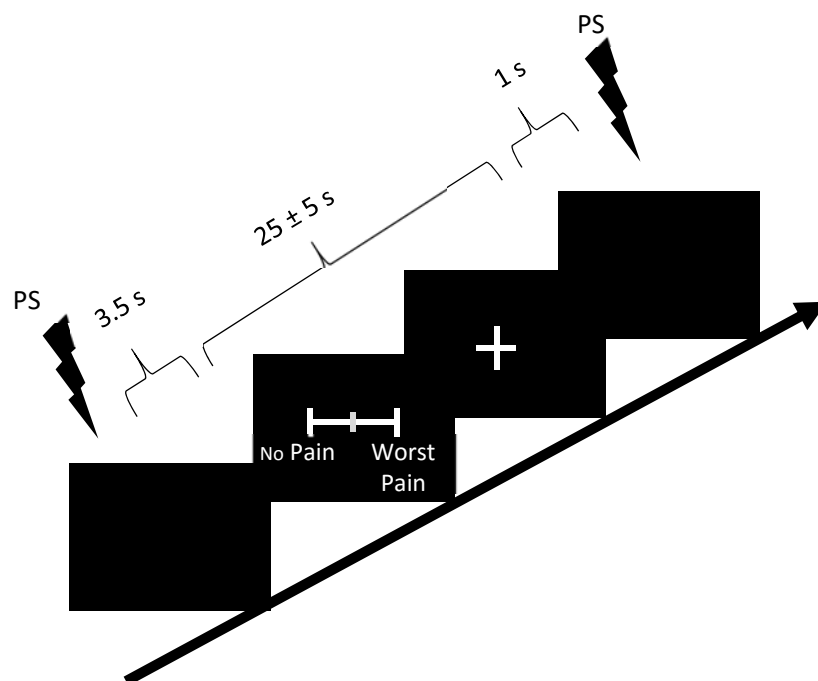


Figure 2. Trial sequence between two painful stimuli (PS).

4.4.3 Psychophysiological measures

Electrocardiogram (ECG). ECG was continuously recorded with two prejelled Ag/AgCl disc surface electrodes ($\varnothing$ 10mm; Megro, Wesel, Germany). After cleaning the recording sites with alcohol the electrodes were placed on the right clavicle and the lowest rib on the left. The grounding electrode was placed on the left clavicle. Due to technical problems the recording was done either with the BrainVision Analyzer 2 Software (sample rate: 1000 Hz; Brain Products, Munich, Germany) or with the Portable Biosignal Recorder VARIOPORT-B and VARIOGRAPH Version Software 4.79 (sample rate: 1024 Hz; BECKER MEDITEC, Karlsruhe, Germany).

R-Peaks were offline detected with a customized MATLAB® program (MathWorks®, Inc., Natick, USA). R-Peak detection was manually checked and data was excluded, when R-Peaks could not be identified due to artefacts. Mean interbeat intervals (IBI) were calculated for time intervals of 500 ms starting 2 seconds before stimulus onset and ending 8 seconds after stimulus onset. Three parameters were calculated: (1) baseline (IBI-BL) (defined as mean IBI during second two before stimulus onset), (2) maximum heart rate deceleration (IBI-Dec) (defined as difference between IBI-BL and the maximum IBI between 1.5 and 4.5 seconds after stimulus onset), (3) maximum heart rate acceleration (IBI-Acc) (defined as difference between IBI-BL and the minimum IBI between 4 and 7 seconds after stimulus onset. The time windows for IBI-Dec and IBI-Acc were determined by visual inspection of the grand average of the overall IBI changes.

Electrodermal activity (EDA). Electrodermal activity was also measured either with the BrainVision Analyzer 2 Software (sample rate: 1000 Hz; Brain Products, Munich, Germany) or with the Portable Biosignal Recorder VARIOPORT-B and VARIOGRAPH Version Software 4.79. For recording two 10 mm Ag/AgCl disc surface electrodes (European Headquarters, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Germany) filled with TD-246 Isotonic Electrolyte Paste (EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) were fixed at the thenar and hypothenar of the left hand which had been cleaned with water before. Data was 1 Hz low pass filtered and screened for artefacts. Two parameters were calculated: (1) baseline (EDA-BL) (defined as mean skin conductance level during second two before stimulus onset) and (2) skin conductance response (SCR) (defined as difference between EDA-BL and the maximal amplitude

during 1 and 6 seconds after stimulus onset). The SCR was range corrected following the procedure of Lykken [88].

4.3.4 Questionnaires

In order to identify determinants of the placebo effect in children, children completed the following questionnaires. Since determinants of the placebo effect in adults are not focused on in the present study, questionnaire data for adults will not be reported.

Anxiety

Kinder-Angst-Test-II (KAT-II). Trait anxiety was measured with the KAT-II [126] which is a unidimensional self-assessment questionnaires consisting of 18 statements (+2 filling items) assessing the predisposition to respond to different situations with anxiety or concerns and the occurrence of anxiety symptoms. Statements can be answered dichotomously with “yes” or “no”. Examples for items are “I’m worrying, when I’m lying in bed in the evening” or “I am often afraid”. For further analysis a sum score is computed (range: 0-18). The KAT-II showed sufficient reliability (internal consistency: Cronbach’s $\alpha = .81$; retest-reliability: $r_{tt} = .80$) [126].

Depression

Depressionstest für Kinder (DTK). For the assessment of depression the German DTK [112], a self-assessment questionnaire, was used. The 55 dichotomous items (answer options: “yes” or “no”) asking for depressive symptoms (e.g. “Are you crying often?” or “Are you often tired?”) and are divided into three subscales: (1) dysphoria/self-esteem (25 items), (2) agitated behavior (16 items), and (3) fatigue/autonomous reaction (14 items). Sum scores are computed for each of the subscales. The authors evaluated the reliability (internal consistency: Cronbach’s $\alpha = .75 - .89$; retest-reliability (test interval 1-8 weeks): $r_{tt} = .70 - .89$) as satisfactory [112].

Fear of Pain

Fear of Pain Questionnaire for children (FPQ-C). To assess fear of pain in children the Fear of Pain Questionnaire from McNeil and Rainwater [89] was translated and adapted to children’s understanding. The Fear of Pain Questionnaire consists of 30 items divided into three subscales (Severe Pain, Minor Pain, Medical Pain) each containing 10 items. All items describe a painful situation (e.g. “Breaking your arm”), for which participants are asked to rate their amount of Fear

of Pain on a 5-point Likert scale from 1 ("Not at all") to 5 ("Extreme"). Sum scores are calculated for every subscale separately and over all items. Reliability of the FPQ is good (internal consistency: Cronbach's $\alpha = .87 - .92$; retest-reliability: $r_{tt} = .69 - .76$). The FPQ-C, which was evaluated in a former non-published study, contains only 21 items but showed the same factorial structure (Severe Pain [13 items], Minor Pain [4 items], Medical Pain [4 items]) as the original FPQ. The internal consistency of the FPQ-C was good as well with Cronbach's α lying between .76 and .92.

Catastrophizing

Pain-Related Cognitions Questionnaire for Children (PRCQ-C). The PRCQ-C assesses pain coping strategies in children [62]. There are three subscales, assessing "problem-solving" (4 items), "positive self-statements" (4 items), and "catastrophizing" (5 items). Children are asked to rate how frequently they use any of the listed items on a 5-point Likert scale from 1 ("Never") to 5 ("Very often"). Scores are calculated for each of the subscales. An example for an item measuring catastrophizing is "When I am in pain, I think that pain will never stop". The questionnaire revealed satisfactory reliability for all three subscales (catastrophizing: Cronbach's $\alpha = .78$, retest-reliability $r_{tt} = .86$; problem-solving: Cronbach's $\alpha = .75$, retest-reliability $r_{tt} = .73$ and positive self-statements: Cronbach's $\alpha = .72$, retest-reliability $r_{tt} = .60$) [62]. In the present study only the subscale "catastrophizing" was considered in statistical analyses.

All questionnaires were assessed after the experiment using a software for online surveys (UNIPARK by Questback GmbH, Oslo, Norway). If needed younger children were helped by one of the experimenters by reading the questions to the child.

4.3.5 Procedure

The experiment took place in a psychophysiological laboratory of the Justus-Liebig-University Giessen. After welcoming participants they were guided into the experimental room and familiarized with the heat pain device. Children, parents and adults gave informed consent for participation and were seated comfortably in an armchair. Next, the electrodes for the peripheral physiological recordings were applied and participants' parents were accompanied to the waiting

room, where the mother, if she served as informant, received standardized instructions about the cream application.

The experiment was run from an adjacent room and experimenters joined participants only for giving the standardized instructions or when they had to change the thermode from one forearm to the other. Communication with and monitoring of participants was realized via video camera and interphone.

After asking participants about current pain or medication, the experiment started with detection of the warmth threshold (baseline temperature: 32°C, acceleration rate: 1° C/s, deceleration rate: 8° C/s) 8 times on each arm in order to familiarize the participants with the method of limits.

Next the heat pain threshold was determined following the same procedure after which the experimental temperature could be defined (see 2.2). Subsequently, the VAS was explained to and practiced with participants. Then the Baseline-Trials started and the calculated experimental temperature was confirmed by VAS ratings. If the experimental temperature had to be adjusted, the Baseline-Trials were repeated. Next the informant entered the room and applied both creams. When she had left, the Test-Trials started.

After the experiment the electrodes were removed and the participants were accompanied to another computer for the online questionnaires. After having filled in the questionnaires participants were debriefed in detail and got their reimbursement. Participation in the experiment took about 3 hours.

4.3.6 Data Analysis

Pain intensity ratings.

Definition Placebo effect. Mean pain intensity ratings for the arm with the placebo cream (Pla) and the arm with the control cream (Con) were calculated for Baseline-Trials as well as for Test-Trials. Change-scores for both arms (CS_{Pla} , CS_{Con}) were defined as the difference between the mean pain intensity in the Baseline-Trials and the mean pain intensity ratings for the Test-Trials. A positive placebo effect occurred, when the intensity ratings on the arm with the placebo cream NODOLOR decreased more than the intensity ratings on the arm with the control cream

(moisturizer). This definition accounted for possible incidental baseline differences in pain intensity ratings.

Additionally, the difference between CS_{Pla} and CS_{Con} ($\Delta CS_{Pla/Con}$) was calculated and used as a measurement for the placebo effect. This variation was used to calculate correlations with the placebo effect or to reduce factors in the ANOVA for an easier interpretation.

Placebo effect in children. Change scores were used for a three factorial ($2 \times 2 \times 3$) repeated measures ANOVA with cream (“placebo” vs. “control”) as within factor and informant (“mother” vs. “physician”) and age (younger children, older children, adolescents) as between factors.

Possible occurring interactions will be clarified with one factorial comparisons (*t*-Test or one factorial ANOVA), while keeping the second (or second and third) factor constant. For a reasonable visualization results of all analysis were reduced to a maximum of two factors as well in figures.

Comparison of children and adults. A two factor ANOVA (2×4) for repeated measurements was conducted with the within factor cream (“placebo cream” vs. “control cream”) and the between factor age (younger children, older children, adolescents, adults). Only the participants, who got the creams from the “physician”, were included.

Correlations between the placebo effect in children and the questionnaires. Sums and means were calculated for each questionnaire. Pearson product-moment correlations were calculated for $\Delta CS_{Pla/Con}$ and questionnaire scores.

Psychophysiological measures.

Placebo effect in children. To examine whether the placebo effect in children can be detected also in peripheral psychophysiological measures, the five parameters defined earlier ([1] IBI-BL, [2] IBI-Dec, [3] IBI-Acc, [4] EDA-BL and [5] SCR)) served as dependent variables for the three factorial repeated measures ANOVA respectively (within factor: “cream”, between factors: “informant” and “age”). Less heart rate activity or lower skin conductance during stimulation on the arm with the placebo cream would emphasize the placebo effect.

Comparison of children and adults. For a comparison of children and adults again a two factor ANOVA (2×4) for repeated measurements with the within factor cream (“placebo cream” vs. “control cream”) and the between factor age (“6-9 yrs.”, “10-13 yrs.”, “14-17 yrs.”, “>18 yrs”) was

done. As dependent variable (1) IBI-BL, (2) IBI-Dec., (3) IBI-Acc., (4) EDA-BL and (5) SCR were used. Only participants who were applied the cream by a “physician” were included in analyses. The psychophysiological recordings of seven children and one adult could not be analyzed due to technical problems.

Two tailed tests with a significance level of $\alpha = .05$ were used for all analyses and partial η^2 (η_p^2) and d were calculated as effect sizes. Greenhouse-Geisser correction was used, if the assumption of sphericity was violated. As post-hoc tests t -tests for unpaired samples with Bonferroni correction were applied. All data was analysed with IBM SPSS Statistics 22 (IBM, Armonk, USA).

4.4 Results

Pain intensity ratings.

Placeboeffect in children. The three factorial repeated ANOVA revealed a significant main effect for the factor “cream” ($F(1, 166) = 27.59, p < .001, \eta_p^2 = .14$). Change scores on the arm with the placebo cream ($M = 14.59, SD = 18.40$) were higher than change scores on the arm with the moisturizer ($M = 5.15, SD = 18.13$) indicating the successful induction of a placebo effect (Fig. 3).

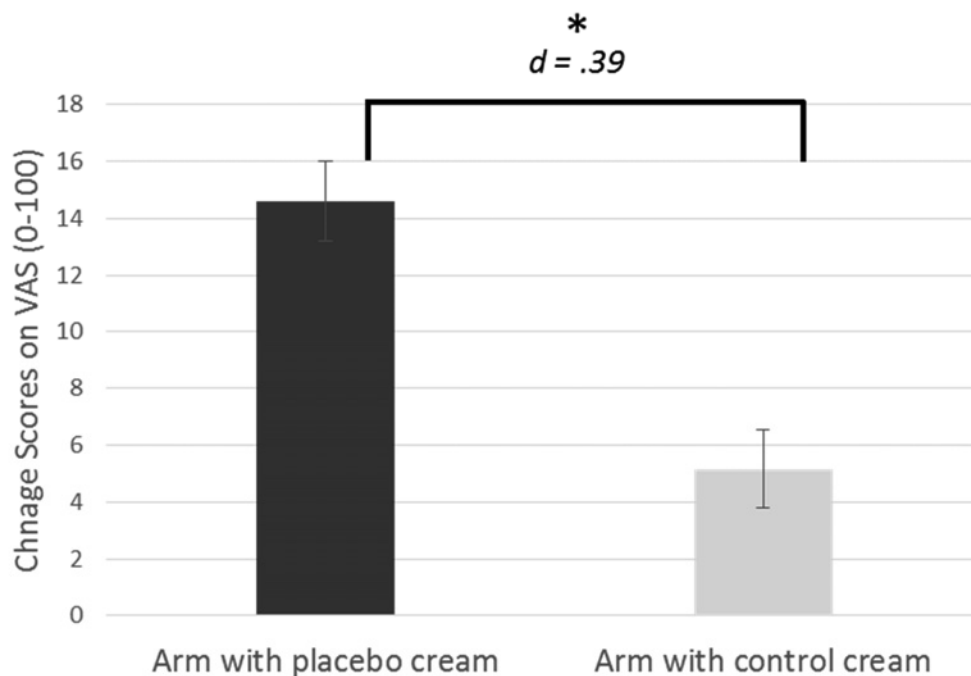


Figure 3. Significant difference in mean change scores for the placebo and control creams (* $p < .001$). Error bars represent standard errors.

Furthermore, there was a significant interaction between “cream” and “age” ($F(2, 166) = 5.32, p = 0.01, \eta_p^2 = .06$). Bonferroni adjusted post-hoc tests revealed that change scores of the placebo and the control cream differed only for the younger and older children ($t(54) = 4.22, p < .05, d = .57$; $t(60) = 3.17, p < .05, d = .41$) but not for adolescents ($t(55) = 1.07, p = .87, d = .14$) (Fig. 4). No further main effects or interactions were revealed in the three factorial ANOVA (Table 2).

Table 2 Main effects and interaction effects of the three factorial ANOVA with pain intensity ratings as dependent variable.

Main effects and interaction effects	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>Partial Eta</i> ²
Cream	27.59	1; 166	<.001*	.14
Age	2.10	2; 166	.13	.03
Informant	.08	1; 166	.78	.00
Cream * Age	5.32	2; 166	.01*	.06
Cream * Informant	.91	1; 166	.34	.01
Age * Informant	.13	2; 166	.88	.00
Cream * Age * Informant	1.70	2; 166	.17	.02

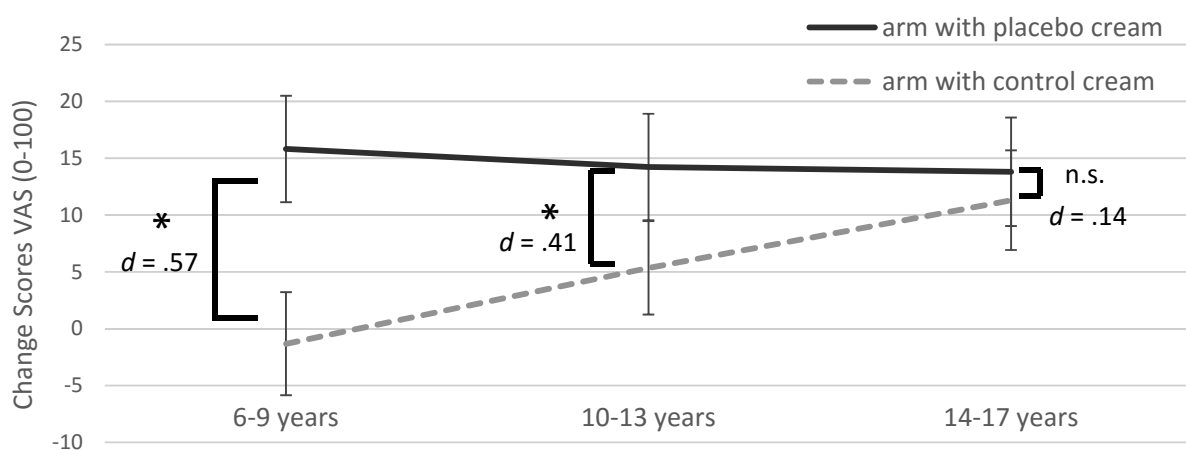


Figure 4. Change Scores for both creams and the three age groups showing a significant interaction between “cream” and “age”. Error bars indicate standard error.

Although there were no significant interactions with or main effects with regard to the informant, means hint to a higher placebo effect for younger children whose mother applied the cream. Furthermore, if the mother served as informant, the decline of the placebo effect with rising age seemed to be stronger. To check this assumption, two one factorial ANOVAs with $\Delta CS_{\text{Pla/Con}}$ as dependent variable and age as independent variable were conducted separately for each type of informant. For those children whose mothers were the informant the decline was significant ($F(2, 80) = 5.36, p < .01, \eta_p^2 = .12$). Bonferroni corrected post-hoc tests revealed a difference between age group younger children and adolescents ($p < .01$). For those children who were informed by a physician no significant differences were found in the change scores between the three age groups ($F(2, 86) = .69, p = .51, \eta_p^2 = .02$) (Fig.5.). However, no differences between mother and physician as informant were found between any age groups were found in Bonferroni corrected post-hoc t -tests.

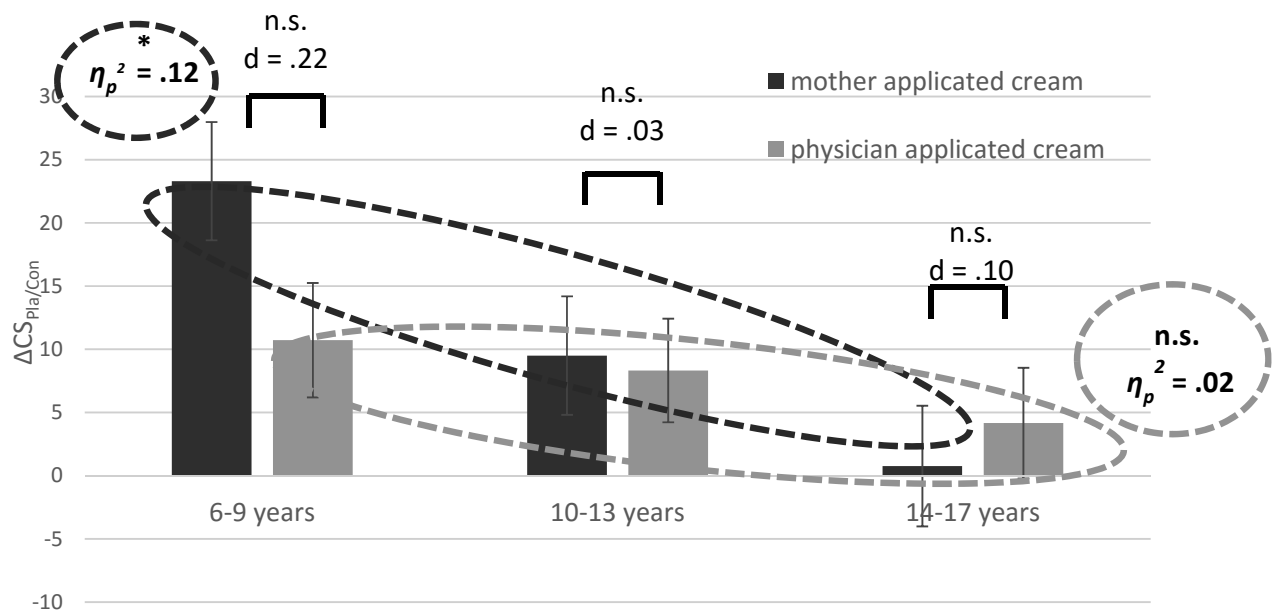


Figure 5. Placebo effect for children in dependence of the mother or the physician applying the cream.

Comparison children and adults. The two factorial (within factor: cream, between factor: age) repeated ANOVA revealed again a main effect for “cream” ($F(1, 1170) = 13.41, p < .001, \eta_p^2 = .10$). Yet, there was neither a main effect for “age” ($F(3, 117) = 1.81, p = .15, \eta_p^2 = .04$) nor an interaction between “cream” and “age” ($F(3, 117) = .78, p = .51, \eta_p^2 = .02$). Visual inspection of the data (Fig.6.) indicated that the result pattern of adults and adolescents were similar. Both demonstrated only small differences between the change scores ($\Delta CS_{\text{Pla/Con}}$ 14-17 yrs.: $M = 4.16, SD = 19.28$; $\Delta CS_{\text{Pla/Con}} >18$ yrs.: $M = 3.93, SD = 17.29$) on both arms in combination with high change scores on both arms. The younger children showed similarly high change scores only on the arm with the placebo cream. Again, results hint to a decrease of the placebo effect with increasing age. However, Bonferroni corrected post-hoc tests did not reveal differences between creams for any age group (younger children: $p = .16$; older children: $p = .06$; adolescents: $p = 1.02$; adults: $p = .83$).

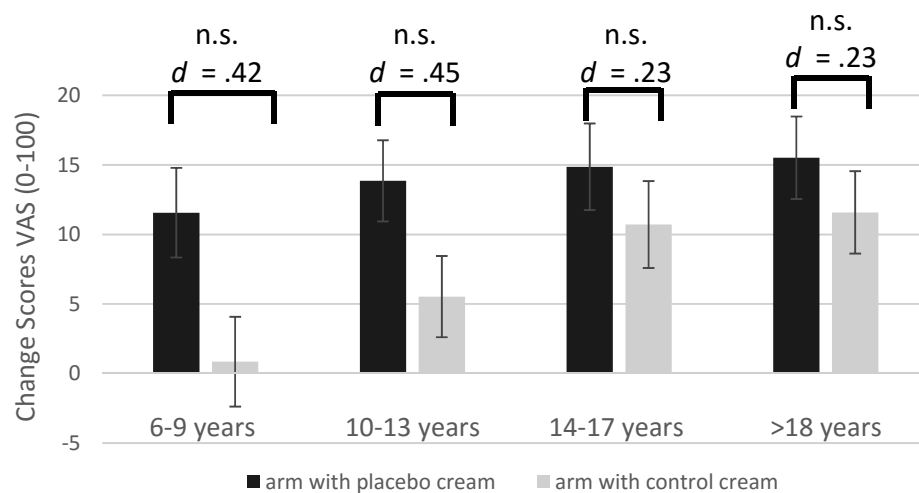


Figure 6. Change scores for children and adults on placebo and control arm, when the physician administered the cream. Error bars indicate standard error.

Correlations between the placebo effect in children and the questionnaires. Of all the questionnaires, only one subscale correlated significantly with the placebo effect. Children with higher scores for the DTK subscale “agitation” showed a smaller placebo effect ($r = -.16, p = .04$). The correlations coefficients of two other subscales tended towards significance. Children, who reported more fear of pain (subscale “mild pain” of FFQ-C), demonstrated higher placebo reactions ($r = .13, p = .09$). Last but not least catastrophizing showed a small correlation with the placebo effect but only for the subgroup of adolescents (14-17 years). Surprisingly, adolescents with higher scores for catastrophizing showed a stronger placebo effect ($r = .28, p = .08$).

Psychophysiological measures.

Placeboeffect in children. The three factorial repeated measures ANOVA revealed a significant main effect for “age” with *IBI-BL* as dependent variable ($F(1, 154) = 13.41, p < .001, \eta_p^2 = .10$). Post-hoc comparisons showed significant longer inter beat intervals for adolescents than for younger and older children ($ps < .05$). No significant effects were found for maximal deceleration (*IBI-Dec*) in the three factorial ANOVA. The three factorial repeated measures ANOVA revealed significant main effects for “cream” ($F(1, 154) = 5.68, p = .02, \eta_p^2 = .04$; see Fig. 7) and age ($F(1, 154) = 9.36, p < .001, \eta_p^2 = .11$; see Fig. 7) for maximal acceleration as dependent variable (*IBI-Acc*). The younger children showed significant more acceleration than the older children and adolescents ($ps < .05$).

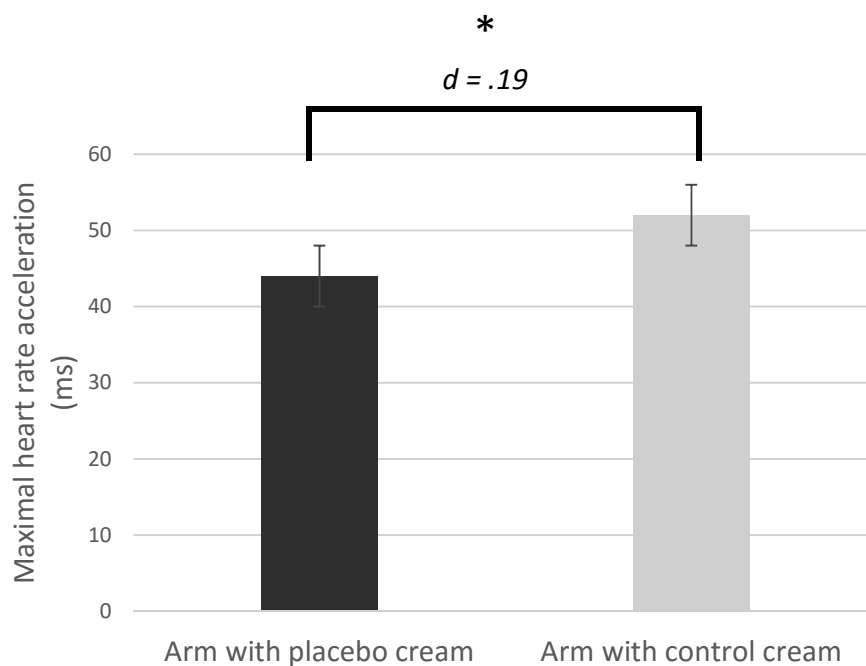


Figure 7. Mean heart rate acceleration on placebo and control arm. Error bars indicate standard error.

With regard to electrodermal activity significant main effects for “cream” ($F(1, 154) = 5.56, p = .02, \eta_p^2 = .04$; Fig.8) and “age” were found ($F(2, 154) = 9.80, p < .001, \eta_p^2 = .11$) for *EDA-BL*. Younger children showed a significant higher skin conductance level than older children and adolescents ($ps < .05$). A significant main effect for “age” was found for skin conductance reaction (*SCR*) ($F(2, 154) = 8.69, p < .001, \eta_p^2 = .10$). As for *EDA-BL* younger children showed higher reactions than the older children and adolescents ($ps < .05$).

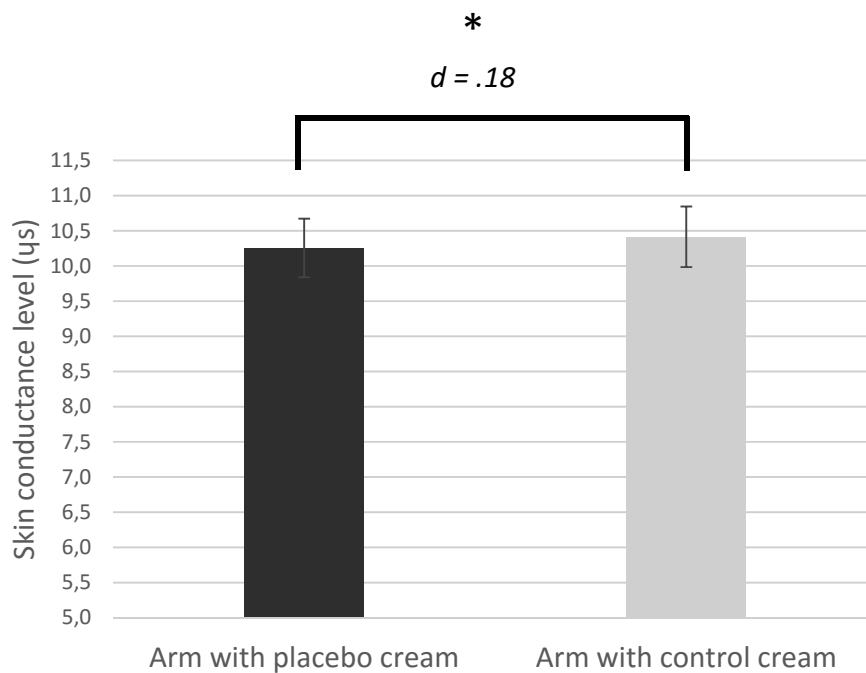


Figure 8. Skin conductance level on placebo and control arm. Error bars indicate standard error.

Comparison children and adults. The two factorial repeated measurements ANOVA revealed a significant main effect for “age” with *IBI-BL* as dependent variable ($F(3, 108) = 7.71, p < .001, \eta_p^2 = .18$). Interbeat intervals were longer for the adults than for the younger and older children. Further, adolescents had longer interbeat intervals than older children ($ps < .05$). No significant main effects or interactions were found for the maximal deceleration (*IBI-Dec*) as dependent variable. A significant main effect for “age” was found for maximal acceleration (*IBI Acc*) as dependent variable ($F(3, 108) = 10.08, p < .001, \eta_p^2 = .22$). Post-hoc tests showed higher accelerations for younger children than for all other groups ($ps < .01$).

Regarding the electrodermal activity, there were significant main effects for “age” for both dependent variables *EDA-BL* and *SCR* (*EDA-BL*: $F(2, 154) = 5.39, p < .05, \eta_p^2 = .13$; *SCR*: $F(2, 154) = 3.57, p = .02, \eta_p^2 = .09$). *EDA-BL* and *SCR* were significant higher for the younger children compared to adolescents and adults ($ps \leq .05$).

4.5 Discussion

First of all, our results show that it is possible to induce a placebo effect by verbal instructions and suggestions in children and adolescents between 6 and 17 years of age. This placebo effect was displayed in lower pain intensity ratings, less heart rate acceleration and a lower skin conductance level when pain stimulation was applied on the forearm with the placebo cream compared to the control arm.

Regarding pain intensity scores the placebo effect was strongest for the youngest participants (6-9 years) and decreased with age for the older children (10-13 years) and the adolescents (14-17 years). The adolescents still showed a difference in their pain ratings between the two creams, however, it did not reach statistical significance.

A study by Krummenacher and colleagues[73] found a strong placebo hypoalgesia for children between 6 and 9 years. When comparing their children data to one of their earlier studies with adults [72], they found a 3.6 (for pain threshold) and 5.6 (pain tolerance) times higher placebo effect in children. We find a 2.7 (only 6-9 year olds to whom the “physician” applied the cream) and 4.4 (all 6-9 years old) times higher placebo effect for the 6-9 year old children and the adults in our study, thereby confirming nicely the results of a higher placebo effect in younger children. The decrease in placebo hypoalgesia with age is related to the results of Wrobel and colleagues which showed no age effect when comparing ten to fifteen year olds with adults [137]. Our effect sizes suggest a higher placebo reaction when comparing ten to thirteen year olds with adults, however, these differences disappear when comparing adolescents (14-17 years old) to adults. Since the inconsistent findings reported in the literature with regard to age effects may be explained by the different age ranges included in the studies, one conclusion from the present study would be to divide children into smaller age groups in future studies investigating age effects.

The mean pain intensity ratings of the adolescents in the present study were similar to those of the adults, indicating a similar extent of placebo effect in both groups which is supported by the effect sizes ($d = .22$ for the adolescents and $d = .23$ for the adults). These effect sizes relate nicely to the results by Klinger and colleagues [70], who found an effect size of $d = 0.22$ for pain ratings in healthy adults who were primed by different instructions to expect different degrees of pain

relief. Taken together, the magnitude of the placebo effect in adults and adolescents from our study is similar to those found in the literature, although it did not reach statistical significance in our study. Missing statistical significance is probably due to the high variances in our study. However, high variances are common in the placebo literature [70,73], because there are various individual and contextual factors influencing the placebo effect. Furthermore, variances in studies with children are often higher because of heterogeneous development. Interestingly, of all individual factors investigated in our study only agitation as subscale of depression showed a small but significant negative relationship with the placebo effect in children. Remarkably, such a relationship between mood and placebo effect has not been found in the empirical evidence regarding adults yet [3,38].

In addition to covering age ranges from 6 to 17 ages our study was also the first one showing a placebo effect in children not only for subjective ratings but also for peripheral physiological changes. Lower heart rate acceleration after placebo induction were also found in a study by Pollo and colleagues [107] in which adults were investigated. Given that the experience of pain normally leads to an increase in heart rate [34,65,82,91] and skin conductance reactivity [27,41,64,82,111,122,124], the findings of a lower acceleration and lower skin conductance level display nicely the placebo hypoalgesia. The decrease in heart rate and skin conductance level with increasing age independent of placebo condition was expected, because peripheral physiological processes change with age.

Although age has been discussed as a promising factor explaining differences in placebo reactions before [120,135], explanations for its importance have been fairly general. From our experimental study we can derive several fairly specific explanations which mechanisms lead to a decrease in the placebo effect with increasing age.

Looking at the data it seems that the smaller placebo effect for adults and adolescents is due to high pain reductions on the arm with the control cream. This may be due to them having more experience with pain relieving creams and treatment procedures. Therefore, adults and adolescents could have positive effectiveness expectations, learned earlier, about the control cream leading to strong pain reduction on the control arm [32].

Another explanation for the pain reduction on the arm with the control cream could be that habituation was stronger in the adolescents and adults which would cause bottom effects.

Exploratory analysis showed differences in habituation between the age groups ($F(3, 117) = 9.88$; $p < .001$). Habituation was operationalized as decrease in pain intensity rating between the first and the sixth trial. The adolescents and adults showed stronger habituation than the younger children ($ps < .05$). Likewise, the older children habituated less than the adults ($p < .05$). Although strong habituation is surprising in such short trials, altered habituation processes could at least partly account for the smaller placebo effect in adolescents and adults [43].

A third explanation for the higher placebo effect in younger children than in adolescents and adults could be the higher suggestibility in younger children [24,73,94,120]. In this case, younger children would absorb the instructions and suggestions of the informant easier, thereby producing stronger positive expectations about the placebo cream which in turn would lead to bigger difference in change scores between both creams and, consequently, a stronger placebo effect. Additionally, changes in the prefrontal cortex during childhood development [23,56] could amplify the stronger placebo effect in the younger children. The relevance of the prefrontal cortex for placebo hypoalgesia and expectations could be demonstrated in several studies [8,12,72,73]. Lastly, the difference between the placebo effect in children and adolescents or adults could be associated with the influence of the context on the placebo effect [13,31,35,90,108]. Our experiment took place in the department of psychology and more than half of adult participants were psychology students. Hence, the experiment could have been more impressive for the children because they were not familiar with the building. Some participants were even surprised that the experiment did not take place in a hospital. Nevertheless, the plausibility of the physician only showed a trend towards lower plausibility as rated by the adults or adolescents ($F(3,98) = 2.41$, $p = .071$). Even for the adults the mean plausibility of the physician was 6.47 on a 0-10 NRS. One other very important part of the context in our study was the caregiver. Our results revealed that the strongest placebo effect was induced by the mother in the group of younger children. Furthermore, the decline of the placebo effect with age was particularly distinct, when the mother applied the cream. Possibly, the mother in the group of younger children induced a stronger placebo effect, because she knew her child well and found the best words to explain the efficacy of treatment. This kind of individualized information seems to produce higher positive expectations and accordingly a higher placebo effect. Furthermore, the contact to the mother

could reduce negative affect like being nervous or anxious, especially in younger children. Reduced negative effect was discussed as one mechanism for placebo hypoalgesia [51].

Whereas younger children may depend more on their parents regarding emotional regulation, older children and adolescents become more independent. They tend, for instance, to have more intensive relationships outside the family [2,30,60] and spend less time with their parents [74]. Furthermore, older children and adolescents may be more reluctant to overtake pieces of information given by their mother and rather rely on their own experiences.

There are some limitations associated with the present study. Possibly, setting up the study in a hospital setting would have been a more appropriate context for adults. However, adult participants like children perceived the physician to be convincing indicating that the lab situation was not perceived to be implausible. Another limitation was that the mother but not the physician was blinded to the study aims. However, no main effect was found for informant.

Altogether this study confirmed placebo hypoalgesia through verbal instructions in a broad age range during childhood and emphasized the significance of age as a determining factor for the placebo effect. Results recommend the use of verbal instructions and suggestions in order to establish positive expectancies in the treatment of children and adolescents. Furthermore, for younger children inclusion of the mother in the treatment could reinforce efficacy. Moreover, clinical studies investigating placebo hypoalgesia in children and adolescents are necessary to improve therapeutic outcomes.

5. Studie 2: Placebo effect in children: The role of learning⁶

5.1 Abstract

In adults classical conditioning proved besides expectations as a meaningful underlying mechanism of placebo hypoalgesia. However, classical conditioning seems to be more robust than expectations since it induced changes even in internal physiological processes like hormone secretion. In children, no study so far has investigated the differential effect of conditioning on placebo hypoalgesia. Previous studies in children evoked placebo hypoalgesia either with expectations alone or in combination with classical conditioning and revealed conflicting results. Furthermore, these studies investigated children of different ages leading to even more difficulties in drawing conclusions about the differential influence of mechanisms. Consequently, this study tried to disentangle both underlying mechanisms by investigating placebo hypoalgesia induced by classical conditioning alone. To examine age effects, children between six and eighteen years as well as adults were compared using a heat pain paradigm. In addition to subjective pain intensity ratings peripheral physiological measures were recorded. Results showed a successful induction of placebo hypoalgesia by classical conditioning in pain intensity ratings as well as in heart rate changes. Placebo hypoalgesia was particularly pronounced in children under fourteen years. Furthermore, placebo hypoalgesia was stronger in participants who noticed a strong pain reduction during learning trials. These results underline the relevance of initial pain reduction and encourage the use of placebo effect in clinical practice.

5.2 Introduction

Classical Conditioning is besides expectations a well-known underlying mechanism of placebo hypoalgesia in adults [31,32,37]. A strong and steady placebo response, for example, occurred only, when participants experienced an initial pain reduction and thus had a learning experience [32]. Moreover, the conditioned placebo effect rather than the placebo response caused by expectations could evoke changes in internal physiological processes like hormone secretion [17].

⁶ Zur Einreichung in *Pain* vorbereitet im Herbst 2016

Nevertheless, researchers agree that both mechanisms are not distinct but interlinked assuming that learning experiences themselves evoke expectations, which in turn activate the placebo network [8,37,69,121]. Most studies combine conditioning and expectations when investigating placebo hypoalgesia e.g. [1,18,38,39,70,92]. In order to examine the conditioned placebo response and its development more closely, it is necessary to separate expectations and conditioning, however. To our knowledge there are only a few studies, which investigated conditioned placebo effect without positive expectations [1,70,132]. However, since comparing conditioning only and combined treatment had not been the main focus of these studies, in only one it was explicitly tested for differences between both groups. This study revealed comparable effects for conditioning only and combined treatment [132].

With regard to children, no study so far has investigated the differential impact of conditioning and expectations, which is not surprising since to our knowledge only a few studies have focused on inducing placebo hypoalgesia in children experimentally so far [58,73,137]. Whereas the first one struggled with floor effects [58], the more recent ones show conflicting results. Whereas one study found a much stronger expectation-induced placebo hypoalgesia in 6-9 year old children when compared to previous studies investigating hypoalgesia in adults [73], the other study [137] found no differences between ten to fifteen years old children and adults regarding their placebo responses, when placebo effect was induced by expectations and conditioning together (Citavi Nummer 33). Possibly, the inconsistency of the results is due to a decreasing placebo hypoalgesia with increasing age and could be accounted for by the differences in age ranges chosen in the two studies.

Placebo hypoalgesia involves not only changes in explicit pain estimation but also in peripheral physiological reaction to pain, however, few studies so far have investigated the peripheral physiological changes accompanying placebo hypoalgesia. These studies measured mostly heart rate response and revealed conflicting results. While two studies found a decrease in heart rate response [12,107] another study found an acceleration in heart rate response during placebo hypoalgesia [33]. With regard to children no study so far has investigated the association between placebo hypoalgesia and peripheral physiological changes.

In this study we aim to (1) disentangle expectation and conditioning as explanatory mechanisms of placebo hypoalgesia in children by focusing on conditioned placebo hypoalgesia only, (2)

examine children of different age groups and compare them with adults regarding their placebo reactions induced by conditioning and (3) examine physiological changes in heart rate and skin conductance associated with placebo hypoalgesia in addition to subjective pain intensity ratings.

5.3 Method

5.3.1 Participants

Participants were recruited by leaflets distributed in primary and secondary schools in Giessen (children) and via Mail amongst first semester students of the local university (adults). A cover story was used to prevent assumptions about the true study, advertising the study as a scientific comparison between two analgesic creams.

Eligibility of participants was examined in a telephone screening prior to the experiment. Exclusion criteria for participation were (1) chronic diseases (incl. chronic pain), (2) developmental disorders, (3) current psychological problems, (4) insufficient knowledge of the German language, (5) skin disease on the forearms and (6) acute pain or analgesic medication on the day of the experiment.

Participants were 172 children (52.33 % female) between 6 and 17 years ($M = 11.62 \pm 3.21$ yr) and 32 adults (50% female) between the age of 19 and 29 years ($M = 21 \pm 2.06$ yr.). Data from additional 24 participants could not be analyzed because their pain thresholds exceeded the maximum temperature inducible by the heat pain device that was used (10 children, 6 adults) or because of problems within the experimental procedure (2 children, 4 adults). The children were divided into three age groups: 6-9 years old ($N=55$) referred to as younger children ($M = 7.96 \pm 1.00$ yr; 55% female), 10-13 years old ($N=61$) referred to as older children ($M = 11.43 \pm 1.19$ yr; 49% female) and 14-17 years old ($N=56$) referred to as adolescents ($M = 15.43 \pm 1.17$ yr; 54% female).

Financial reimbursement was 10 Euro per hour for children and 8 Euros per hour for adults. Students could also receive credit points for participation. The study was approved by the local ethic committee of the department for psychology and sports science of the Justus-Liebig-

University Giessen. All participants and their parents gave informed consent for participation and were debriefed in detail after the experiment.

5.3.2 Experimental Design

Since the aim of this experiment was to investigate the placebo effect induced by conditioning in children and adolescents, age was included as between factor capturing four age groups: younger children, older children, adolescents and adults.

Pain stimuli. Painful phasic heat stimuli were applied with a 3*3 cm Peltier element-based advanced thermal stimulator (ATS) thermode (PATHWAY Pain & Sensory Evaluation System V 3.5 ATS/CHEPS Combi-System, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) on both forearms. To determine the experimental temperature (1) the individual heat pain threshold was established by applying the method of limits (baseline temperature: 32°C; acceleration rate: 1° C/s; deceleration rate: 8° C/s). Eight heat pain thresholds were measured on each arm and the individual heat pain threshold was calculated as the mean of the last ten thresholds (five from each arms). (2) 1.5 °C were added to the individual heat pain threshold. (3) Painful stimuli of this temperature had to be rated as at least “medium painful”, defined as a minimum of 30/100 on a Visual Analog Scale (VAS), by participants. If this criterion was not met, the temperature was increased by 1.5° C as long as the stimulus was rated as at least 30/100 on a VAS.

This experimental temperature lasted for 0.7 seconds (baseline temperature: 32 °C; acceleration/deceleration rate: 8°C/s). Mean experimental temperature was 44.0 ± 3.5 °C for the children and 47.5 ± 2.8 °C for the adults. For safety and ethical reasons a maximal temperature of 49°C (children) and 51°C (adults) was defined which must not be exceeded.

Placebo induction: Two creams were administered, one on each forearm. Participants were told that one cream would be an “analgesic” cream and that the other one a moisturizer without any analgesic effect. In fact, both creams were SUPER-VISC High Viscosity Electrolyte-Gel (EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) and presented in identical white tubes. Since participants were not told which cream was administered on which forearm, they were asked to concentrate on what they perceived on their forearms. Further, they had to tell the investigator on which forearm they thought the “analgesic” cream had been administered. In order to simulate a pain alleviating

effect, temperature was reduced (-4.0 degree) on one forearm during conditioning (see “trial structure”).

Trial structure. The experiment consisted of three phases: baseline, conditioning and test phase with twelve trials each (see Figure 1). During “baseline trials” six painful stimuli were presented on each forearm. After the baseline trials the creams were applied and conditioning trials started for which temperature was reduced on one randomly chosen forearm. During the “test-trials” temperature of the stimuli was the same as during baseline and identical on both forearms.

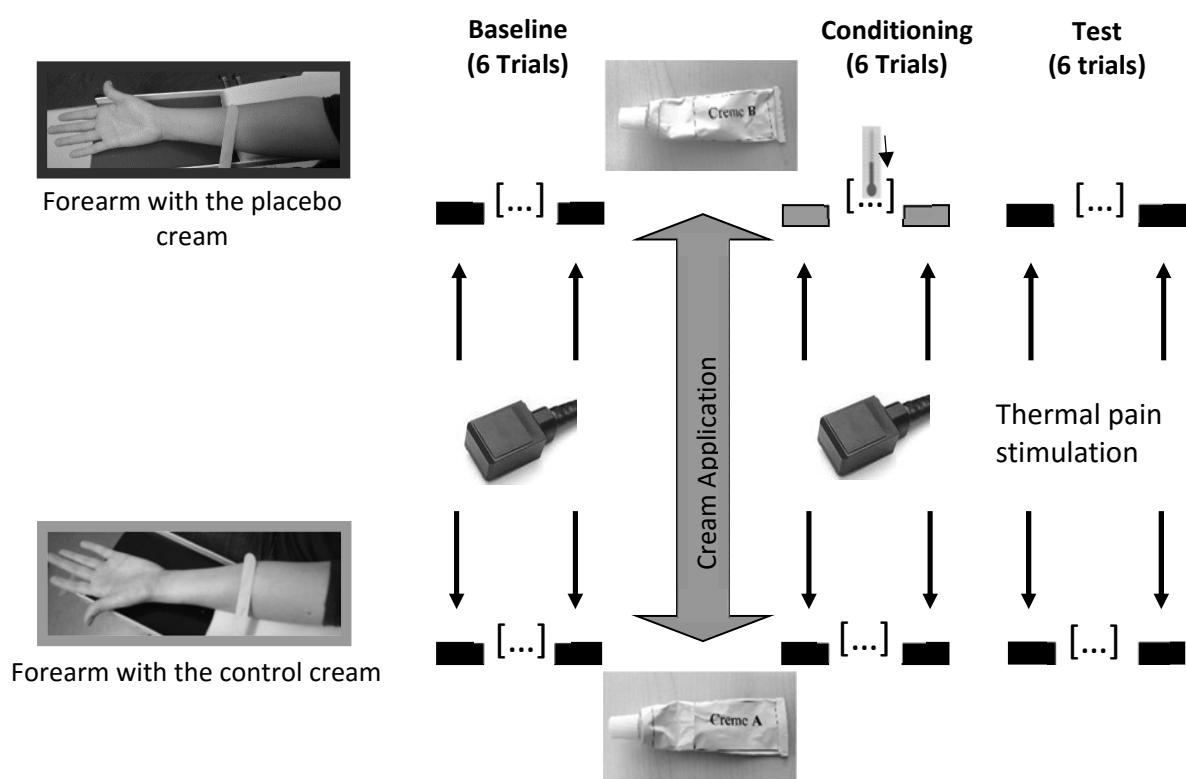


Figure 1. Experimental design.

Subjective ratings. Because Visual Analogue Scales (VAS) are validated for use in children from the age of six years as well as in adults [131], participants rated their pain experience after each painful stimulus on a 101 point VAS ranging from 0 “no pain” to 100 “worst pain imaginable”. Rating time ended self-paced after a maximum of 30 seconds and the rating was practiced with all participants before the experiment started.

5.3.3 Psychophysiological measures

Electrocardiogram (ECG)

ECG was continuously recorded with two prejelled Ag/AgCl disc surface electrodes ($\varnothing$ 10mm; Megro, Wesel, Germany). After cleaning the recording sites with alcohol the electrodes were placed on the right clavicle and the lowest rib on the left. The grounding electrode was placed on the left clavicle. Due to technical problems the recording was done either with the BrainVision Analyzer 2 Software (sample rate: 1000 Hz; Brain Products, Munich, Germany) or with the Portable Biosignal Recorder VARIOPORT-B and VARIOGRAPH Version Software 4.79 (sample rate: 1024 Hz; BECKER MEDITEC, Karlsruhe, Germany).

R-Peaks were offline detected with a customized MATLAB® program (MathWorks®, Inc., Natick, USA). R-Peak detection was manually checked and data was excluded, when R-Peaks could not be identified due to artefacts. Mean interbeat intervals (IBI) were calculated for time intervals of 500 ms starting 2 seconds before stimulus onset and ending 8 seconds after stimulus onset. Three parameters were calculated: (1) baseline (IBI-BI) (defined as mean IBI during second two before stimulus onset), (2) maximum heart rate deceleration (IBI-Dec) (defined as difference between IBI-BI and the maximum IBI between 1.5 and 4.5 seconds after stimulus onset), (3) maximum heart rate acceleration (IBI-Acc) (defined as difference between IBI-BI and the minimum IBI between 4 and 7 seconds after stimulus onset. The time windows for IBI-Dec and IBI-Acc were determined by visual inspection of the grand average of the overall IBI changes.

Electrodermal activity (EDA)

Electrodermal activity was also measured either with the BrainVision Analyzer 2 Software (sample rate: 1000 Hz; Brain Products, Munich, Germany) or with the Portable Biosignal Recorder VARIOPORT-B and VARIOGRAPH Version Software 4.79. For recording two 10 mm Ag/AgCl disc surface electrodes (European Headquarters, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Germany) filled with TD-246 Isotonic Electrolyte Paste (EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) were fixed at the thenar and hypothenar of the left hand which had been cleaned with water before. Data was 1 Hz low pass filtered and screened for artefacts. Two parameters were calculated: (1) baseline (EDA-BL) (defined as mean skin conductance level during

second two before stimulus onset) and (2) skin conductance response (SCR) (defined as difference between EDA-BL and the maximal amplitude during 1 and 6 seconds after stimulus onset). The SCR was range corrected following the procedure of Lykken [88].

5.3.4 Procedure

The experiment took place in a psychophysiological laboratory at the local university. After welcoming participants, they were guided into the experimental room and familiarized with the heat pain device. Children, their accompanying parents and adults gave informed consent for participation. Participants were seated comfortably in an armchair and the electrodes for the peripheral physiological recordings were applied. After preparation had been finished, participants' parents, if present, were accompanied to the waiting room.

The experiment was run from an adjacent room and experimenters only personally joined participants in the experimental room when giving the standardized instructions or when having to change the thermode from one forearm to the other. Communication with and monitoring of participants occurred via video camera and interphone.

After having asked participants about current pain or medication, the experiment started with detection of the warmth threshold (baseline temperature: 32°C, acceleration rate: 1° C/s, deceleration rate: 8° C/s) 8 times on each arm in order to familiarize the participants with the method of limits. Next, the experimental temperature was defined (see 2.2) followed by baseline, learning and test trials.

After the experiment the electrodes were removed, participants were debriefed and received their reimbursement. This part of the experiment lasted about 1.5 hours⁷.

5.3.5 Data Analysis

All data was analysed with IBM SPSS Statistics 22 (IBM, Armonk, USA).

⁷ This experiment was part of a larger one in which also expectations with regard to pain relief were considered. To avoid mutual effects of both parts of the experiment (expectation and conditioning), both parts were counterbalanced.

Pain intensity ratings.

Definition Placebo effect. Mean pain intensity ratings for the arm with the placebo cream (Pla) and the arm with the control cream (Con) were calculated for Baseline-Trials and for Test-Trials. Change-scores, separately for both arms, were defined as the difference between the mean pain intensity in the baseline and the test trials ($\Delta \text{Test}_{\text{Pla}}$; $\Delta \text{Test}_{\text{Con}}$), i.e. a positive placebo effect occurs when during the test trials intensity ratings on the placebo arm (on which temperature was reduced during Conditioning-Trials) decreased more than intensity ratings on the control arm (positive placeboeffect: $\Delta \text{Test}_{\text{Pla}} - \Delta \text{Test}_{\text{Con}} < 0$). This definition accounts for possible incidental baseline differences in pain intensity ratings.

Manipulation Check Learning: To identify participants who did (not) detect the reduced temperature during conditioning trials, change-scores were also defined for Conditioning-Trials ($\Delta \text{Conditioning}_{\text{Pla}}$; $\Delta \text{Conditioning}_{\text{Con}}$) to investigate changes in pain intensity ratings. Learning was defined as a difference in Change-Scores during Conditioning-Trials between both arms larger than zero ($\Delta \text{Conditioning}_{\text{Pla}} - \Delta \text{Conditioning}_{\text{Con}} > 0$). Eleven younger children, fourteen older children, nine adolescents and five adults did not detect the reduced temperature during conditioning trials and, consequently were excluded from the analyses of variance of test trials, however were included in correlational analyses investigating the association between conditioning and test phase to avoid unnecessary restriction of variance.

Age effects in placebohypoaesthesia: A two factorial (2×3) repeated measurement ANOVA with CREAM ("placebo" vs. "control") as within factor and AGE (younger children, older children, adolescents, adults) as between factor was conducted for each part of the experiment (baseline, conditioning, and test). For the baseline trials mean pain intensity ratings, for the conditioning trials change-scores ($\Delta \text{Conditioning}_{\text{Pla}}$; $\Delta \text{Conditioning}_{\text{Co}}$) and for the test trials change-scores ($\Delta \text{Test}_{\text{Pla}}$; $\Delta \text{Test}_{\text{Con}}$) were used as dependent variable.

Psychophysiological measures.

Age effects in placebohypoaesthesia: To examine whether the conditioned placebo effect can be detected also in peripheral psychophysiological measures and to determine age effects, the five parameters defined earlier ([1] IBI-BI, [2] IBI-Dec, [3] IBI-Acc, [4] EDA-BL and [5] SCR)) served as dependent variables for two factorial repeated measurement ANOVA with CREAM (placebo cream vs. control cream) as within and AGE (younger children, older children, adolescents and

adults) as between factor. Comparable to pain intensity ratings the analysis were conducted for all three parts of the experiment (baseline, conditioning and test trials). Less peripheral physiological reaction during stimulation on the placebo arm during test trials would point towards a placebo effect.

The peripheral psychophysiological recordings of eight children (5 younger children, 2 older children, 1 adolescent) and one adult could not be analyzed due to technical problems. Furthermore, physiological recordings are missing for one younger child during test trials and for one adolescent during baseline trials. Therefore, these two participants were excluded for analyses of the relevant trials.

All analyses of variance (pain intensity ratings and psychophysiological data) were calculated as two tailed tests with a significance level of $\alpha = .05$. For post-hoc analysis p -values were Bonferroni adjusted. Furthermore, to identify differences between placebo and control arm separately for all age groups, exploratory T -Tests for paired samples were conducted. Cohens d and partial η_p^2 were calculated as effect sizes for exploratory T -tests and analyses of variance.

Relationship between Conditioning and Test-Trials: In order to investigate the relationship between Conditioning and Test-Trials the correlation between the difference of change scores on both arms during Conditioning ($\Delta\text{Conditioning}_{\text{Pla}} - \Delta\text{Conditioning}_{\text{Con}}$) and the placebo effect ($\Delta\text{Test}_{\text{Pla}} - \Delta\text{Test}_{\text{Con}}$) were calculated. This relationship was not only investigated for the pain intensity ratings but also for the peripheral physiological measures. Therefore, the difference between placebo and control arm was calculated for each physiological measure (IBI-BI, IBI-Dec, IBI-Acc, EDA-BL, SCR) during Conditioning and Test-Trials. Pearson product-moment correlation coefficients for conditioning and test trials were determined with a significance level of $p = .05$.

5.4 Results

Baseline trials.

Pain intensity ratings for baseline trials (see Figure 2): For the Baseline-Trials the two factorial repeated measurement ANOVA revealed neither significant main effects (CREAM: $F(1, 200) = .28$, $p = .60$, $\eta_p^2 = .001$, AGE: $F(3, 200) = 1.79$, $p = .15$, $\eta_p^2 = .03$) nor a significant interaction (CREAM *

AGE: $F(3, 200) = .18, p = .91, \eta_p^2 = .003$). The additional exploratory T -tests revealed no differences between pain intensity ratings on both arms in all age groups ($ps > .4$).

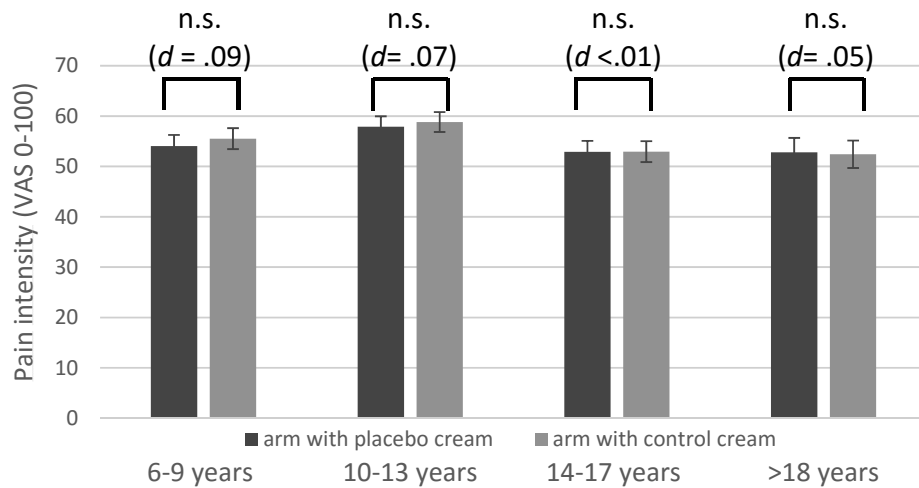


Figure 2. Mean pain intensity ratings during baseline trials.

Psychophysiological data for baseline trials (see table 1):

IBI-BI: The two factorial repeated measurement ANOVA with IBI-BI as dependent variable and CREAM and AGE as independent factors revealed a significant main effect for AGE ($F(3, 190) = 13.97, p < .01, \eta_p^2 = .18$), no main effect for CREAM ($F(1, 190) = .10, p = .75, \eta_p^2 < .001$) and no interaction between AGE and CREAM ($F(3, 190) = 1.06, p = .37, \eta_p^2 = .02$). Post-Hoc Tests specified that all age groups differed regarding their baseline Interbeat Intervall with the exception of younger compared to older children and adolescents compared to adults ($ps < .01$). Furthermore, exploratory T -tests showed that IBI-BI did not differ between both arms for any age group ($ps > .1$).

IBI-Dec: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a main effect for AGE regarding IBI-Deceleration ($F(3, 190) = 3.40, p = .02, \eta_p^2 = .05$). Neither a main effect for CREAM ($F(1, 190) = .20, p = .65, \eta_p^2 < .001$) nor an interaction between CREAM and AGE was found ($F(3, 190) = 2.13, p = .10, \eta_p^2 = .03$). Post-Hoc Tests showed a trend towards a difference between younger children and adults ($p = .08$). Furthermore, IBI-Dec did not differ between both arms in any of the age groups ($ps > .08$).

IBI-Acc: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a main effect for AGE ($F(3, 190) = 10.98, p < .001, \eta_p^2 = .15$), no main effect for CREAM ($F(1, 190) = .002, p = .96, \eta_p^2 < .001$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 190) = 1.65, p = .18, \eta_p^2 = .03$). Adults showed less acceleration than all other groups and adolescents showed less acceleration than younger children ($ps < .04$). Exploratory *T*-Tests showed no differences between both arms for any age group ($ps > .08$).

EDA-BL: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a significant main effect for AGE ($F(3, 190) = 9.25, p < .001, \eta_p^2 = .13$), no main effect for CREAM ($F(1, 190) = .79, p = .38, \eta_p^2 = .004$) and no interaction between AGE and CREAM ($F(3, 190) = 1.28, p = .28, \eta_p^2 = .02$). Post-hoc tests revealed higher electrodermal activity for younger children than for all other groups ($ps \leq .02$). Exploratory *T*-Tests showed no differences between both arms for any age group ($ps > .1$).

SCR: The two factorial repeated measurement ANOVA showed a significant main effect for AGE ($F(3, 190) = 3.74, p = .01, \eta_p^2 = .06$), no main effect of CREAM ($F(1, 190) = 2.12, p = .15, \eta_p^2 = .01$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 190) = .61, p = .61, \eta_p^2 = .01$). Post-hoc tests showed higher SCR for younger children than for adolescents ($p = .02$). Exploratory *T*-Tests showed no differences between both arms for any age group ($ps > .1$).

Table 1 Physiological measurements during baseline trials. * indicates a significant difference between the arm with the placebo cream and the arm with the control cream ($p < .05$).

	6-9 years (N = 51)			10-13 years (N = 59)			14-17 years (N = 53)			>18 yrs (N = 31)			All participants (N = 194)		
	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	Eta ²
Heart-rate															
IBI-BL (s)	0.71 (0.08)	0.70 (0.07)	.13	0.75 (0.09)	0.75 (0.09)	.06	0.82 (0.12)	0.82 (0.13)	.09	0.82 (0.13)	0.83 (0.14)	.26	0.77 (0.11)	0.77 (0.12)	.001
IBI-Dec (s)	0.08 (0.05)	0.09 (0.05)	.13	0.08 (0.05)	0.09 (0.06)	.23	0.07 (0.05)	0.06 (0.05)	.05	0.07 (0.05)	0.05 (0.04)	.30	0.07 (0.05)	0.08 (0.05)	.001
IBI-Acc (s)	-0.06 (0.05)	-0.05 (0.04)	.22	-0.05 (0.06)	-0.05 (0.05)	.07	-0.03 (0.04)	-0.04 (0.04)	.08	-0.003 (0.03)	- 0.01 (0.03)	.32	-0.04 (0.05)	-0.04 (0.04)	.000
Skin conductance															
EDA-BL (μS)	12.98 (7.14)	13.00 (6.72)	.03	10.15 (4.95)	10.05 (4.87)	.19	8.06 (4.11)	8.20 (4.19)	.21	8.28 (3.20)	8.40 (3.12)	.20	10.03 (5.53)	10.06 (5.36)	.004
SCR (μS)	0.17 (0.19)	0.21 (0.15)	.24	0.16 (0.16)	0.17 (0.17)	.02	0.11 (0.14)	0.11 (0.13)	.03	0.11 (0.13)	0.13 (0.15)	.15	0.14 (0.16)	0.16 (0.15)	.011

Conditioning trials.

Pain intensity ratings for conditioning trials (see figure 3): The two factorial repeated measurement ANOVA revealed main effects for CREAM ($F(1, 200) = 113.10, p < .001, \eta_p^2 = .36$) and AGE ($F(3, 200) = 5.87, p < .001, \eta_p^2 = .08$). The interaction between CREAM and AGE ($F(3, 200) = 1.36, p = .26, \eta_p^2 = .02$) did not reach significance. Post-hoc *T*-Tests specified higher change scores for adults than for younger children and adolescents ($ps < .02$). Exploratory *T*-Tests confirmed differences between placebo and control cream for every age group ($ps < .001$).

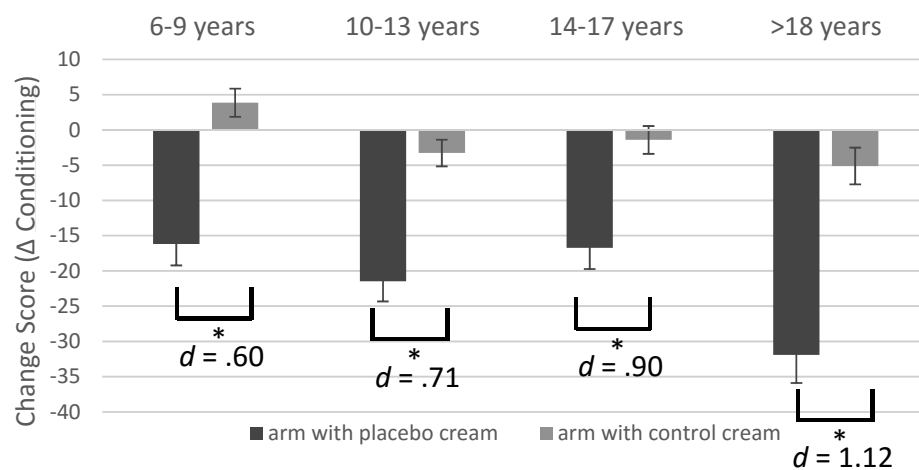


Figure 3. Mean change scores during conditioning trials.

Psychophysiological data for conditioning trials (see table 2):

IBI-BI: The two factorial repeated measurement ANOVA showed a main effect of AGE ($F(3, 191) = 13.57, p < .001, \eta_p^2 = .18$), no main effect for CREAM ($F(1, 191) = .20, p = .65, \eta_p^2 \leq .001$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 191) = .42, p = .74, \eta_p^2 = .01$). Post-hoc comparisons revealed lower interbeat intervals for the younger children than for adolescents and adults as well as lower interbeat intervals for older children than for the adolescents and adults ($ps < .01$). Exploratory *T*-tests revealed no differences between both arms in any age group ($ps > .25$).

IBI-Dec: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed neither significant main effects nor a significant interaction in maximal deceleration (CREAM: $F(1, 191) = .12, p = .73, \eta_p^2 \leq .001$; AGE: $F(3, 191) = 1.03, p = .38, \eta_p^2 = .02$; CREAM*AGE: $F(3, 191) = 1.56, p = .20, \eta_p^2 = .02$).

Further, exploratory *T*-tests found no differences between both arms for any of the age groups ($ps > .05$).

IBI-Acc: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a main effect for AGE ($F(3, 191) = 7.66, p < .001, \eta_p^2 = .11$), no main effect for CREAM ($F(1, 191) = .90, p = .34, \eta_p^2 = .01$) and no interaction between AGE and CREAM ($F(3, 191) = .67, p = .57, \eta_p^2 = .01$). Post-hoc *T*-Tests showed higher accelerations for younger children than for adolescents and adults as well as higher acceleration for older children than for adults ($ps < .03$). Exploratory *T*-tests revealed no differences between both arms for any age group ($ps > .10$).

EDA-BL: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed significant main effects for CREAM ($F(1, 191) = 5.51, p = .02, \eta_p^2 = .03$) and AGE ($F(3, 191) = 9.27, p < .001, \eta_p^2 = .13$). The interaction between CREAM and AGE was not significant ($F(3, 191) = 1.49, p = .22, \eta_p^2 = .02$). Post-hoc tests showed that younger children had higher skin conductance levels than all other participants ($ps \leq .01$). Exploratory *T*-tests revealed higher EDA-BL on the control arm than on the placebo arm in adolescents ($p = .01$).

SCR: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed main effects for CREAM ($F(1, 191) = 9.27, p = .003, \eta_p^2 = .05$) and AGE ($F(3, 191) = 2.88, p = .04, \eta_p^2 = .04$). The interaction between CREAM and AGE was not significant ($F(3, 190) = .35, p = .79, \eta_p^2 = .01$). Post-hoc tests showed higher SCR for younger children than for adults ($p < .05$). Exploratory *T*-Test revealed higher skin conductance reaction on the control arm than on the placebo arm for the younger children ($p = .02$).

Table 2 Physiological measurements during conditioning trials. * indicates a significant difference between the arm with the placebo cream and the arm with the control cream ($p < .05$).

	6-9 years (N = 51)			10-13 years (N = 59)			14-17 years (N = 54)			>18 yrs (N = 31)			All participants (N = 195)		
	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	Eta ²
Heart-rate															
IBI-BL (s)	0.71 (0.07)	0.71 (0.08)	.004	0.75 (0.10)	0.75 (0.09)	.03	0.82 (0.13)	0.81 (0.12)	.07	0.84 (0.14)	0.84 (0.14)	.21	0.77 (0.12)	0.77 (0.12)	.001
IBI-Dec (s)	0.08 (0.05)	0.09 (0.05)	.09	0.08 (0.05)	0.09 (0.05)	.16	0.07 (0.05)	0.07 (0.05)	.11	0.08 (0.05)	0.06 (0.04)	.33	0.08 (0.05)	0.08 (0.05)	.001
IBI-Acc (s)	-0.06 (0.05)	-0.06 (0.05)	.07	-0.05 (0.05)	-0.05 (0.05)	.02	-0.03 (0.04)	-0.04 (0.06)	.22	-0.02 (0.06)	-0.02 (0.04)	.005	-0.04 (0.05)	-0.05 (0.05)	.005
Skin conductance															
EDA-BL (μS)	12.76 (7.04)	12.81 (6.97)	.06	9.73 (4.55)	9.81 (4.68)	.13	7.96 (4.14)	8.27 (4.11)	.39*	8.01 (3.01)	8.08 (3.02)	.14	9.76 (5.37)	9.89 (5.35)	.028*
SCR (μS)	0.12 (0.12)	0.17 (0.14)	.34*	0.11 (0.13)	0.13 (0.15)	.15	0.08 (0.12)	0.11 (0.13)	.25	0.07 (0.09)	0.09 (0.12)	.21	0.10 (0.12)	0.13 (0.14)	.046*

Test trials.

Pain intensity ratings for test trials (see figure 4): The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a significant main effect for CREAM ($F(1, 161) = 16.65, p < .001, \eta_p^2 = .09$), no main effect of AGE ($F(3, 161) = 1.78, p = .15, \eta_p^2 = .03$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 161) = 1.47, p = .26, \eta_p^2 = .02$). Exploratory *T*-Tests showed significant differences between placebo and control cream for the younger children and the older children ($p \leq .01$) and trend for the adolescents ($p = .08$). Pain intensity ratings decreased more on the arm with the placebo cream than on the arm with the control cream.

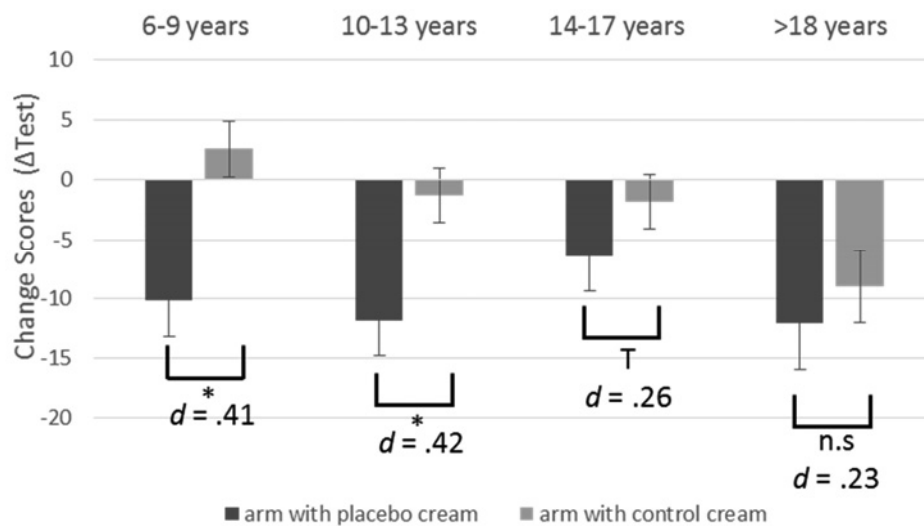


Figure 4. Mean change scores during test trials.

Psychophysiological measures for test trials (see table 3):

IBI-BI: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed main effects for CREAM ($F(1, 153) = 6.66, p = .01, \eta_p^2 = .04$) and AGE ($F(3, 153) = 14.56, p < .001, \eta_p^2 = .22$) and no interaction between AGE and CREAM ($F(3, 153) = 1.04, p = .38, \eta_p^2 = .02$). Post-hoc tests revealed higher interbeat intervals for adults and adolescents than for younger and older children ($ps \leq .001$). Exploratory *T*-Test showed lower inter-beat intervals on the arm with the placebo cream than on the arm with the control cream for the younger children ($p = .05$) and a trend for adults ($p = .06$).

IBI-Dec: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a main effect for CREAM ($F(1, 153) = 6.61, p = .01, \eta_p^2 = .04$), no main effect for AGE ($F(3, 153) = 1.44, p = .23, \eta_p^2 = .03$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 153) = .35, p = .79, \eta_p^2 = .01$). Exploratory *T*-tests

showed a trend towards stronger deceleration on the placebo arm for younger children and adults ($p < .07$).

IBI-Acc: The two factorial repeated measurement ANOVA showed significant main effects for CREAM ($F(1, 153) = 13.98, p < .001, \eta_p^2 = .08$) and AGE ($F(3, 153) = 7.59, p < .001, \eta_p^2 = .13$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 153) = .53, p = .66, \eta_p^2 = .01$). Post-hoc tests regarding AGE revealed differences in acceleration between younger and older children as well as between younger children and adults. Additionally, adolescents and adults differed in acceleration ($ps < .04$). Exploratory *T*-Tests revealed stronger acceleration on the arm with the control cream for younger children, adolescents and adults ($ps < .05$).

EDA-BL: The two factorial repeated measurement ANOVA revealed a main effect of AGE ($F(3, 153) = 11.71, p < .001, \eta_p^2 = .19$), no main effect of CREAM ($F(1, 153) = .21, p = .65, \eta_p^2 = .001$) and no interaction between AGE and CREAM ($F(3, 153) = .72, p = .54, \eta_p^2 = .01$). Post-hoc tests showed higher electrodermal activity for younger children than for all other participants ($ps \leq .002$). Exploratory *T*-Tests showed a trend towards lower electrodermal activity on the arm with the placebo cream for older children ($p = .07$).

SCR: The two factorial repeated measurement ANOVA with maximal skin conductance reaction as dependent variable showed a main effect for AGE ($F(3, 153) = 7.12, p < .001, \eta_p^2 = .12$), no main effect for CREAM ($F(1, 153) = .01, p = .91, \eta_p^2 < .001$) and no interaction between CREAM and AGE ($F(3, 153) = 1.57, p = .20, \eta_p^2 = .03$). Post-hoc tests regarding differences between the age groups found higher skin conductance reactions for younger children than for adolescents or adults as well as higher reaction for older children than for adolescents ($ps \leq .04$). Exploratory *T*-tests showed a trend towards lower skin conductance reactions on the placebo arm for older children ($p = .26$) and higher skin conductance reactions on the placebo arm for adults ($p = .04$).

Table 3. Physiological measurements during test trials. * indicates a significant difference between the arm with the placebo cream and the arm with the control cream ($p < .05$).

	6-9 years (N = 40)			10-13 years (N = 45)			14-17 years (N = 45)			>18 yrs (N = 27)			All participants (N = 195)		
	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	d	M Pla (SD)	M Con (SD)	Eta ²
Heart-rate															
IBI-BL (s)	0.70 (0.08)	0.71 (0.09)	.32*	0.73 (0.08)	0.73 (0.09)	.03	0.82 (0.14)	0.83 (0.12)	.13	0.83 (0.14)	0.85 (0.15)	.39+	0.77 (0.12)	0.78 (0.12)	.04*
IBI-Dec (s)	0.08 (0.05)	0.07 (0.05)	.30+	0.09 (0.06)	0.08 (0.05)	.10	0.07 (0.04)	0.06 (0.05)	.16	0.08 (0.05)	0.07 (0.05)	.34+	0.08 (0.05)	0.07 (0.05)	.04*
IBI-Acc (s)	-0.05 (0.05)	-0.07 (0.05)	.36*	-0.03 (0.05)	-0.04 (0.05)	.15	-0.03 (0.05)	-0.05 (0.07)	.38*	-0.01 (0.04)	-0.03 (0.03)	.43*	-0.03 (0.05)	-0.05 (0.05)	.08*
Skin conductance															
EDA-BL (μS)	13.62 (5.84)	13.60 (6.27)	.01	9.66 (4.79)	9.89 (5.12)	.28+	8.05 (4.59)	8.03 (4.39)	.03	7.83 (2.99)	7.78 (2.97)	.08	9.89 (5.27)	9.94 (5.42)	.001
SCR (μS)	0.14 (0.14)	0.15 (0.13)	.05	0.09 (0.11)	0.13 (0.13)	.26+	0.05 (0.21)	0.05 (0.09)	.03	0.08 (0.11)	0.03 (0.08)	.04*	0.09 (0.15)	0.09 (0.12)	.011

Relationship between Conditioning and Test Trials (see table 4).

Observed pain reduction during Conditioning trials correlated with placebo hypoalgesia in Test trials ($r = .54, p < .001$). This relationship declined with age. Participants whose pain intensity ratings on the placebo cream arm were lower than the ratings on the control arm showed a stronger placebo hypoalgesia. This was also shown for the peripheral physiological measures for IBI-Acc and EDA-BL (IBI-Acc: $r = .19, p = .01$; EDA-BL: $r = .28, p \leq .001$) although no systematic age effects were found.

Table 4 Relationship between Conditioning and Test-Trials for all dependent variables

	Younger children	Older children	Adolescents	Adults	Whole sample
Correlation between observed pain reduction and the placebo effect (VAS)	$r = .62^*$ $p < .001$	$r = .66^*$ $p < .001$	$r = .29^*$ $p = .031$	$r = .31$ $p = .083$	$r = .54^*$ $p < .001$
Correlation between changes in IBI-BL on both arms during Conditioning Trials and Test Trials	$r = .002$ $p = .988$	$r = .06$ $p = .672$	$r = .25$ $p = .068^+$	$r = .16$ $p = .39$	$r = .10$ $p = .16$
Correlation between changes in IBI-Dec on both arms during Conditioning Trials and Test Trials	$r = .04$ $p = .799$	$r = .11$ $p = .411$	$r = .07$ $p = .615$	$r = -.16$ $p = .384$	$r = .06$ $p = .45$
Correlation between changes in IBI-Acc on both arms during Conditioning Trials and Test Trials	$r = .17$ $p = .240$	$r = .14$ $p = .280$	$r = .40^*$ $p = .003$	$r = -.13$ $p = .485$	$r = .19^*$ $p = .01$
Correlation between changes in EDA-BL on both arms during Conditioning Trials and Test Trials	$r = .27^†$ $p = .051$	$r = .10$ $p = .448$	$r = .69^*$ $p < .001$	$r = .39^*$ $p = .036$	$r = .28^*$ $p < .001$
Correlation between changes in SCR on both arms during Conditioning Trials and Test Trials	$r = .07$ $p = .622$	$r = .17$ $p = .188$	$r = .07$ $p = .641$	$r = .30$ $p = .103$	$r = .11$ $p = .13$

5.5 Discussion

The first aim of this study was to disentangle expectation and conditioning as explanatory mechanisms of placebo hypoalgesia in children by focusing on conditioned placebo hypoalgesia only. It is, therefore, encouraging that we succeeded in generally inducing a placebo hypoalgesia ($p < .001$, $\eta_p^2 = .09$). To our knowledge the present study is the first one to show this for children. Results for adults disentangling conditioning and expectation are limited [1,70,132]. One study which has explicitly examined the effects of both mechanisms on placebo hypoalgesia found conditioning alone to be as effective as conditioning in combination with expectation [132]. More specifically, authors found a difference on a VAS (0-100) of about six points in pain response between placebo and control arm. In our study we found a mean difference of 8.26 points on the VAS for the whole sample and a mean difference of three points for the adults. Whereas our results for the whole sample resemble results by Voudouris [132], differences for adults in our sample were lower. Possible reasons for this disparity are the type of pain stimuli (heat vs. electric), the number of conditioning trials (five vs. ten) and the reduction in pain intensity during conditioning (9 % vs. 50 %). Apparently, more conditioning trials with a stronger pain reduction lead to an intensified conditioned placebo hypoalgesia (see also [38]).

To better understand the development of a conditioned placebo hypoalgesia it is of value to look not only at the test trials but also at the association between learning and test trials [137]. Participants perceiving a greater difference between placebo and control arm during the learning trials might show stronger placebo hypoalgesia during the test trials as indicated by higher correlations both kinds of trials. Indeed, we found positive associations between learning and test trials particularly for the children in their subjective pain ratings as did Wrobel and colleagues [137]. Beyond, we found positive associations between learning and test trials also for electrodermal activity (EDA-BI) and heart rate (IBI-Acc). Although this association seems obvious at first, it has important clinical implications since it emphasizes the fact that a strong initial pain reduction is a necessary prerequisite for a strong placebo hypoalgesia.

The second aim of this study was to investigate the conditioned placebo hypoalgesia with regard to age effects. Occurring age effects would be represented by significant interactions between age and cream in the analyses of variance of the test trials. Therefore, the fact that this interaction

did not reach statistical significance ($p = .26$) could be interpreted as evidence for no age effects in conditioned placebo hypoalgesia. However, when looking at the results of the exploratory post-hoc tests, effect sizes for the difference between placebo and control arm seem to differ between children ($d = .41$ for 6-9 year olds, $d = .42$ for 10-13 year olds) and adolescents ($d = .26$) and adults ($d = .23$). Thus effect sizes of placebo hypoalgesia in younger and older children were about twice as high as they were for adults and adolescents. This corresponds well to the results of an unpublished study in our research group which found effect sizes being $d = .42$ for 6-9 year olds, $d = .45$ for 10-13 year olds, $d = .23$ for adolescents and $d = .23$ for adults [76]. Further support for higher placebo effects in younger children in comparison to adults stems from the study by Krummenacher and colleagues [73] who found higher difference scores between control and placebo condition for younger children than for adults (3.6 and 5.6 times higher). Furthermore, results of the study by Wrobel and colleagues [137] support the assumption that the high placebo hypoalgesia in children decreases with increasing age since they found a comparable hypoalgesic effect in 10 to 15 year old children and adults. Taken together, these results add up to a surprisingly consistent picture suggesting the existence of age specific differences in placebo hypoalgesia with stronger effects in children and smaller effects in adolescents and adults. This age specific pattern seems to be similar independent of the mechanism with which placebo hypoalgesia is induced (conditioning vs. expectation vs. both).

A third aim of our study was to examine peripheral physiological changes in heart rate and skin conductance associated with placebo hypoalgesia. Looking at the whole sample all three dependent variables regarding heart rate showed a significant effect: IBI-BI was lower, IBI-Dec stronger and IBI-Acc fewer during painful stimulation on the placebo compared to the control arm. This effect is mainly due to differences in cardiac changes between both arms particularly for younger children and adults. This result is notable since adults did not show significant differences between placebo and control condition in pain intensity ratings. Our results relate nicely to an overall decrease of heart rate found in previous studies on placebo hypoalgesia which has been attributed by Pollo and colleagues to a reduced sympathetic activation [12,107]. This account is supported by fewer acceleration and stronger deceleration as found in our study. In contrast to cardiac changes no effects were found for the electrodermal activity in the whole sample. Taken together, it seems worthwhile to include peripheral physiological measurements

when investigating placebo hypoalgesia. However, not all measures seem to be equally appropriate. Extrapolating from our results focusing on heart rate changes seems more promising than focusing on electrodermal activity. Accordingly, Loggia and colleagues stated that heart rate is a better predictor for between subject differences in pain perception [82].

The main aim of the present study was to investigate conditioned rather than expectation induced placebo hypoalgesia. In order to avoid the development of explicit expectations, participants were left unaware with regard to which of the creams was the analgesic one. However, we cannot rule out that participants developed expectations in the course of the experiment because they knew that one of the creams was supposed to be analgesic. Yet, even choosing an instruction not mentioning analgesic effects of any of the creams at all, could not prevent participants from establishing expectations when experiencing pain alleviation on one arm [37]. Furthermore, we cannot rule out that experimenter expectations had an additional effect on placebo hypoalgesia. Since the experimenter had to reduce the temperature in the conditioning trials and therefore knew which cream was supposed to have an analgesic effect. Although a double-blind study could control for experimenter effects, this does not correspond to clinical practice where caregivers' knowledge about treatments and associated expectations impact on their interactions with patients.

Results of the present study showed that it is possible to induce placebo hypoalgesia by conditioning and that the effects are especially pronounced in children under fourteen years. Therefore, it seems worthwhile to generate placebo hypoalgesia in pediatric clinical practice whenever possible. Given additionally that the association between learning and test trials is particularly strong for younger children, it seems crucial to provide an initial pain reduction especially for this group of children. While it was important to disentangle effects of conditioning and expectation on placebo hypoalgesia in children and adolescents as a first step, future studies should focus now more on ecological validity of studies by combining expectations and conditioning.

6. Gesamtdiskussion und Ausblick

6.1 Zusammenführung der Befunde und Gesamtdiskussion

Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass sich die erwartungsinduzierte und konditionierte Placebohypoalgesie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen experimentell mit dem vorliegenden Paradigma untersuchen lässt. Um die Ergebnisse beider Studien gemeinsam zu diskutieren, wird im Folgenden zunächst auf die ersten beiden Ziele der Dissertation fokussiert. Diese beinhalten die untersuchten Alterseffekte und den Einfluss der unterschiedlichen Induktionsverfahren auf den Alterseffekt. Anschließend soll der Einfluss des Behandlers als weiteres Teilziel diskutiert werden. Abschließend werden die Ergebnisse zum dritten Ziel der Studie – die Untersuchung physiologischer Korrelate der Placebohypoalgesie – eingeordnet.

Betrachtet man alle teilnehmenden Kinder und Jugendlichen sowie Erwachsene, so gelang es sowohl durch Erwartungen als auch durch klassische Konditionierung eine verringerte subjektive Schmerzeinschätzung auf dem Arm mit der Placebocreme hervorzurufen. Es gelang also eine Placebohypoalgesie zu erzeugen. Darüber hinaus wurde deutlich, dass sich die Stärke der erzeugten Placebohypoalgesie zwischen den Altersgruppen unterscheidet. Interessanterweise ergab sich in beiden Teilstudien, d.h. sowohl in der durch Erwartungen induzierten als auch in der konditionierten Placebohypoalgesie, ein ähnliches Muster. Die Effektstärken der Placebohypoalgesie waren jeweils bei den 6-9-Jährigen und 10-13-Jährigen am höchsten. Betrachtet man die 6-9-Jährigen, so war die erwartungsinduzierte Placebohypoalgesie (Gesamtstichprobe: Mutter & Arzt) mit einer Effektstärke von $d = .57$ noch etwas stärker ausgeprägt als die konditionierte Placebohypoalgesie ($d = .41$). Bei den 10-13-Jährigen waren die mittleren Effektstärken der erwartungsinduzierten und konditionierten Placebohypoalgesie mit $d = .41$ und $d = .42$ sehr ähnlich. Ebenso nahmen die Effektstärken bei den Jugendlichen und bei den Erwachsenen sowohl bei der erwartungsinduzierten als auch bei der konditionierten Placebohypoalgesie stark ab. Die Unterschiede in der Schmerzeinschätzung auf beiden Armen waren in beiden Altersgruppen deskriptiv zwar noch vorhanden, aber es handelte sich nicht mehr um einen statistisch signifikanten Effekt (bei Jugendlichen besteht noch ein Trend). So zeigte sich bei den Jugendlichen bei der erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie nur noch eine

Effektstärke von $d = .14$ und die Stärke der konditionierten Placebohypoalgesie sank auf $d = .26$. Bei den Erwachsenen ergaben sich ebenfalls in beiden Teilstudien geringe Effekte (erwartungsinduzierte Placebohypoalgesie: $d = .23$; konditionierte Placebohypoalgesie: $d = .23$).

Die Ergebnisse zeigen Altersunterschiede im Ausmaß der Placebohypoalgesie sowohl für die erwartungsinduzierte Placebohypoalgesie als auch für die konditionierte Placebohypoalgesie. Die vorliegenden Befunde können durch die Untersuchung eines breiten Altersbereiches die widersprüchlichen Ergebnisse vorangegangener Studien erklären. So stimmt die von Krummenacher und Kollegen [73] berichtete stärkere Placebohypoalgesie (induziert durch Erwartungen) bei 6-9-Jährigen im Vergleich zu Erwachsenen mit den vorliegenden Ergebnissen überein. Da die Placebohypoalgesie mit zunehmenden Alter abzunehmen scheint, ist es ebenfalls stimmig, dass Wrobel und Kollegen [137] bei der Untersuchung von älteren Kindern keinen Unterschied mehr zwischen den untersuchten Kindern und Erwachsenen fanden. Etwas überraschend ist allerdings, dass Wrobel und Kollegen dies schon bei einer Stichprobe zwischen 10 und 15 Jahren finden, da in der vorliegenden Studie Kinder zwischen 10 und 13 Jahren noch eine deutlich stärkere Placebohypoalgesie zeigen als die Jugendlichen und Erwachsenen. Der Altersdurchschnitt in der Stichprobe von Wrobel und Kollegen ist mit 13,5 Jahren allerdings relativ hoch. Darüber hinaus ist vermutlich nicht das Alter per se entscheidend für die Ausprägung der Placebohypoalgesie, sondern eher der Entwicklungsstand und die damit zusammenhängenden Veränderungen in der kognitiven und neuronalen Verarbeitung [73]. Da die Pubertät eine Zeit ist, in der sich Hirnregionen in ihrem Volumen, aber auch die neuronale Konnektivität und damit einhergehend auch kognitive Funktionen verändern [56,84], passt das geringe Ausmaß der Placebohypoalgesie im Jugendalter zu dieser Hypothese. Darüber hinaus konnten auch in Studien zur Angstkonditionierung Altersunterschiede in der Konditionierbarkeit und eine Abnahme der Konditionierbarkeit in der Pubertät gezeigt werden [66,75,100]. Die Jugendlichen differenzierten in ihrer physiologischen Reaktion weniger zwischen dem verstärkten und nicht verstärkten Reiz, weswegen davon ausgegangen wird, dass es ihnen schwerer fiel die entsprechenden Zusammenhänge zu lernen. Eine geringere konditionierte Placebohypoalgesie entspricht somit den Befunden aus der Angstkonditionierung. Die Abnahme der erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie könnte hingegen eher auf eine Abnahme der Suggestibilität mit

zunehmenden Alter zurückzuführen sein [22,24,25,135]. Da Suggestibilität bei Kindern aber bisher vor allem im Zusammenhang mit Zeugenaussagen untersucht wurde, ist unklar inwiefern die Ergebnisse auf das Empfinden von Schmerzlinderung übertragen werden kann.

Zusammenfassend ist bezüglich der ersten beiden Studienziele festzustellen, dass bei Kindern eine deutliche Placebohypoalgesie hervorgerufen werden konnte und dass das Ausmaß der Placebohypoalgesie mit dem Alter abnimmt. Dieser Alterseffekt existiert sowohl bei der erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie als auch bei der konditionierten Placebohypoalgesie.

Was die Einordnung der Befunde bei den Erwachsenen betrifft, so stimmen die Effekte der erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie mit der Literatur überein. Klinger und Kollegen fanden bei einer rein durch Erwartungen hervorgerufenen Placebohypoalgesie, Effekte in Höhe von $d = .22$ [70], was gut zu der gefunden Effektstärke in dieser Studie ($d = .23$) passt. Bei der konditionierten Placebohypoalgesie waren die Effekte im Vergleich zu einer Studie von Voudouris und Kollegen [132], die ebenfalls die konditionierte Placebohypoalgesie ohne explizite Erwartungsinduktion untersucht hat, etwas geringer. Aus dieser Studie lassen sich leider keine Effektstärken ableiten, aber die Unterschiede in der Schmerzeinschätzung zwischen der Kontrollbedingung und der Placebobedingung waren in der Studie von Voudouris und Kollegen mit einem Abstand von 6 Punkten auf einer VAS (0-100) doppelt so groß wie bei den Erwachsenen in dieser Studie [132]. In Studien, die ein kombiniertes Induktionsverfahren verwendeten, konnten teilweise höhere Effektstärken mit großen Effekten bis zu $d = 1.08$ [32,70,132] erzielt werden. Die geringeren Effektstärken in der vorliegenden Studie könnten auf das Induktionsverfahren oder den universitären und nicht klinischen Kontext zurückzuführen sein. Die Studie von Klinger und Kollegen fand zum Beispiel in einem Krankenhaus statt, was die expliziten und impliziten Erwartungen an eine Intervention erhöhen könnte.

Ein weiteres Teilziel bezüglich des erwartungsinduzierten Placeboeffekts war es, die Rolle des Behandlers genauer zu untersuchen. Diesbezüglich hat sich gezeigt, dass besonders bei den jüngeren Kindern (6-9 Jahre) die Placebohypoalgesie stärker ausgeprägt ist, wenn die Mutter die Placebocreme aufträgt. Diese verstärkte Placebohypoalgesie beim Auftragen der Creme durch die Mutter scheint maßgeblich für die insgesamt erhöhte Placebohypoalgesie bei den jüngeren

Kindern zu sein. Betrachtet man nämlich nur die Kinder und Jugendlichen, die die Placebocreme von der Mutter aufgetragen bekommen haben, so zeigt sich ein Alterseffekt über die drei Altersgruppen hinweg. Diese Abnahme der Placebohypoalgesie mit dem Alter zeigt sich weniger deutlich und wird nicht statistisch signifikant, wenn der Arzt die Placebocreme aufträgt. Die Ergebnisse belegen den modulierenden Einfluss von Eltern auf die Schmerzwahrnehmung von Kindern, der schon in anderen Studien berichtet wurde [26,57,59,106,129]. Darüber hinaus liefert die vorliegende Studie Hinweise darauf, dass das Alter der Kinder diesen Einfluss verändern kann. Überraschenderweise scheint das Alter der Kinder einen geringeren Effekt auf den Einfluss des Arztes zu haben, da die durch den Arzt induzierte Placebohypoalgesie sich deutlich weniger zwischen den Kindern der verschiedenen Altersstufen unterscheidet. Man hätte vermuten können, dass der Arzt bei den älteren Kindern, die schon mehr Vorerfahrungen mit Ärzten gemacht haben und mehr Wissen über die Rolle des Arztes und die Symbolik eines weißen Kittels haben, stärkeren Einfluss hat, vorausgesetzt die Kinder haben positive Erfahrungen gemacht. Die Ergebnisse zum Einfluss des Behandlers auf die Placebohypoalgesie und die Verstärkung dieser durch die Mutter sind jedenfalls vielversprechend, auch wenn die genauen Mechanismen hierzu noch nicht bekannt sind. In weiteren Studien könnten die zugrunde liegenden Mechanismen, mit welchen die Mutter die Placebohypoalgesie verstärkt, genauer eruiert werden. Hierbei könnte zum Beispiel die Qualität der Beziehung zwischen Mutter und Kind oder auch die Fähigkeit der Mutter, ihre Kommunikation optimal an das Verständnis ihres Kindes anzupassen, eine wichtige Rolle spielen. Hinweise für den Einfluss der Beziehungsqualität auf das Übernehmen von Einstellungen und Informationen der Kinder von ihren Eltern finden sich auch in der Angstforschung. Hier konnte gezeigt werden, dass Kinder durch Erzählungen ihrer Eltern mehr Ängste erlernen, wenn die Beziehung zwischen dem berichtenden Elternteil und dem Kind durch Strafe und negative Interaktionen geprägt ist [50]. Da in der vorliegenden Studie die Mütter einen positiven Einfluss hatten, könnte man in diesem Fall eher davon ausgehen, dass eine vertrauensvolle Mutter-Kind Beziehung zu einer starken Übernahme des Vertrauens in die Behandlung führt. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Mutter als Sicherheitssignal dient und durch ihre Anwesenheit die Angst bzw. den negativen Affekt des Kindes reduziert. Eine derartige Wirkung der Mutter wurde bereits in einer Studie, bei denen Kindern in An- und Abwesenheit der Mütter Blut abgenommen bekamen, gefunden [136]. Da Flaten und Kollegen postulieren, dass

eine Placeboreaktion durch die Reduktion von Angst bei einer Placebogabe hervorgerufen wird [51], könnte eine Angstreduktion durch die Anwesenheit der Mutter die Placeboreaktion verstärken.

Das dritte Ziel der Dissertation war es zu untersuchen, ob sich die Placebohypoalgesie bei Kindern und Jugendlichen auch in peripherphysiologischen Veränderungen abbildet. Sowohl bei der erwartungsinduzierten als auch bei der konditionierten Placebohypoalgesie zeigten sich Veränderungen der Herzrate. Als besonders robustes Maß stellte sich die Beschleunigung der Herzraten heraus. In den anderen Maßen der Herzrate (z.B. Dezeleration, Baseline) zeigten sich zwar in einigen Altersgruppen auch hypothesenkonforme Veränderungen wie zum Beispiel eine stärkere Dezeleration auf dem Placeboarm, aber diese waren weniger konsistent, weshalb auf die Akzeleration der Herzraten fokussiert wird. Sowohl bei der erwartungsinduzierten als auch bei der konditionierten Placebohypoalgesie beschleunigte sich die Herzrate weniger unter der Gabe von Placebo im Vergleich zur Kontrollbedingung. Dieses Ergebnis ist konsistent mit Befunden von Pollo und Kollegen [107], die bei der Induktion eines Placeboeffekts bei Erwachsenen ebenfalls einen reduzierten Herzratenanstieg feststellten. Darüber hinaus stimmt die verminderte Herzratenreaktion bei Schmerzstimulation unter Placebo gut mit den subjektiven Angaben einer geringeren Schmerzintensität überein [82,91].

Die Ergebnisse zur Veränderung der Hautleitfähigkeit sind weniger konsistent. Bei der erwartungsinduzierten Placebohypoalgesie zeigte sich ein verringertes Hautleitfähigkeitsniveau, das sich als Trend auch bei der konditionierten Placebohypoalgesie fand – allerdings hier nur bei den 10-13-jährigen Kindern. In Übereinstimmung mit der durch akute Schmerzreize induzierten Erhöhung des sympathischen Arousal und der damit einhergehenden Erhöhung der Hautleitfähigkeit [27,41,64,82,122,124], passen auch diese Befunde zu der verringerten subjektiven Schmerzeinschätzung auf dem Placeboarm.

Insgesamt zeigte sich, dass neben der Veränderung der subjektiven Schmerzeinschätzung auch Veränderungen der kardiovaskulären Aktivität und der sympathischen Aktivierung mit der Placebohypoalgesie einhergehen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Erkenntnissen aus der Neurophysiologie, die eine verringerte Aktivität in schmerzverarbeitenden Gehirnarealen [18,19,44,86,102,105,133] bei der Placebohypoalgesie zeigten und belegen, dass

die Placebohypoalgesie sich mithilfe von Veränderungen in vielfältigen Maßen subjektiverer und objektiverer Natur abbilden lässt. Die Veränderungen auf peripherphysiologischer und neurophysiologischer Ebene machen darüber hinaus deutlich, dass der Placeboeffekt ein komplexes Phänomen ist, das die Interaktion von Körper und Psyche anschaulich widerspiegelt. Überholte Behauptungen, die den Placeboeffekt auf sozial erwünschtes Verhalten zurückführen sind, können durch den Einsatz von peripherphysiologischen Maßen deutlich widerlegt werden.

6.2 Limitationen der Studien und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die bekannten Mechanismen des Placeboeffekts, der Erwartung und der Konditionierung bei Kindern und Jugendlichen systematisch untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Erzeugen expliziter Erwartungen als auch Lernerfahrungen erzeugt durch klassische Konditionierung zu einer Placebohypoalgesie führen können. Offen bleibt, ob sich diese Placebohypoalgesie bei Kindern und Jugendlichen noch verstärken lässt, wenn man beide Mechanismen kombiniert. Bisherige Studien an Erwachsenen zeigten bei der Kombination von Konditionierung und Erwartung robuste Effekte (z.B. [1,39,70]). Da die Maximierung der Placebohypoalgesie aus klinischer Sicht das wichtigste Ziel der Placeboforschung ist, wäre es sinnvoll die Kombination von beiden Mechanismen in einer weiteren Studie mit Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.

Des Weiteren ist es möglich, dass gerade für die Jugendlichen und Erwachsenen der Studienkontext nicht besonders klinisch wirkte, so dass die Placebohypoalgesie noch verstärkt werden könnte, wenn die Studie in einer Klinik oder einer medizinischen Einrichtung stattfinden würde. Die typische Umgebung einer Klinik, in der viele Menschen in weißem Kittel arbeiten, könnte die positiven Erwartungen noch verstärken. Hierfür ist es allerdings eine wichtige Voraussetzung, dass die Teilnehmer tatsächlich positive Vorerfahrungen gemacht haben und keine negativen.

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Studie lag auf der Untersuchung von Alterseffekten. Da sich zeigte, dass die Placebohypoalgesie bei den jüngeren Kindern zwischen sechs und neun Jahren am stärksten ausgeprägt war, stellt sich die Frage, ob bei noch jüngeren Kindern der Effekt gesteigert werden könnte oder ob es sich eher um einen u-förmigen Zusammenhang zwischen

dem Alter und der Ausprägung der Placebohypoalgesie handelt. Die Untersuchung von Kindern unter sechs Jahren könnte diese Forschungslücke schließen.

6.3 Klinische Implikationen

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass alleine durch das Erzeugen von positiven Wirksamkeitserwartungen oder durch positive Lernerfahrungen eine Schmerzlinderung erzielt werden kann. Bei Erwachsenen wurde dieser Placeboeffekt und seine Nutzbarmachung für die klinische Praxis intensiv beforscht und die Umsetzung in der Praxis hat zum Beispiel mit der Berücksichtigung des Placeboeffekts in den Leitlinien zur Behandlung von akuten und perioperativen Schmerzen begonnen. Da nun gezeigt werden konnte, dass auch Kinder und Jugendliche vom Placeboeffekt profitieren – teilweise sogar stärker als Erwachsene – sollte auch hier eine Integration des Placeboeffekts in die klinische Praxis stattfinden. Durch den Aufbau von positiven Wirksamkeitserwartungen bei den zu behandelnden Kindern und Jugendlichen und ihren Eltern kann der Behandlungserfolg und die Wirkung der Intervention verstärkt werden. Bei Erwachsenen konnte zum Beispiel beeindruckend gezeigt werden, dass die Ankündigung eines Schmerzmedikamentes so wirksam ist wie die Gabe von 6-8 mg Morphin [12]. Auf diese Möglichkeit, die Wirkung eines Schmerzmedikamentes durch die richtigen Instruktionen drastisch zu verbessern, sollte auch bei Kindern und Jugendlichen nicht verzichtet werden, da durch eine Verbesserung der Wirkung die Dosierung einer Medikation verringert werden könnte und somit auch die Nebenwirkungen reduziert werden könnten.

Darüber hinaus scheint es besonders bei jüngeren Kindern sinnvoll, die Eltern in die Behandlung mit einzubeziehen, da dies, wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, den Placeboeffekt bei den jungen Kindern noch verstärkt. Eltern könnten zum Beispiel nach einer Einweisung vom Arzt ihren Kindern die Medikamente verabreichen und die Behandlung erklären, soweit dies ohne medizinische Fachkenntnisse möglich ist. Natürlich muss hierbei sichergestellt werden, dass die Eltern der Behandlung positiv gegenüber eingestellt sind und dementsprechend dem Kind eine positive Einstellung vermitteln. Denn bei einer negativen Einstellung der Eltern könnte sich auch diese auf die Kinder übertragen und es durch sogenannte Noceboeffekte (eine Verschlechterung der Symptome durch negative Erwartungen an die Behandlung) zu einer

Verschlechterung der Symptomatik kommen. Noceboeffekte bei Kindern und Jugendlichen wurden bisher noch nicht untersucht. Dies sollte in folgenden Studien nachgeholt werden, wobei aus ethischer Sicht die Untersuchung von Noceboeffekten bei Kindern eine Herausforderung darstellt.

Neben den Erwartungen wurde in der vorliegenden Dissertation aber auch die Relevanz der Vorerfahrungen deutlich. Das Erleben einer initialen Schmerzlinderung in den Lerndurchgängen führte zu einer verringerten Schmerzwahrnehmung in den Testdurchgängen. Darüber hinaus konnte das wahrgenommene Ausmaß der initialen Schmerzlinderung, wie in Studie 2 ausführlicher dargestellt, sogar voraussagen, wie stark die Kinder und Jugendlichen von der Placeboinduktion profitieren. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass vor allem zu Beginn der Behandlung dafür Sorge getragen werden muss, dass die Patienten einen Effekt der Behandlung wahrnehmen können. Es scheint daher ratsam, eine schmerzhemmende Medikation schon bei der ersten Anwendung ausreichend zu dosieren, um später von dieser positiven ersten Erfahrung profitieren zu können. Langfristig würde dann die Wirkung der Medikation durch den Placeboeffekt so verstärkt werden, dass die Dosierung im optimalen Fall bei gleichbleibender wahrgenommener Schmerzlinderung wieder verringert werden kann.

Ein erster Schritt für die erfolgreiche Integration der Placebohypoalgesie in die Behandlung von Kindern und Jugendlichen könnte eine gezielte Information und Aufklärung der Behandler sein, um mögliche Vorurteile („Alles Einbildung!“) abzubauen und Möglichkeiten für den Einsatz des Placeboeffekts aufzuzeigen. Die Effektivität einer Behandlung könnte somit durch das Erzeugen expliziter positiver Erwartungen oder auch durch das Erzeugen von impliziten Erwartungen durch positive Vorerfahrungen deutlich gesteigert werden.

Insgesamt konnte das vorliegende Dissertationsprojekt mit der systematischen Untersuchung von Alterseffekten bei der erwartungsinduzierten und konditionierten Placebohypoalgesie einen wichtigen Beitrag zur Placeboforschung leisten. Die gefundenen Alterseffekte bieten eine Erklärungsmöglichkeit für bisher widersprüchliche Ergebnisse aus vorherigen Studien und belegen den klinischen Nutzen, der aus der Induktion einer Placebohypoalgesie gewonnen werden kann.

References

- [1] Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. *The Journal of Neuroscience* 1999;19(1):484–94.
- [2] Aquilino WS. From Adolescent to Young Adult: A Prospective Study of Parent-Child Relations during the Transition to Adulthood. *Journal of Marriage and Family* 1997;59(3):670–86.
- [3] Aslaksen PM, Flaten MA. The Roles of Physiological and Subjective Stress in the Effectiveness of a Placebo on Experimentally Induced Pain. *Psychosomatic Medicine* 2008;70(7):811–8.
- [4] Beecher HK. The Powerful Placebo. *Journal of the American Medical Association* 1955;17(159):1602–6.
- [5] Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996;64(3):535–43.
- [6] Benedetti F. The Neurobiology of Placebo Analgesia: From Endogenous Opioids to Cholecystokinin. *Progress in Neurobiology* 1997;52(2):109–25.
- [7] Benedetti F. How the Doctor's Words Affect the Patient's Brain. *Evaluation & the Health Professions* 2002;25(4):369–86.
- [8] Benedetti F. Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *Physiological Reviews* 2013;93(3):1207–46.
- [9] Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Cassadio, C, Maggi, G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience* 1999;11:625–31.
- [10] Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011;17(10):1228–30.
- [11] Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect. *Journal of Neuroscience* 2006;26(46):12014–22.
- [12] Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, Asteggiano G. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006;121(1-2):133–44.
- [13] Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How Placebos Change the Patient's Brain. *Neuropsychopharmacology* 2010;36(1):339–54.
- [14] Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How Placebos Change the Patient's Brain. *Neuropsychopharmacology* 2010;36(1):339–54.
- [15] Benedetti F, Colloca L. Placebo-Induced Analgesia: Methodology, Neurobiology, Clinical Use, and Ethics. *Reviews in Analgesia* 2003;7(2):129–43.
- [16] Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta J. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *Journal of Neuroscience* 2005;25(45):10390–402.
- [17] Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Response. *The Journal of Neuroscience* 2003;23(10):4315–23.
- [18] Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006;120(1-2):8–15.
- [19] Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain* 2007;131(1):21–30.
- [20] Block JD, Sersen EA, Wortis J. Cardiac classical conditioning and reversal in the mongrel, encephalopathic, and normal child. *Child Development* 1970;41(3):771–85.

-
- [21] Bridge JA, Birmaher B, Iyengar, S, Barbe, RP, Brent DA. Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Antidepressants for Pediatric Major Depressive Disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2009;1(166):42–9.
 - [22] Bruck M, Melnyk L. Individual differences in children's suggestibility: a review and synthesis. *Appl. Cognit. Psychol.* 2004;18(8):947–96.
 - [23] Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9(3):104–10.
 - [24] Ceci SJ, Bruck M. Suggestibility of the Child Witness: A Historical Review and Synthesis. *Psychological Bulletin* 1993;113(3):403–39.
 - [25] Ceci SJ, Friedmann. The suggestibility of children: Scientific Research and Legal Implications. *Cornell Law Review* 2000;86(1):33–108.
 - [26] Chambers C, Craig K, Bennett S. The Impact of Maternal Behavior on Children's Pain Experiences: An Experimental Analysis. *Journal of Pediatric Psychology* 2002;27(3):293–301.
 - [27] Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, Lim J, Brant R, Ansermino JM. Skin Conductance Fluctuation Correlate Poorly with Postoperative Self-report Pain Measures in School-aged Children. *Anesthesiology* 2010(113):175–82.
 - [28] Cohen D, Consoli A, Bodeau N, Purper-Ouakil D, Deniau E, Guile J, Donnelly C. Predictors of Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents with Internalizing Disorders. *Journal of Child and Adolescents Psychopharmacology* 2010;20(1):39–47.
 - [29] Cohen D, Deniau E, Maturana A, Tanguy M, Bodeau N, Labelle R, Breton J, Guile J, Hay PJ. Are Child and Adolescent Responses to Placebo Higher in Major Depression than in Anxiety Disorders? A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2632.
 - [30] Collins W, Russell G. Mother-child and father-child relationships in middle childhood and adolescence: A developmental analysis. *Developmental Review* 1991;11(2):99–136.
 - [31] Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience* 2005(6):545–52.
 - [32] Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124(1):126–33.
 - [33] Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN®* 2009;144(1-2):28–34.
 - [34] Colloca L, Benedetti F, Pollo A. Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *European Journal of Pain* 2006;10(7):659.
 - [35] Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154(4):511–4.
 - [36] Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2004;3(11):679–84.
 - [37] Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2011;366(1572):1859–69.
 - [38] Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *PAIN®* 2010;151(2):430–9.
 - [39] Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008;136(1):211–8.
 - [40] Conboy LA, Macklin E, Kelley J, Kokkotou E, Lembo A, Kaptchuk T. Which patients improve: Characteristics increasing sensitivity to a supportive patient–practitioner relationship. *Social Science & Medicine* 2010;70(3):479–84.

-
- [41] Dalal PG, Doheny KK, Klick L, Britcher S, Rebstock S, Bezinover D, Palmer C, Berlin C, Postula M, Kong L, Janicki PK. Analysis of acute pain scores and skin conductance measurements in infants. *Early Human Development* 2013;89(3):153–8.
 - [42] Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 2001;357(9258):757–62.
 - [43] Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: Clinical relevance in healthy older and younger adults. *The Journal of Pain* 2001;2(6):307–17.
 - [44] Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, Büchel C. Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron* 2009;63(4):533–43.
 - [45] Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct Evidence for Spinal Cord Involvement in Placebo Analgesia. *Science* 2009;326(5951):404.
 - [46] Elsenbruch S, Kotsis V, Benson S, Rosenberger C, Reidick D, Schedlowski M, Bingel U, Theysohn N, Forsting M, Gizewski ER. Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: An fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. *Pain* 2012;153(2):382–90.
 - [47] Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron* 2008;59(2):195–206.
 - [48] Enck P, Klosterhalfen S. Placeboresponse und Placeboeffekt: Mechanismen, Mediatoren, Moderatoren. *Psychother Psych Med* 2012;62(06):229–41.
 - [49] Evers S, Marziniak M, Frese A, Gralow I. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia* 2009;29(4):436–44.
 - [50] Field AP, Ball JE, Kawycz NJ, Moore H. Parent-Child Relationships and the Verbal Information Pathway to Fear in Children: Two Preliminary Experiments. *Behav. Cognit. Psychother.* 2007;35(04):473.
 - [51] Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjorkedal E. The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2011;366(1572):1818–27.
 - [52] Frank NC, Blount RL, Smith AJ, Manimala MR, Martin JK. Parent and Staff Behavior, Previous Child Medical Experience, and Maternal Anxiety as They Relate to Child Procedural Distress and Coping. *Journal of Pediatric Psychology* 1995;20(3):277.
 - [53] Gao Y, Raine A, Venables PH, Dawson ME, Mednick SA. The development of skin conductance fear conditioning in children from ages 3 to 8 years. *Developmental Science* 2010;13(1):201–12.
 - [54] Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR. Dispositional Optimism Predicts Placebo Analgesia. *The Journal of Pain* 2010;11(11):1165–71.
 - [55] Glenn CR, Klein DN, Lissek S, Britton JC, Pine DS, Hajcak G. The development of fear learning and generalization in 8-13 year-olds. *Dev. Psychobiol.* 2012;54(7):675–84.
 - [56] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis C, Nugent TF, Herman DH, Clasen LS, Toga, A.W., Rapoport, J.L., Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101(21):8174–9.
 - [57] Gonzales JC, Routh DK. Effects of Maternal Distraction Versus Reassurance on Children's Reaction to Injections. *Journal of Pediatric Psychology* 1993;18(5):593–604.
 - [58] Goodenough B, Kampel L, Champion G, Laubreaux L, Nicholas M, Ziegler J, McInerney M. An investigation of the placebo effect and age-related factors in the report of needle pain from venipuncture in children. *Pain* 1997;72(3):383–91.

-
- [59] Goodman JE, McGrath PJ. Mothers' modeling influences children's pain during a cold pressor task. *Pain* 2003;104(3):559–65.
 - [60] Havighurst RJ. Research on the Developmental-Task Concept. *The School Review* 1956;64(5):215–23.
 - [61] Hechler T, Vervoortl T, Hamannl M, Tietzel A, Vocksl S, Goubertl L, Hermannl C, Wagerl J, Blankenburgl M, Schroederl S, Zernikowl B. Parental catastrophizing about their child's chronic pain: Are mothers and fathers different? *European Journal of Pain* 2011;15(5):515.e1–515.e9.
 - [62] Hermann C, Hohmeister J, Zohsel K, Ebinger F, Flor H. The Assessment of Pain Coping and Pain-Related Cognitions in Children and Adolescents: Current Methods and Further Development. *The Journal of Pain* 2007;8(10):802–13.
 - [63] Hohmeister J, Demirakça S, Zohsel K, Flor H, Hermann C. Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: Cognitive aspects and maternal influences. *European Journal of Pain* 2009;13(1):94–101.
 - [64] Hullet B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J, Pascoe E, Biostats M, Ledowski T. Monitoring Elektrical Skin Conductance: A Tool for the Assessment of Postoperative Pain in Children. *Anesthesiology* 2009(111):513–7.
 - [65] Johnston CC, Strada ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain* 1986;24(3):373–82.
 - [66] Jovanovic T, Nylocks KM, Gamwell KL, Smith A, Davis TA, Norrholm SD, Bradley B. Development of fear acquisition and extinction in children: Effects of age and anxiety. *Neurobiology of Learning and Memory* 2014;113:135–42.
 - [67] Kazory A. Physicians, Their Appearance, and the White Coat. *The American Journal of Medicine* 2008;121(9):825–8.
 - [68] Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, Marci CD, Kerr CE, Kirsch I, Jacobson EE, Riess H, Kaptchuk TJ. Patient and Practitioner Influences on the Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosomatic Medicine* 2009;71(7):789–97.
 - [69] Kirsch I, Lynn SJ, Vigorito M, Miller RR. The role of cognition in classical and operant conditioning. *J. Clin. Psychol.* 2004;60(4):369–92.
 - [70] Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 2007;128(1-2):31–9.
 - [71] Koshi EB, Short CA. Placebo Theory and Its Implications for Research and Clinical Practice: A Review of the Recent Literature. *Pain Pract* 2007;7(1):4–20.
 - [72] Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *PAIN* 2010;148(3):368–74.
 - [73] Krummenacher P, Kossowsky J, Schwarz C, Brugger P, Kelley JM, Meyer A, Gaab J. Expectancy-Induced Placebo Analgesia in Children and the Role of Magical Thinking. *The Journal of Pain* 2014;15(12):1282–93.
 - [74] Larson R, Richards MH. Daily Companionship in Late Childhood and Early Adolescence: Changing Developmental Contexts. *Child Development* 1991;62(2):284–300.
 - [75] Lau JY, Britton JC, Nelson EE, Angold A, Ernst M, Goldwin M, Grillon C, Leibenluft E, Lissek S, Norcross M, Shiffrin N, Pine DS. Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108(11):4500–5.
 - [76] Leifheit S, Hermann C. Placeboeffect in children and adolescents: the younger the larger. (subm.).
 - [77] Leifheit S, Hermann C. Placeboeffekt bei Kindern und Jugendlichen. *Aktuelle Schmerzmedizin* 2014;9:1–18.

-
- [78] Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978(2):654–7.
 - [79] Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL. Analgesic response to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain* 1981;10:379–89.
 - [80] Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The Placebo Responder Rate in Children and Adolescents. *Headache* 2005(45):232–9.
 - [81] Loder E, Goldstein R, Biondi D. Placebo effects in oral triptan trials: the scientific and ethical rationale for continued use of placebo controls. *Cephalalgia* 2005;25(2):124–31.
 - [82] Loggia ML, Juneau M, Bushnell CM. Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *Pain* 2011;152(3):592–8.
 - [83] Lu H, Hsieh J, Lu C, Niddam DM, Wu Y, Yeh T, Cheng C, Chang F, Lee S. Neuronal correlates in the modulation of placebo analgesia in experimentally-induced esophageal pain: A 3T-fMRI study. *Pain* 2010;148(1):75–83.
 - [84] Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, Keshavan MS, Genovese CR, Eddy WF, Sweeney JA. Maturation of Widely Distributed Brain Function Subserves Cognitive Development. *NeuroImage* 2001;13(5):786–93.
 - [85] Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Is fear of pain related to placebo analgesia? *Journal of Psychosomatic Research* 2010;68(4):369–77.
 - [86] Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study. *PAIN* 2011;152(10):2405–12.
 - [87] Lyby PS, Forsberg JT, Åsli O, Flaten MA. Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN* 2012;153(5):1114–21.
 - [88] Lykken DT, Venables PH. Direct Measurement of skin conductance: A proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971;8(5):657–72.
 - [89] Mc Neil, D. W., Rainwater AJ. Development of the Fear of Pain Questionnaire-III. *Journal of Behavioral Medicine* 1998;21(4):389–410.
 - [90] Miller FG, kaptchuk tj. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *JRSM* 2008;101(5):222–5.
 - [91] Möltner A, Hölzl R, Strian F. Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain* 1990;43(1):81–9.
 - [92] Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997(72):107–13.
 - [93] Moon EC, Chambers CT, McGrath PJ. “He Says, She Says”: A Comparison of Fathers’ and Mothers’ Verbal Behavior During Child Cold Pressor Pain. *The Journal of Pain* 2011;12(11):1174–81.
 - [94] Morgan AH, Hilgard ER. Age differences in susceptibility to hypnosis. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 2008;21(2):78–85.
 - [95] Morton DL, Brown CA, Watson A, El-Deredy W, Jones AK. Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. *Neuropsychologia* 2010;48(7):1958–64.
 - [96] Morton DL, Watson A, El-Deredy W, Jones AK. Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain* 2009;146(1-2):194–8.
 - [97] Ober K, Benson S, Vogelsang M, Bylica A, Günther D, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Plasma Noradrenaline and State Anxiety Levels Predict Placebo Response in Learned Immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 2011;91(2):220–6.
 - [98] Parellada M, Moreno C, Moreno M, Espliego A, Portugal E de, Arango C. Placebo effect in child and adolescent psychiatric trials. *European Neuropsychopharmacology* 2012;22(11):787–99.
 - [99] Pascalis V de, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain* 2002;96(3):393–402.

-
- [100] Pattwell SS, Duhoux S, Hartley CA, Johnson DC, Jing D, Elliott MD, Ruberry EJ, Powers A, Mehta N, Yang RR, Soliman F, Glatt CE, Casey BJ, Ninan I, Lee FS. Altered fear learning across development in both mouse and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109(40):16318–23.
 - [101] Peciña M, Azhar H, Love TM, Lu T, Fredrickson BL, Stohler CS, Zubieta J. Personality Trait Predictors of Placebo Analgesia and Neurobiological Correlates. *Neuropsychopharmacology* 2012;38(4):639–46.
 - [102] Petrovic P. Placebo and Opioid Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* 2002;295(5560):1737–40.
 - [103] Petrovic P. Opioid and placebo analgesia share the same network. *Seminars in Pain Medicine* 2005;3(1):31–6.
 - [104] Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in Emotional Processing— Induced Expectations of Anxiety Relief Activate a Generalized Modulatory Network. *Neuron* 2005;46(6):957–69.
 - [105] Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology* 2000;30:263–88.
 - [106] Piira T, Sugiura T, Champion GD, Donnelly N, Cole, A. S. J. The role of parental presence in the context of children`s medical procedures: a systematic review. *Child: Care, Health & Development* 2005;31(2):233–43.
 - [107] Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. *Pain* 2003;102(1):125–33.
 - [108] Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annu. Rev. Psychol.* 2008;59(1):565–90.
 - [109] Rehman SU, Nietert PJ, Cope DW, Kilpatrick AO. What to wear today? Effect of doctor`s attire on the trust and confidence of patients. *The American Journal of Medicine* 2005;118(11):1279–86.
 - [110] Rheims S, Cucherat M, Arzimanoglu A, Ryvlin P. Greater Response to Placebo in Children Than in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis in Drug-Resistant Partial Epilepsy. *PLoS Medicine* 2008;5(8):1223–37.
 - [111] Røeggen I, Storm H, Harrison D. Skin conductance variability between and within hospitalised infants at rest. *Early Human Development* 2011;87(1):37–42.
 - [112] Rossmann P. *Depressionstest für Kinder (DTK)*. Göttingen: Hogrefe; 2005.
 - [113] Rutherford BR, Sneed JR, Tandler JM, Rindskopf D, Peterson BS, Roose SP. Deconstructing Pediatric Depression Trials: An Analysis of the Effects of Expectancy and Therapeutic Contact. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2011;50(8):782–95.
 - [114] Saps M, Youssef N, Miranda A, Nurko S, Hyman P, Cocjin J, Di Lorenzo C. Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amitriptyline in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2009;137(4):1261–9.
 - [115] Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, Duncan GH, Bushnell MC. The Anatomy of the Mesolimbic Reward System: A Link between Personality and the Placebo Analgesic Response. *Journal of Neuroscience* 2009;29(15):4882–7.
 - [116] Scott dJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J. Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Archives of General Psychiatry* 2008;65(2):220–31.
 - [117] Shapiro AK, Shapiro E. *The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician*. 1st ed. London, Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1997.

-
- [118] Shechner T, Britton JC, Ronkin EG, Jarcho JM, Mash JA, Michalska KJ, Leibenluft E, Pine DS. Fear Conditioning and Extinction in Anxious and Nonanxious Youth and Adults: Examining a Novel Developmentally Appropriate Fear Conditioning Task. *Depress Anxiety* 2015;32(4):277–88.
 - [119] Shechner T, Hong M, Britton JC, Pine DS, Fox NA. Fear conditioning and extinction across development: Evidence from human studies and animal models. *Biological Psychology* 2014;100:1–12.
 - [120] Simmons K, Ortiz R, Kossowsky J, Krummenacher P, Grillon C, Pine D, Colloca L. Pain and placebo in pediatrics: A comprehensive review of laboratory and clinical findings. *PAIN* 2014;155(11):2229–35.
 - [121] Stewart-Williams S, Podd J. The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychological Bulletin* 2004;130(2):324–40.
 - [122] Storm H. The Capability of Skin Conductance to Monitor Pain Compared to Other Physiological Pain Assessment Tools in Children and Neonates. *Pediatr Therapeut* 2013;03(04).
 - [123] Street RL, Gordon H, Haidet P. Physicians' communication and perceptions of patients: Is it how they look, how they talk, or is it just the doctor? *Social Science & Medicine* 2007;65(3):586–98.
 - [124] Strehle E, Gray WK. Comparison of skin conductance measurements and subjective pain scores in children with minor injuries. *Acta Paediatr* 2013;n/a.
 - [125] Tate K, Meeuwesen L. Doctor–parent–child communication. A (re)view of the literature. *Social Science & Medicine* 2001;52(6):839–51.
 - [126] Thurner F, Tewes U. *Kinder-Angst-Test-II (KAT II)*. Göttingen: Hogrefe; 2000.
 - [127] Vase L, Petersen GL, Riley JL, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain* 2009;145(1):36–44.
 - [128] Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 2002;99(3):443–52.
 - [129] Vervoort T, Trost Z, Sütterlin S, Caes L, Moors A. Emotion regulatory function of parent attention to child pain and associated implications for parental pain control behaviour. *Pain* 2014;155(8):1453–63.
 - [130] Vögtle E, Barke A, Kröner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 2013;154(8):1427–33.
 - [131] von Baeyer, C L Children's self-reports of pain intensity: Scale selection, limitations and interpretation. *Pain Research and Management* 2006;11(3):157–62.
 - [132] Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 1990;43:121–8.
 - [133] Wager TD. Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science* 2004;303(5661):1162–7.
 - [134] Wager TD, Scott DJ, Zubieta J. Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104(26):11056–61.
 - [135] Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-Kiuntke J, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res* 2013;74(1):96–102.
 - [136] Wolfram RW, Turner ED. Effects of Parental Presence during Children's Venipuncture. *Academic Emergency Medicine* 1996;3(1):58–64.
 - [137] Wrobel N, Fadai T, Sprenger C, Hebebrand J, Wiech K, Bingel U. Are Children the Better Placebo Analgesia Responders? An Experimental Approach. *The Journal of Pain* 2015;16(10):1005–11.
 - [138] Zubieta J. Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors. *Journal of Neuroscience* 2005;25(34):7754–62.

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Dipl.-Psych. Silke Leifheit