

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie

(Prof. Dr. med. W. Paulus)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Der Einfluss von verbalen Instruktionen und Placebostimulationen auf instrumentelles Lernen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sophie Alexandra Schäfer

aus

Fritzlar

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Brück

Referentin Prof. Dr. Andrea Antal

Ko-Referent: PD Dr. Peter Dechent

Drittreferent: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 02.07.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „**Der Einfluss von verbalen Instruktionen und Placebostimulationen auf instrumentelles Lernen**“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Turi Z, Schäfer SA, Antal A, Paulus W, Mittner M (2018): Data from 'Placebo enhances reward learning in healthy individuals'. J Open Psych Data 6, 2
DOI: <http://doi.org/10.5334/jopd.34>

Turi Z, Mittner M, Paulus W, Antal A (2017): Placebo intervention enhances reward learning in healthy individuals. Sci Rep 7, 41028

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Diagrammverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	i
1.1 Placebo.....	2
1.1.1 Historischer Kontext.....	2
1.1.2 Neuronaler Hintergrund	4
1.1.3 Psychologische Grundlagen	6
1.1.4 Klinische Relevanz und Limitationen.....	13
1.2 Lernen und Gedächtnis.....	15
1.2.1 Instrumentelles Lernen.....	16
1.2.2 Theorie des bestärkenden Lernens und Treffen von Entscheidungen.....	17
1.2.3 Neuronale Plastizität.....	19
1.3 Nicht-invasive Hirnstimulation (NIBS).....	21
1.3.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	21
1.3.2 Transkranielle Nah-Infrarot-Laserstimulation (tNILS)	26
1.4 Ziel der Arbeit	28
2 Methoden	30
2.1 Ethikvotum	30
2.2 Teilnehmer der Studie	30
2.3 Studiendesign.....	31
2.4 Psychologische Tests	32
2.5 Instruktionen.....	33
2.5.1 Kondition mit hoher Unsicherheit (HU)	33
2.5.2 Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU).....	34
2.6 Subjektive Erwartungen der Probanden.....	34
2.7 Stimulationen.....	35
2.7.1 Kondition mit hoher Unsicherheit (HU)	35
2.7.2 Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU).....	38
2.8 Paradigma	40
2.8.1 Lernphase.....	40
2.8.2 Testphase.....	41
2.9 Versuchsablauf.....	42
2.9.1 Ausgangssitzung.....	43
2.9.2 Kondition mit hoher Unsicherheit (HU)	43
2.9.3 Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU).....	44
2.10 Vergütung.....	44
2.11 Auswertung	44

2.11.1	Modellierung.....	45
2.11.2	Auswahl des Modells.....	45
2.11.3	Lernleistung der Teilnehmer.....	46
2.11.4	Richtigkeit.....	46
2.11.5	Reaktionszeiten.....	47
2.11.6	Einfluss von Unsicherheit auf bestärkendes Lernen.....	47
2.11.7	Subjektive Erwartungen und Erfahrungen.....	49
2.11.8	Einfluss der Placebointerventionen auf subjektiven Grad der Wachheit.....	50
2.11.9	Testphase.....	51
3	Ergebnisse	52
3.1	Lernleistung der Teilnehmer.....	52
3.1.1	Richtigkeit.....	52
3.1.2	Reaktionszeiten.....	53
3.2	Einfluss von Unsicherheit auf bestärkendes Lernen.....	55
3.3	Subjektive Erwartungen und Erfahrungen.....	57
3.4	Einfluss der Placebointerventionen auf subjektiven Grad der Wachheit.....	59
3.5	Persönlichkeitsmerkmale der Studienteilnehmer.....	59
3.6	Testphase.....	61
4	Diskussion	63
4.1	Vermutung 1: Scheinstimulationen und verbale Instruktionen können einen Placeboeffekt auf kognitive Leistungen auslösen.....	64
4.1.1	Die Relevanz der Applikationsform für den Placeboeffekt.....	65
4.1.2	Die Relevanz der Worte für den Placeboeffekt.....	66
4.1.3	Der Placeboeffekt auf kognitive Leistungen.....	68
4.1.4	Der kognitive Placeboeffekt wird in der Kondition mit hoher Unsicherheit ausgeprägter sein als in der Kondition mit NU.....	70
4.1.5	Die Placeboanwendungen werden insbesondere das Lernen durch Gewinn – „wähle A“ - positiv beeinflussen.....	73
4.2	Vermutung 2 – Die Scheinstimulationen und Instruktionen beeinflussen die subjektiven Erwartungen.....	75
4.2.1	Placeboeffekte durch Erwartungen.....	76
4.2.2	Die Relevanz der Verblendung.....	77
4.2.3	Erklärungsansatz 1: Falsche Fragen?.....	79
4.2.4	Erklärungsansatz 2: Motivation und Selbstwirksamkeit der Probanden.....	79
4.2.5	Erklärungsansatz 3: Waren unsere Probanden zu abgelenkt?.....	82
4.3	Klinische Relevanz.....	83
4.4	Ausblick.....	85
5	Zusammenfassung.....	87
6	Anhang.....	89
7	Literaturverzeichnis	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Psychologische Faktoren des Placeboeffekts	6
Abbildung 2 - Entstehung von Erwartungen	9
Abbildung 3 - Einfluss von Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Belohnung auf den Anteil der tonischen Aktivierung dopaminerger Neurone	11
Abbildung 4 - Vermessung der Linie zwischen Nasion und Inion	35
Abbildung 5 - Vermessung der Linie zwischen den präaurikulären Punkten.....	36
Abbildung 6 - Anbringen der Elektroden	37
Abbildung 7 - Nachstellung der Stimulation.....	37
Abbildung 8 - Beispielhafter Ablauf einer echten tDCS und einer Placebo-tCDS.....	39
Abbildung 9 - Ablauf eines Versuchs.....	41
Abbildung 10 - Symbolpaare in der Lern- und Testphase	42

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 - Beschreibende Statistiken für Richtigkeit und Reaktionszeiten für jede Kondition und jedes Symbolpaar.....	54
Diagramm 2 - Einfluss der Placebointerventionen auf die Parameter des Modells für bestärkendes Lernen	56
Diagramm 3 – Zusammenfassung der Antworten auf die Fragen zu den subjektiven Erwartungen und Erfahrungen	57
Diagramm 4 - Beschreibende Statistik für Richtigkeit in der Testphase.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Geschätzte Regressionskoeffizienten für Richtigkeit während der Lernphase.....	52
Tabelle 2 - Geschätzte Regressionskoeffizienten für log-transformierte Reaktionszeiten der Lernphase.....	53
Tabelle 3 - Einfluss der Placebointerventionen auf die Parameter des Modells für bestärkendes Lernen	55
Tabelle 4 - Ergebnisse des Regressionsmodells für subjektive Erwartungen und Erfahrungen	58
Tabelle 5 - Daten des NEO-FFI.....	60
Tabelle 6 - Daten des LOT-R.....	60
Tabelle 7 - Daten der BIS/BAS-Skala.....	60
Tabelle 8 - Geschätzte Regressionskoeffizienten für die Richtigkeit in der Testphase.....	61

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACC	<i>anterior cingulate cortex</i>
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AMA	<i>American Medical Association</i>
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BAS	<i>behavioral approach system</i>
BIS	<i>behavioral inhibition system</i>
Ca ²⁺	Kalzium-Ionen
CBZ	Carbamazepin
CCK	Cholezystokinin
cGMP	zyklisches Guanylatmonophosphat
CYC	d-Cycloserin
DMO	Dextrometorphan
DLPFC	<i>dorsolateral prefrontal cortex</i>
EBM	Evidenz-basierte Medizin
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
F3	Eine Elektrodenposition links frontal im 10-20-System
F4	Eine Elektrodenposition rechts frontal im 10-20-System
FLU	Flunarizin
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	<i>gamma aminobutyric acid</i>
HDI	<i>high-density interval</i>
HMC	Hamilton-Monte-Carlo
HU	hohe Unsicherheit
K ⁺	Kalium-Ionen
LLLT	<i>low-level laser therapy</i>
LOT-R	<i>life orientation test – revised</i>
Mg ²⁺	Magnesium-Ionen
NA	Nucleus accumbens
Na ⁺	Natrium-Ionen

NEO-FFI	Neurotizismus, Extraversion und Offenheit für Erfahrungen – Fünf-Faktoren-Inventar
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NIBS	<i>non-invasive brain stimulation</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
NU	niedrige Unsicherheit
PAG	periäquadales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCT	<i>randomised-controlled clinical trial</i>
RVM	rostrale ventromediale Medulla oblongata
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>
TMS	transkranielle Magnetstimulation
tNILS	transkranielle Nah-Infrarot-Laserstimulation
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
WAIC	<i>widely applicable Bayesian information criterion</i>
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Die zuerst assoziierten Gedanken der meisten Menschen zu dem Begriff *Placebo* sind oftmals „Das ist doch etwas ohne Wirkung“, „Das ist doch ein Scheinmedikament“ oder „Das bekommt man, wenn die Ärzte denken, man simuliert“. Viele Jahre wurde ein Placebo als unwirksam, unfähig einen Effekt auszulösen, missinterpretiert. Pharmakologisch gesehen enthält ein Placebo im eigentlichen Sinn, im Gegensatz zu einem Medikament, keine wirksame Substanz. Dies verschaffte ihm beispielsweise die wichtige Bedeutung für Kontrollexperimente bei Medikamentenstudien. Intensive Forschung, vor allem während der letzten zwei Jahrzehnte, hat allerdings zu einer Wende in der Definition des Placebos geführt. Denn ein Placebo ist nicht per se unwirksam, sondern kann durch vielfältige psychologische und neurobiologische Mechanismen eine Wirkung auslösen. Besonders im Bereich der Schmerzforschung ist bereits viel über die Mechanismen der Placebowirkung bekannt. Aber auch in anderen klinischen Bereichen ist das Placebo zunehmend von Relevanz. Wenig bekannt ist hingegen bisher, ob und inwiefern auch kognitive Leistungen, wie instrumentelles Lernen, durch Placebointerventionen beeinflusst werden können.

Mit der hier vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zu diesem aktuellen Forschungsbereich geleistet werden. In einer dreifachblinden Studie an gesunden jungen Männern war mein Ziel, durch Scheinstimulationen, gepaart mit verbalen Instruktionen, einen kognitiven Placeboeffekt auszulösen und dessen Einfluss auf die Lernleistung und Entscheidungsfindung der Studienteilnehmer mit einem Standardtest für bestärkendes Lernen zu untersuchen.

Würde es gelingen, durch den alleinigen Glauben und die Erwartung von Verbesserung der eigenen Lernleistung durch verschiedene Stimulationen, in Wirklichkeit Placebos, tatsächlich bessere kognitive Leistungen zu erbringen?

1.1 Placebo

Unter einem *Placebo* versteht man nach moderner Definition die Simulation einer Intervention, zum Beispiel eines Medikaments, welche durch vielfältige psychologische und neurobiologische Mechanismen in einem besonderen Kontext, zum Beispiel einer Arzt-Patienten-Beziehung, zu einem spezifischen Effekt, dem *Placeboeffekt*, zum Beispiel validierbar als Schmerzlinderung, führt.

1.1.1 Historischer Kontext

Laut Aronson ist der Begriff *Placebo* auf eine fehlerhafte Übersetzung vom Hebräischen ins Lateinische zurückzuführen (vgl. Aronson 1999, S. 716). Statt der korrekten Übersetzung „*I will walk before the Lord in the land of the living*“¹ sei „*I shall please the Lord in the land of the living*“² (lat. *placere* = gefallen, *placebo* = ich werde gefallen) übersetzt worden (Aronson 1999, S. 716). Als *Placebos* bezeichnete man außerdem im 13. Jahrhundert Personen, die auf Totenmessen von fremden Verstorbenen sangen, um von deren Angehörigen beschenkt zu werden (Aronson 1999; Kerr et al. 2008).

Allerdings lassen sich in historischer Literatur Hinweise finden, die schon tausend Jahre zuvor von der Verwendung von Placebos handeln. Etwa zu der Zeit Hippokrates' beschrieb der altgriechische Philosoph Platon (427–347 vor Christus) die Placebowirkung in seinen Texten. Er sprach darin von heilenden Kräften der Worte, ohne welche ein Heilkraut gegen Schmerzen, unwirksam sei:

„Dennoch als er mich fragte, ob ich das Mittel wider den Kopfschmerz wüsste, brachte ich wiewol mit Mühe und Noth die Antwort heraus, ich wüsste es. – Was, fragte er, ist es denn? – Ich sagte darauf, es wäre eigentlich ein Blatt, aber es gehörte noch ein Spruch zu dem Mittel, wenn man den zugleich spräche, indem man es gebrauchte, machte das Mittel ganz und gar gesund, ohne den Spruch aber wäre das Blatt zu nichts nutz.“

(Plato, übersetzt von Schleiermacher, 1855, S.11)

Damit wies Platon schon damals darauf hin, dass nicht die Mittel und Anwendungen allein die Menschen heilen können, sondern auch und vor allem der Glaube an Worte.

Laut Kerr nutzte der schottische Arzt William Cullen (1710-1790) als einer der Ersten den Begriff *Placebo* ähnlich dem Verständnis nach, wie wir ihn heute kennen (Kerr et al. 2008). Cullen verwendete den Begriff *Placebo* im Jahre 1772 in seinen *Clinical Lectures* (Cullen 1772).

¹ Um weitere Übersetzungsfehler zu vermeiden, nenne ich hier die englische Übersetzung von Aronson 1999

² Um weitere Übersetzungsfehler zu vermeiden, nenne ich hier die englische Übersetzung von Aronson 1999

Für Cullen kam ein Placebo dann zur Anwendung, wenn kein für seine Krankheit wirksames Medikament zur Verfügung stand, aber der Patient trotzdem das Gefühl haben sollte, ein Medikament zu erhalten (Cullen 1772).

Der Arzt und Homöopath Samuel Hahnemann (1755-1843) nutzte zwar nicht den Begriff Placebo, wandte aber ebenfalls Präparate ohne eigentliche Wirkung an. Hahnemann riet dazu, dem Patienten „zur Stillung seines Verlangens nach Arznei und Beruhigung seines Gemüths [...] täglich etliche Theelöffel voll Himbeersaft, oder etliche Pulver Milchzucker“ zu verabreichen (Hahnemann 1814, S. 157). Hierbei sollte dem Patienten die Unwirksamkeit dieser Scheinmedikamente vorenthalten werden, damit er so „beim Einnehmen des Pulvers nicht mehr erwarte, als vom gestrigen, oder vorgestriegen“ (Hahnemann 1835, S. 161). Daraus lässt sich schließen, dass Hahnemann schon damals bewusst die Verblendung in seine Behandlung eingebaut hat, um die Erwartungen der Patienten zu beeinflussen.

Im *New Medical Dictionary* aus dem Jahre 1785 ist der Begriff *Placebo* als „*A common place method or medicine*“ definiert (Motherby 1785, S. 594). In *Quincy's Lexicon-Medicum* beschrieb Hooper einige Jahrzehnte später das *Placebo* als „*I will please: an epithet given to any medicine adapted more to please than benefit the patient*“ (Hooper 1817, S. 634).

Placebo-kontrollierte klinische Versuche führte der Arzt Dr. Hermann 1829 in einem Militärkrankenhaus in der Ukraine an Patienten mit „Wechselfieber“ durch (Herrmann 1831). Die Behandlungsgruppe, die lediglich Pflegemaßnahmen und Scheinmedikamente erhielt, erholte sich erstaunlicherweise am schnellsten (Herrmann 1831). Im nächsten Jahrhundert wurde eine Vielzahl ähnlicher klinischer Studien dokumentiert (Kaptchuk 1998).

Im Jahre 1907 führte Rivers eine Placebo-kontrollierte Studie durch, in welcher er die Wirkung von Koffein und Alkohol auf muskuläre Erschöpfung beobachtete und diese mit einer Testgruppe, die ein Placebo erhielt, überprüfte (Rivers und Webber 1907; Rivers 1908).

Henry Beecher postulierte anhand der Analyse von 35 Studien, dass 35% der Patienten auf Placebos ansprachen (Beecher 1955). Nach neueren Erkenntnissen gelten Beechers Ergebnisse als nicht ganz unumstritten, da sie keine Kontrollgruppen enthielten und somit keine Störfaktoren ausschließen konnten.

Die *Food and Drug Administration* (FDA) sprach in den 1970er Jahren eine Empfehlung für doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien als Standard zur Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten aus (Regan et al. 2005).

In den letzten Jahrzehnten hat das Placebo darüber hinaus einen hohen Stellenwert in der Forschung zur Behandlung von Erkrankungen mit Placebos und findet Anwendung in der Therapie. Darüber hinaus beschäftigt sich die Forschung auch mit der Frage, wie und wodurch der Placeboeffekt überhaupt entsteht. Seit Ende der 1970er Jahre wurden hierzu

viele Studien durchgeführt, welche die psychologischen und neurobiologischen Mechanismen, die dem Placeboeffekt zu Grunde liegen, untersucht haben und deren wichtigste bisher bekannte Erkenntnisse im folgenden Kapitel aufgezeigt werden sollen.

1.1.2 Neuronaler Hintergrund

Diverse neurobiologische Faktoren beeinflussen den Placeboeffekt und die Placeboantwort. Vor allem im Bereich der Schmerzforschung konnten bereits vor mehr als drei Jahrzehnten erste neurobiologische Erkenntnisse hinsichtlich der Beteiligung des endogenen Opioidsystems gezeigt werden. Als wissenschaftlicher Durchbruch zu erwähnen sei hier die 1978 von Levine und Kollegen durchgeführte Studie zu postoperativem Schmerz bei Patienten nach Zahnextraktionen (Levine et al. 1978). Die Patienten wurde randomisiert und doppelblind in verschiedene Gruppen eingeteilt, welche in der ersten Runde entweder ein Placebo oder Naloxon, einen Opioidantagonisten, erhielten. Patienten, die als erstes Medikament Naloxon erhalten hatten, beschrieben deutlich stärkere Schmerzen auf der visuellen Analogskala für Schmerz. Nicht alle Patienten, denen als erstes das Placebo gegeben wurde, sprachen auf das Placebo an. Die Wirkung bei denjenigen allerdings, die durch das Placebo als erstes Medikament eine Schmerzlinderung erfahren hatten, konnte in einem zweiten Schritt ebenfalls durch Naloxon aufgehoben werden. Diese Daten legten eine relevante Beteiligung des endogenen Opioidsystems an der Placeboantwort nahe. In den folgenden Jahrzehnten konnten diese durch Naloxon hervorgerufenen Effekte anhand weiterer pharmakologischer Studien bestätigt werden (Grevert et al. 1983; Levine und Gordon 1984; Amanzio und Benedetti 1999).

Auch bildgebende Verfahren, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), konnten die Relevanz des Opioidsystems an der Placeboantwort bei Schmerzprozessen durch die Verwendung von für Opioidrezeptoren selektive Trägerstoffe untermauern (Zubieta et al. 2005; Wager et al. 2007; Scott et al. 2008). Mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte der Einfluss von Placebos auf die Aktivierung beziehungsweise Deaktivierung von kortikalen Hirnarealen wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), der Inselrinde und dem anterioren zingulären Cortex (ACC) (Petrovic et al. 2002; Wager 2004; Lui et al. 2010) sowie von subkortikalen Strukturen wie der Amygdala, dem Hypothalamus, dem periaqueductalen Grau (PAG) und der rostralen ventromedialen Medulla oblongata (RVM) (Bingel et al. 2006; Kong et al. 2006; Eippert et al. 2009a), bis in das Hinterhorn des Rückenmarks, dargelegt werden (Eippert et al. 2009b).

Allerdings lieferten bereits frühe Studien erste Hinweise darauf, dass neben dem Opioidsystem auch Nicht-Opioidsysteme an der Placeboantwort beteiligt sein müssen. In der 1983 von Grevert und Kollegen durchgeführten Studie konnten einige, aber nicht alle Placeboantworten durch Naloxon antagonisiert werden (Grevert et al. 1983). Daraus ließ sich bereits damals schließen, dass weitere neuronale Systeme am Placeboeffekt beteiligt sein müssen. Diese Vermutung konnte in den nächsten Jahrzehnten in mehreren Bereichen verifiziert werden (Benedetti et al. 1995; Benedetti 1996; Amanzio und Benedetti 1999; de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2004; Scott et al. 2007; Scott et al. 2008; Benedetti et al. 2011b).

In Studien der Jahre 2001 bis 2004 untersuchten de la Fuente-Fernández und Kollegen den Placeboeffekt an Morbus-Parkinson-Patienten. Diese Erkrankung wird vom Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und unter anderem einer damit einhergehenden motorischen Beeinträchtigung bestimmt. De la Fuente-Fernández und Kollegen zeigten, dass es möglich ist, durch ein Placebo, von dem die Patienten dachten, es sei eventuell der Dopaminagonist Apomorphin, welcher zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt wird, die Aktivierung dopaminerger Neurone sowohl im dorsalen Striatum (de la Fuente-Fernandez 2001) als auch im ventralen Striatum hervorzurufen (de la Fuente-Fernández et al. 2002). Diese Beteiligung des ventralen Striatums wirft nun insofern einen interessanten Aspekt auf, da das ventrale Striatum essenzieller Bestandteil des Belohnungssystems ist. Auf diesem Punkt werde ich weiter im Abschnitt *1.1.3. Psychologische Grundlagen* eingehen.

Um auf die neuronalen Grundlagen zurückzukommen, möchte ich noch auf die in 2008 von Scott und Kollegen durchgeführte Studie hinweisen, in der auch in der Placeboantwort bei Schmerz neben der Beteiligung des Opioidsystems ebenfalls eine Beteiligung des Dopaminsystems gezeigt werden konnte (Scott et al. 2008).

Auch die Beteiligung von Cholezystokinin (CCK) und dessen Antagonist Proglumid konnte als relevant für der Schmerzentstehung demonstriert (McRoberts 1986) und bereits Mitte der 1990er Jahre von Benedetti und Kollegen auf die Placeboforschung angewandt werden (Benedetti et al. 1995; Benedetti 1996).

Neuere Studien lieferten des Weiteren Hinweise auf eine Beteiligung des endogenen Cannabinoidsystems (Benedetti et al. 2011b). Schon mehr als ein Jahrzehnt zuvor hatten sie zeigen können, dass einige durch das nicht-steroidale Antirheumatikum (NSAR) Ketorolac konditionierte Placeboantworten nicht durch Naloxon antagonisiert werden konnten (Amanzio und Benedetti 1999).

1.1.3 Psychologische Grundlagen

Von den vielen psychologischen Modellen, die versuchen den Placeboeffekt zu erklären, haben sich einerseits das Modell der *Klassischen Konditionierung* und andererseits das Modell, welches den Placeboeffekt durch den kognitiven Prozess der *Erwartungen* zu erklären versucht, durchgesetzt. Allerdings ist bei einigen Konditionen eine Beteiligung beider Modelle denkbar (Colloca und Benedetti 2006; Klinger et al. 2007; Colloca et al. 2008). Dies lässt sich dadurch erklären, dass ein Individuum durch vorangegangene Einnahmen, von zum Beispiel einem Analgetikum, Erfahrungen zu dessen Wirksamkeit erworben hat. Bei der folgenden Gabe wird es vermutlich nun schon vor der Einnahme Erwartungen hinsichtlich dessen Wirkung haben, wodurch die eigentliche Wirkung beeinflusst werden kann (Bingel et al. 2011). Dieses Zusammenspiel zwischen erlernten Erfahrungen und daraus folgenden Erwartungen konnte auch bei der Placeboantwort demonstriert werden. In einer Studie an gesunden Probanden war die erfahrene Schmerzreduktion durch eine Placeboanwendung größer, wenn zuvor durch ein Konditionierungsprotokoll positive Erfahrungen hinsichtlich der durchgeführten Placeboanwendung induziert wurden (Colloca und Benedetti 2006).

Neben Klassischer Konditionierung und Erwartungen scheinen weitere psychologische Faktoren wie das soziale Lernen (Colloca und Benedetti 2009) und die Verringerung von Angst, beispielweise Schmerz zu erfahren (Vase et al. 2005), eine Rolle zu spielen, welche ich hier allerdings der Komplexität wegen nicht einzeln erläutern werde (für eine Zusammenfassung zu diesem Thema siehe zum Beispiel (Colloca und Miller 2011)).

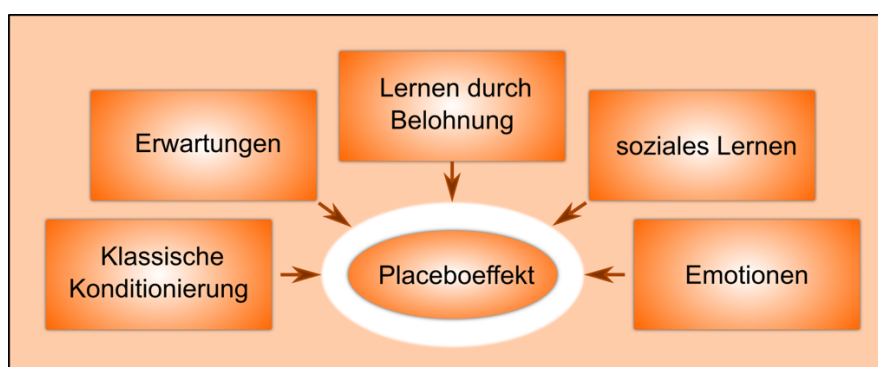


Abbildung 1 - Psychologische Faktoren des Placeboeffekts (eigene Abbildung).

1.1.3.1 Klassische Konditionierung

Unter *klassischer Konditionierung* versteht man einen Prozess einer Verhaltensänderung, wobei ein angeborenes Verhalten automatisch neu auf einen zuvor neutralen Stimulus präsentiert wird. Der Begriff entstand, nachdem der russische Physiologe Pavlov diesen Prozess in

Experimenten an Hunden gezeigt hat (Pavlov 1927; Pavlov und Anrep 2003). Er paarte hierbei einen neutralen Stimulus mit einem unkonditionierten Stimulus. Als unkonditionierten Stimulus nahm Pavlov den Geruch von Futter, woraufhin die unkonditionierte, angeborene Reaktion des Hundes, der Speichelfluss, einsetzte. In wiederholten Durchführungen paarte er die Präsentation des Hundefutters mit dem Geräusch einer Glocke, welches den neutralen Stimulus darstellte. Nach vielen Wiederholungen präsentierte Pavlov dem Hund nun nur noch das Geräusch der Glocke ohne das Hundefutter. Daraufhin setzte bei dem Hund trotzdem der Speichelfluss ein. Durch die wiederholte gemeinsame Präsentation des unkonditionierten mit dem neutralen Stimulus hatte eine automatische Verbindung stattgefunden, deren Prozess man als *klassische Konditionierung* bezeichnet. Der Hund assoziierte den Klang der Glocke mit dem Hundefutter, aus dem zuvor neutraler Stimulus war ein konditionierter Stimulus geworden, auf welchen die konditionierte Reaktion folgte.

Hinsichtlich der Placeboforschung konnte die Beteiligung der klassischen Konditionierung in diversen Studien an Tieren und Menschen nachgewiesen werden. Bereits in 1990 konditionierte Gorczynski Mäuse mit Saccharin als neutralen Stimulus und mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid als unkonditionierten Stimulus (Gorczynski 1990). Anschließend wurde den Mäusen allogene Haut transplantiert. In der folgenden Runde konnte durch die alleinige Gabe von Saccharin, nun als konditionierten Stimulus, ohne das Immunsuppressivum die Verhinderung der Abstoßungsreaktion erreicht werden. Folgende Studien bestätigten diesen konditionierten Placeboeffekt in der Transplantationsforschung anhand von Herztransplantationen an Ratten (Grochowicz et al. 1991; Exton et al. 1998).

Neuere Studien wenden diesen Effekt auch in der Immunforschung am Menschen an. So wurden den Teilnehmern einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie Getränke mit Lavendel- oder Erdbeergeschmack zusammen mit einer Tablette des Immunsuppressivums Cyclosporin-A gegeben. In der zweiten Woche wurde diese Tablette durch ein Placebo ersetzt, welches weiterhin zusammen mit den Getränken präsentiert wurde. Trotz Placebogabe konnte ähnlich wie bei der spezifischen Cyclosporin A-Wirkung, eine verminderte Synthese der Zytokine Interleukin-2 und Interferon nachgewiesen werden (Goebel et al. 2004).

Aus den Forschungsergebnissen der letzten Jahrzehnte lässt sich schlussfolgern, dass bei unbewussten physiologischen Abläufen, wie der Sekretion von Hormonen, klassische Konditionierung als Modell anzunehmen ist. Beispielsweise konnten Benedetti und Kollegen 2003 in einer Studie bestätigen, dass durch die vorangegangene Konditionierung mit dem 5-HT_{1B/1D}-Agonisten Sumatriptan, welcher die Sekretion des Wachstumshormons (GH) stimuliert und diejenige von Cortisol inhibiert, dies auch im Anschluss durch Placebogaben ausgelöst werden konnte. Nicht möglich hingegen war es allerdings, diese vorab konditionierten

Prozesse anschließend durch gegensätzliche verbale Instruktionen abzuschwächen. Damit konnte demonstriert werden, dass der Hormonhaushalt sich zwar durch auf klassische Konditionierung folgende Placebos steuern lässt, nicht aber durch verbale Instruktionen und dadurch zu induzierende Erwartungen zu beeinflussen ist (Benedetti et al. 2003a).

1.1.3.2 Erwartungen

Als Erwartungen bezeichnet man in der psychologischen Forschung Kognitionen, die in alltäglichen Interaktionen eines Individuums mit seiner Umwelt vorkommen und die Vorausschau auf zukünftige Ereignisse und die Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens berücksichtigen (Metz-Göckel 2019).

In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Erwartungen in großem Maße an der Placeboantwort beteiligt sind. Ein Modell aus der Parkinsonforschung, welches den Fokus auf einen dopaminerg gesteuerten Placebomechanismus legt, erklärt die Placeboantwort als Form eines belohnungsabhängigen Erwartungsprozesses (de la Fuente-Fernández et al. 2004). Auch in vorangegangenen Studien in diesem Bereich konnte dieser Zusammenhang zwischen der Placeboantwort und dem neuronalen Kreislauf, der für Belohnungen zuständig ist, bereits dargestellt werden (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002). Das Versprechen einer klinischen Verbesserung anhand einer Manipulation durch Medikamentengabe oder durch verbale Instruktionen induzierte bei den Patienten die Erwartung, eine Belohnung - in den genannten Studien eine Verbesserung der klinischen Funktionen - zu erhalten. Durch radiomarkiertes Racloprid, ein Wirkstoff, welcher mit Dopamin am Dopaminrezeptor D2 konkurriert, konnte in der PET eine Beteiligung des im neuronalen Kreislauf für Belohnung vor allem relevanten ventralen Striatums nachgewiesen werden (de la Fuente-Fernández et al. 2002).

Auch nachfolgende Studien an gesunden Probanden und anderen Konditionen als in der Parkinsonerkrankung zeigten einen Zusammenhang der neuronalen und biochemischen Prozesse der Placeboantwort mit der Erwartung von Belohnung (Scott et al. 2007; Schweinhardt et al. 2009), vermittelt durch das dopaminerge System (Scott et al. 2007; Haltia et al. 2008; Scott et al. 2008). Scott und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Placebos bei induziertem Schmerz an gesunden Individuen mit dem Ansprechen derselben Personen auf versprochene finanzielle Belohnung. Sie objektivierten die neuronalen Vorgänge durch Einsatz von ^{11}C -Racloprid in der PET und fMRT. Placebos induzierten neuronale Aktivität in diffusen Hirnregionen wie dem DLPFC, dem ACC und dem insulären Kortex (Wager 2004; Schweinhardt et al. 2009; Wager et al. 2011; Wrobel et al. 2014). Eine Freisetzung von Dopamin wurde sowohl im dorsalen (Haltia et al. 2008) als

auch im ventralen Striatum (insbesondere dem NA) (Scott et al. 2007; Haltia et al. 2008) beobachtet.



Abbildung 2 - Entstehung von Erwartungen (eigene Abbildung).

Ausgelöst werden kann das kognitive Phänomen der Erwartungen zum Beispiel durch Instruktionen. Instruktionen können zum Beispiel verbale Instruktionen im Sinne von verbalen Anweisungen sein, welche direkt an eine Person gesprochene Worte sein können, oder aber wie in vielen Studien, so auch bei unserer, unter anderem der Qualitätskontrolle wegen, allen Teilnehmern gleichermaßen durch schriftliche Informationsblätter vermittelt werden können. Ziel dieser verbalen Instruktionen ist, den Probanden zu suggerieren, dass z.B. eine Behandlung erfolgreich sein wird.

Wissenschaftliche Beispiele für die verbale Beeinflussung konnten sowohl an Patienten (Pollo et al. 2001) als auch an gesunden Probanden (Kirsch und Weixel 1988) gezeigt werden. Kirsch und Weixel führten 1988 eine Studie zur Wirkung von Kaffee oder Placebos auf Funktionen wie systolischen Blutdruck und Herzfrequenz an gesunden Probanden durch. Sie teilten diese in drei Gruppen ein, wobei einer Gruppe die typischen doppelblinden Instruktionen gegeben wurden, dass das Getränk entweder Koffein enthält oder ein Placebo ist. Eine andere Gruppe wurde fälschlicherweise die Instruktion gegeben, dass das Getränk auf jeden Fall Koffein enthält. Kirsch und Weixel konnten beobachten, dass vor allem bei

Teilnehmern der Gruppe, der gesagt worden war, dass sie auf jeden Fall Koffein erhalten würde, eine Steigerung der Herzfrequenz und eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks zu messen war, wie es durch den Genuss von Koffein zu erwarten wäre, obwohl die Teilnehmer koffeinfreien Kaffee erhalten hatten (Kirsch und Weixel 1988). Hiermit kann der Einfluss von verbalen Instruktionen auf die Placebowirkung durch Erwartungen gut veranschaulicht werden. Pollo und Kollegen konnten 2001 in einer Studie ähnliche Ergebnisse auf Placeboeffekte bei Schmerz an postoperativen Patienten zeigen. Thorakotomierte Patienten wurden in verschiedene Gruppe eingeteilt und erhielten die gleiche Basalinfusion, welche lediglich aus Kochsalzlösung bestand, erhielten aber jeweils unterschiedliche verbale Informationen zur Wirkung dieser basalen Infusion. Abhängig von ihrem Schmerz konnten die Patienten auf Wunsch Dosen des Opioids Buprenorphin erhalten. Damit konnte eine Schmerzfreiheit aller Patienten sichergestellt und gleichzeitig der Einfluss der verbalen Instruktionen objektiviert werden. Das Ergebnis war, dass Patienten der Gruppe, denen mit einer doppelblinden Information eine 50:50-Chance, dass die basale Information ein wirksames Schmerzmittel enthielt, versprochen wurde, knapp 20,8% weniger Buprenorphin verlangten als Patienten der Gruppe, denen gar nichts zur Wirkung der basalen Infusion gesagt worden war (Beobachtung der natürlichen Krankengeschichte). Noch übertroffen wurde dies durch die getäuschte Gruppe, der versprochen worden war, dass die Infusion auf jeden Fall (zu 100%) ein potentes Analgetikum enthalten würde, da diese 33,8% weniger Analgetika verlangte (Pollo et al. 2001). Diese Studie bestätigte nicht nur, dass man durch verbale Instruktionen einen signifikanten Placeboeffekt auslösen kann, sondern darüber hinaus auch, dass scheinbar ein Unterschied besteht, mit welcher Sicherheit beziehungsweise Unsicherheit die Instruktionen vermittelt werden.

Dieser Aspekt der Unsicherheit ist Bestandteil gegenwärtiger Studien. Zum einen gibt es Vertreter der zuerst angenommenen, auch von Pollo und Kollegen 2001 demonstrierten Vermutung, dass dann ein stärkerer Placeboeffekt ausgelöst wird, wenn die Unsicherheit am geringsten ist, das heißt, wenn den Personen versprochen wird, dass sie mit Sicherheit, also zu 100%, ein wirksames Medikament erhalten werden, da dann die Erwartung eines Ereignisses am größten sei (De Pascalis et al. 2002; Rief und Glombiewski 2012).

Widersprüchlich dazu haben andere Studien zeigen können, dass der Placeboeffekt hingegen dann am größten ist, wenn die Unsicherheit 50% beträgt, das heißt sie genauso groß ist wie die ihr entgegengesetzte Sicherheit. Diese Annahme geht auf die bereits auf Seite 9 angesprochene und an Morbus-Parkinson-Patienten demonstrierte Theorie zurück, dass der Placeboeffekt mit dem neuronalen Kreislauf für Belohnung zusammenhängt (de la Fuente-Fernández und Stoessl 2002; de la Fuente-Fernández et al. 2004). Dieser Erkenntnisse nach

ist die tonische Aktivierung der dopaminergen Neurone im Mittelhirn dann am größten, wenn die Unsicherheit am höchsten ist (Fiorillo et al. 2003; de la Fuente-Fernández et al. 2004). Dies ist bei einer Wahrscheinlichkeit des Eintretens der Belohnung von 0,5 der Fall und nimmt darunter oder darüber ab.

Dieser Zusammenhang lässt sich anhand einer Bernoulli-Verteilung darstellen (s. Abbildung 3).

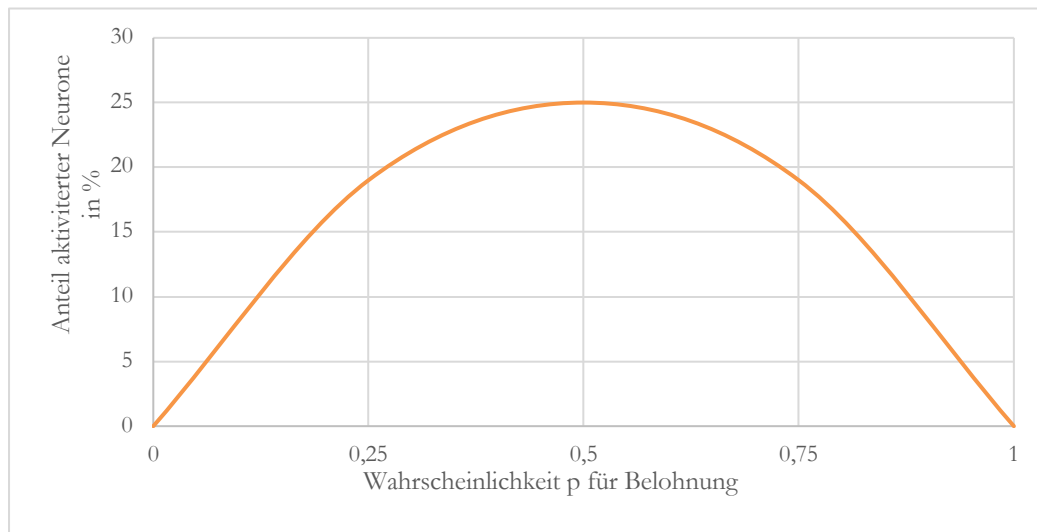


Abbildung 3 - Einfluss der Wahrscheinlichkeit p für das Eintreten der Belohnung auf den Anteil der tonischen Aktivierung dopaminergener Neurone (eigene Abbildung).

Demnach werden als Maximum 25% der dopaminergen Neurone im Mittelhirn mit Projektionen auf das ventrale und dorsale Striatum aktiviert, wenn die Unsicherheit am höchsten ist, also bei einer Wahrscheinlichkeit von 0,5. Bei an- oder absteigenden Wahrscheinlichkeiten von 0,25 oder 0,75 findet nur noch bei 19% der Neurone eine tonische Aktivierung statt. Gar keine Aktivierung findet statt, wenn die Wahrscheinlichkeit 0 ist oder aber 1, da es dann keine Unsicherheit bezüglich des Eintretens der Belohnung gibt. Denn es ist sicher, dass es bei einer Wahrscheinlichkeit von 0 keine und bei einer von 1 auf jeden Fall eine Belohnung gibt.

Aber auch durch die Farbe, Form oder Verabreichungsmethode eines Placebos können Erwartungen hinsichtlich der Effektivität induziert werden. Schon vor mehreren Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass die meisten Personen mit Tabletten der Farben Rot und Gelb eine stimulierende Wirkung assoziieren, wohingegen mit den Farben Blau und Grün eine beruhigende Wirkung verbunden wird (Schapira et al. 1970; Blackwell et al. 1972; Buckalew und Coffield 1982; de Craen et al. 1996; Khan et al. 2010). Kapseln und Injektionen werden von den meisten Personen als wirkungsvoller erachtet als Tabletten (Buckalew und

Coffield 1982). Auch durch Scheinoperationen und Scheinstimulationen konnten Placeboeffekte ausgelöst werden (Pollo et al. 2002; Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b).

Die eben genannten Studien zeigen auch die Relevanz der Verblindung. Es scheint von großem Belang zu sein, ob ein Medikament oder ein Placebo für den Patienten offen ersichtlich oder versteckt verabreicht wird, da durch Verblindung die Entstehung von Erwartungen teilweise verhindert werden kann. Amanzio und Kollegen konnten in einer Studie demonstrieren, dass das Schmerzempfinden von postoperativen Patienten stark davon beeinflusst wurde, ob sie sahen, dass sie Analgetika erhielten oder nicht. Patienten, die die Analgetikagaben durch einen Arzt beobachten konnten, zeigten eine deutlich effektivere Schmerzreduktion. Patienten hingegen, die ebenfalls dieselbe Dosis des Analgetikums erhielten, aber nicht genau wussten wann, da es über eine automatische Pumpe versteckt injiziert wurde, benötigten deutlich mehr zusätzliche Analgetika, um den Schmerz um 50% zu reduzieren (Amanzio et al. 2001). Weitere Untersuchungen mit anderen Medikamenten konnten diese Erkenntnisse bestätigen (Benedetti et al. 2003b).

Unterschiede konnten auch in der Wirksamkeit von *aktiven* und *passiven* Placebos demonstriert werden (Rief und Glombiewski 2012). Hierbei zeigte sich, dass *aktive* Placebos, also solche, die beispielsweise durch Zusatzstoffe Nebenwirkungen von Medikamenten, in diesem Fall ein Brennen durch zugesetztes Capsaicin auf Schleimhäuten, imitieren sollen, stärkere Erwartungen und einen damit einhergehenden stärkeren Placeboeffekt auslösen konnten. *Passive* Placebos, also solche ohne Zusätze aktiver Wirk- oder Zusatzstoffe, lösten hingegen weniger starke Erwartungen und einen schwächeren Placeboeffekt aus.

1.1.3.3 Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen

Da an der Placeboantwort viele psychologische Mechanismen beteiligt sind und nicht alle Individuen gleichermaßen auf Placebos ansprechen, stellt sich die Frage, ob es bestimmte Persönlichkeitsmerkmale gibt, die die individuelle Wirksamkeit von Placebos beeinflussen.

Hinsichtlich der soeben aufgeworfenen Frage haben Geers und Kollegen 2005 an gesunden Studenten den Zusammenhang zwischen *Optimismus* und dem Ansprechen auf Placebos untersucht. Zur Bestimmung, ob die Teilnehmer eher eine optimistische bzw. pessimistische Einstellung vertreten, füllten diese zunächst einen Persönlichkeitstest aus, den Life Orientation Test Revised (LOT-R) (Scheier et al. 1994), der dies evaluiert. Da wir diesen Test auch bei unseren Probanden angewandt haben, werde ich ihn im Methodenteil näher erläutern. Geers und Kollegen konnten mit ihrem Experiment zeigen, dass pessimistische Teilnehmer im Gegensatz zu optimistischeren Teilnehmern eher auf negative Instruktionen ansprachen. Sie fühlten sich eher schlechter durch eine Tablette, die in Wirklichkeit ein Placebo war, von

der ihnen aber erzählt worden war, dass sie sich dadurch schlechter fühlen würden (Geers et al. 2005). Dieser Zusammenhang konnte in weiteren Studien mit Experimenten zu Optimismus und dem Ansprechen auf Placebos bei Schmerz bestätigt werden (Morton et al. 2009; Geers et al. 2010).

Des Weiteren konnte eine Relevanz des Ausmaßes der *Suggestibilität* einer Person gezeigt werden. Besonders suggestible Individuen konnten effektiver durch Instruktionen, die eine Schmerzverminderung versprachen, beeinflusst werden (De Pascalis et al. 2002). Der Zusammenhang von Suggestibilität und Placeboantwort konnte auch anhand bildgebender Verfahren veranschaulicht werden (Huber et al. 2013).

Schweinhardt und Kollegen haben erforscht, ob und in welchem Ausmaß die bereits zuvor mit dem dopaminergen System in Verbindung gebrachten Persönlichkeitsmerkmale wie nach Neuigkeiten suchend, Verhaltensantrieb, nach Spaß suchend, Schadensvermeidung und Ansprechen auf Belohnung einen Einfluss auf das Ansprechen auf Placebos bei Schmerz haben. Es konnte ein vermehrtes Ansprechen und somit eine stärkere Schmerzhemmung durch das applizierte Placebo bei den Teilnehmern nachgewiesen werden, die in den zuvor ausgefüllten Fragebögen hohe Punktzahlen für die Merkmale Verhaltensantrieb, nach Neuigkeiten und nach Spaß suchend erreicht hatten (Schweinhardt et al. 2009).

Weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses von Persönlichkeitsmerkmalen lieferten Peciña und Kollegen im Jahre 2013. Die Ausprägung besonderer Persönlichkeitsmerkmale der gesunden Studienteilnehmer wurden zunächst anhand multipler Fragebögen evaluiert. Im anschließenden Experiment konnte eine stärkere Schmerzhemmung durch ein Placebo bei den Probanden beobachtet werden, die höhere Ausprägungsgrade für die Dimensionen Ego-Resilienz, die NEO-Dimensionen Freimütigkeit und Altruismus aufwiesen. Eine negative Korrelation konnte bei Probanden mit höherem Ausprägungsgrad der NEO-Dimension Reizbarkeit aufgezeigt werden. Objektiviert wurde dies anhand von PET-Scans und des in Blutproben gemessenen Parameters des Stresshormons Cortisol, welches ebenfalls in geringerem Ausmaß bei diesen Probanden zu messen war (Peciña et al. 2013).

1.1.4 Klinische Relevanz und Limitationen

In der bisherigen Forschung ist der Placeboeffekt in vielen verschiedenen Bereichen sowohl an gesunden als auch an kranken Probanden demonstriert und zur Therapie eingesetzt worden (für eine Zusammenfassung siehe Price et al. 2008). Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf den bereits angesprochenen Bereichen Schmerz (Tracey 2010; Colloca et al. 2013; Klinger et al. 2014; Medoff und Colloca 2015) und neurologischen Erkrankungen wie dem

Morbus Parkinson (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002; Pollo et al. 2002; Benedetti et al. 2004; de la Fuente-Fernández et al. 2004; McRae et al. 2004; Lidstone et al. 2010; Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b).

Seit vielen Jahrzehnten gilt das Placebo als Standard für pharmakologische Studien und als Grundlage der Evidenz-basierten Medizin (EBM). Die Wirksamkeit eines neuen Medikaments wird zumeist evaluiert, indem man die Unterschiede der mit dem neuen, zu testenden Medikament behandelten Gruppe von Probanden zu einer Gruppe vergleicht, die lediglich ein Placebo, erhalten hat. Werden Unterschiede zwischen den Gruppen gemessen, soll dies auf die Wirksamkeit des neuen Medikaments zurückzuführen sein. Hierbei sind die Studienteilnehmer zumeist zufällig eingeteilt worden und die Zuordnung zur Placebo- oder Medikamentengruppe ist zumeist sowohl für die Teilnehmer als auch für die Versuchsleiter, unbekannt. Dies bezeichnet man als den typischen doppelblinden und randomisiert-kontrollierten klinischen Versuch (RCT).

Die Wirkung des Placeboeffekts bei Patienten verschiedener Erkrankungen ist zumeist anhand dieser Studien evaluiert worden. Problematisch ist hierbei allerdings, dass es oftmals keine Gruppe gab, bei der die natürliche Krankengeschichte beobachtet worden ist (Finniss et al. 2010). Somit wurden relevante Faktoren, wie die spontane Remission von Symptomen, nicht mit einbezogen (Finniss et al. 2010).

Im klinischen Alltag scheint die Verabreichung von Placebos an der Tagesordnung zu sein (Nitzan und Lichtenberg 2004; Tilburt et al. 2008). In einer groß angelegten, US-amerikanischen Umfrage wurden 1200 praktizierende Internisten und Rheumatologen befragt, wie oft sie Placebos verschreiben und ob sie dabei auf Präparate ohne pharmakologische Substanzen oder Präparate mit Wirkstoffen, von welchem sie aber glauben, dass er auf die Symptome des Patienten keine Wirksamkeit hat, zurückgreifen. Von den 56%, die insgesamt antworteten, gab knapp die Hälfte an, regelmäßig Placebos zur Therapie einzusetzen. Wenige verwendeten Tabletten aus Zucker (2%) oder Kochsalzlösung (3%). Die meisten verschrieben freiverkäufliche Schmerzmittel (41%) oder Vitamine (38%). Einige verschrieben Antibiotika (13%) oder Beruhigungsmittel (13%). Die wenigsten informierten die Patienten explizit über den Gebrauch eines Placebos (5%), der Großteil (68%) beschrieb das eingesetzte Placebo als sonst bei anderen Konditionen eingesetztes Präparat, welches potenziell hilfreich bei den Symptomen des Patienten sein wird (Tilburt et al. 2008).

Argumente kontroverser Diskussionen über den klinischen Einsatz von Placebos sind vor allem die Täuschung der Patienten und mögliches Vorenthalten einer wirksameren Therapie (Lichtenberg et al. 2004; Miller et al. 2005; Bostick et al. 2008; Finniss et al. 2010).

Diesbezüglich interessant ist, dass bereits demonstriert worden ist, dass Placebos auch dann wirksam sind, wenn Patienten über die Anwendung informiert worden sind. Das offene „open-label“ Studiendesign ist bereits erfolgreich bei Patienten mit dem Reizdarmsyndrom (Kaptchuk et al. 2010; Ballou et al. 2017), Depressionen (Kelley et al. 2012) und sogar bei Kindern mit ADHS (Sandler und Bodfish 2008) angewandt worden. Potenzielle Erklärungsmechanismen dafür sind die bereits angesprochene klassische Konditionierung (Benedetti et al. 2003a; Schafer et al. 2015) und weitere Faktoren wie die Anwesenheit von medizinischem Personal, die offene Administration und die Verringerung von Angst (Amanzio et al. 2001; Benedetti et al. 2003b).

1.2 Lernen und Gedächtnis

Lernen und Gedächtnis sind grundlegende kognitive Funktionen für das alltägliche Leben und Überleben. Unter *Lernen* versteht man im Allgemeinen eine Veränderung im Verhalten, welche auf neu erworbenem Wissen beruht (vgl. Schacter und Wagner 2012, S.1441). *Gedächtnis* beschreibt den Prozess, bei dem das neu erworbene Wissen gespeichert wird und später abgerufen werden kann (vgl. Schacter und Wagner 2012, S.1441). Vor allem in den letzten Jahrzehnten wurden viele neue Erkenntnisse zu Lernen und Gedächtnis gewonnen.

Es gibt verschiedene Formen von Gedächtnis und Lernen, welche durch die Interaktion verschiedener neuroanatomischer Strukturen gesteuert werden. Das Gedächtnis kann nach zeitlichen und inhaltlichen Kriterien unterteilt werden. Zeitlich gesehen gibt es ein Kurzzeitgedächtnis, in dem Informationen einige Sekunden bis Minuten gespeichert werden, und ein Langzeitgedächtnis, in dem Informationen für deutlich längere Zeit abrufbar sind. Damit Informationen aus dem Kurzzeit-, auch Arbeitsgedächtnis, langfristig gespeichert werden können, müssen diese Inhalte selektiv in das Langzeitgedächtnis transferiert werden. Der bekannte Fall des H. M. gab bereits Mitte der 1950er Jahre erste Hinweise darauf, dass verschiedene neuroanatomische Regionen in das Kurz- bzw. Langzeitgedächtnis involviert sind. Zur Therapie seiner bis dato therapierefraktären Temporallappenepilepsie wurden H. M. der Hippocampus, die Amygdala und Anteile des temporalen Kortex neurochirurgisch entfernt. Als Resultat war zu beobachten, dass zwar die Epilepsie besser kontrolliert war, es H. M. jedoch nicht mehr möglich war, neue Informationen vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis zu übertragen, wohingegen das Kurzzeitgedächtnis intakt war und Inhalte, die vor der Operation bereits im Langzeitgedächtnis gespeichert waren, ebenfalls unbeeinflusst blieben (vgl. Schacter und Wagner, S.1441-45).

Inhaltlich gesehen kann das Langzeitgedächtnis in explizit und implizit unterteilt werden. Im expliziten oder deklarativen Gedächtnis werden Inhalte gespeichert, an die wir uns bewusst erinnern können (vgl. Schacter und Wagner 2012, S.1446). Dies können zum einen Fakten sein, wie z.B. die Bedeutung eines neu erlernten Wortes (semantisches Gedächtnis), oder persönliche Erlebnisse, wie z.B. wann und wo wir zuletzt im Urlaub waren (episodisches Gedächtnis). Implizite Gedächtnisinhalte werden hingegen in aller Regel unbewusst gespeichert und automatisch und unbewusst abgerufen (vgl. Schacter und Wagner 2012, S. 1446). Zum impliziten Gedächtnis zählt beispielweise das prozedurale Gedächtnis, in welchem Fähigkeiten, wie z.B. das Fahrradfahren, unbewusst gespeichert werden. Weitere Formen des impliziten Gedächtnisses sind nicht-assoziatives (Habituation, Dishabituation und Sensitivierung) (vgl. Schacter und Wagner 2012, S. 1454) und assoziatives Lernen (klassische und operante Konditionierung) (vgl. Schacter und Wagner 2012, S.1454-57). Beim assoziativen Lernen wird eine Assoziation verschiedener Stimuli erlernt (vgl. Schacter und Wagner 2012, S.1454-57). Dies ist, wie bereits in Kapitel 1.1.3 beschrieben, bei der klassischen Konditionierung die Assoziation zweier Stimuli (Futter und Geräusch einer Glocke) und in der operanten Konditionierung die Assoziation eines gezeigten Verhaltens des Individuums mit den darauf erfolgten Konsequenzen.

1.2.1 Instrumentelles Lernen

Als Form des assoziativen Lernens entdeckte Edgar Thorndike die operante Konditionierung in Tierexperimenten (Thorndike 1898). Einen weiteren großen Beitrag hierzu leistete B.F. Skinner. In ihren Versuchen wurden die Tiere, vor allem Katzen, Ratten und Tauben, in Boxen platziert und erhielten auf das Ausführen eines bestimmten Verhalten hin eine Belohnung (Thorndike 1898; Skinner 2011). Sie lernten zum Beispiel durch Versuch und Irrtum, dass die Betätigung eines in der Box befindlichen Hebels zu einer Belohnung z. B. dem Erhalt von Futter, führte. Da der Erhalt von Futter für das Tier einen positiven Verstärker symbolisierte, präsentierte es das dazu führende Verhalten nun öfter (vgl. Schacter und Wagner 2012, S.1456).

Im Gegensatz zur klassischen Konditionierung, bei der die Assoziation zweier Stimuli geknüpft wird, besteht die Assoziation bei der operanten Konditionierung zwischen einem Verhalten und der daraus resultierenden Folge (vgl. Schacter und Wagner, S.1457). Dies kann wie im oben genannten Beispiel eine positive Folge sein und als positiver Verstärker wirken oder aber eine negative Folge bzw. Bestrafung und das Verhalten abschwächen.

Bei der operanten Konditionierung lernt das Tier, dass eine seiner natürlichen, spontan ausgeführten Verhaltensweisen (z.B. Laufen, Picken, sich aufrichten, sich putzen etc.) zu einer Belohnung führt, und wird dieses natürliche Verhalten bei einer positiven Verstärkung, nach vielen Wiederholungen dieser Assoziation, öfter ausführen. Der Terminus instrumentelle Konditionierung beziehungsweise instrumentelles Lernen beschreibt einen ähnlichen Zusammenhang und wird oft gleichermaßen verwendet. Der grundlegende Unterschied ist, dass beim instrumentellen Lernen das Verhalten direkt als ein Instrument benutzt wird, um eine bestimmte Folge herbeizuführen.

Nicht nur bei Tieren, sondern auch bei Menschen ist instrumentelle beziehungsweise operante Konditionierung zu beobachten. Ein Beispiel ist ein Kind, das seinen Elternteil bittet, etwas für es zu tun. Als dieses nicht gleich reagiert, fragt das Kind öfter, lauter und ungeduldiger. Daraufhin sagt der Elternteil, das Kind solle aufhören zu *quengeln*, führt aber trotzdem die vom Kind verlangte Handlung aus. Dadurch, dass der Elternteil letztendlich die Handlung ausgeführt hat, lernt das Kind, dass sein Verhalten, in diesem Falle das *Quengeln*, zum erwünschten Ziel geführt hat und wird dieses auch in Folge öfter zeigen (Myers 2014, S. 302).

1.2.2 Theorie des bestärkenden Lernens³ und Treffen von Entscheidungen

Die Theorie des bestärkenden Lernens (Sutton und Barto 1998) beruht auf Modellen des maschinellen Lernens und wurde 1998 von Sutton und Barto auf den Menschen übertragen. Die grundlegende Annahme ist, dass ein Individuum stets bestrebt ist, die maximale Belohnung in zukünftigen Handlungen zu erreichen. Hierbei repräsentieren imaginäre Schätzungen eines Individuums, sog. Wertefunktionen⁴, die geschätzte Summe zukünftiger Belohnungen bei einer bestimmten Handlung. Wertefunktionen können nach Erfahrung von Bestrafung oder Belohnung nach jeder Handlung – und für jede solche spezifisch -modifiziert werden, um Fehler in folgenden Vorhersagen zu vermindern. Die Differenz zwischen der erhaltenen und der geschätzten Belohnung wird als Vorhersagefehler⁵ bezeichnet (Sutton und Barto 1998). Der Vorhersagefehler ist von besonderer Bedeutung, da ohne ihn kein Lernen stattfinden würde. Denn wenn es lediglich perfekt geschätzte Ergebnisse gäbe, wäre keine Änderung der Wertefunktionen nötig, da ja die bereits bestehende Wertefunktion zu einer perfekten Vorhersage geführt hätte.

³ Übersetzung der englischen Bezeichnung *reinforcement learning*

⁴ Übersetzung der englischen Bezeichnung *value function*

⁵ Übersetzung der englischen Bezeichnung *reward prediction error*

Diese Annahmen konnten auch durch andere Wissenschaftler in den letzten Jahrzehnten vielfach bestätigt werden (Schultz 1998; Schultz 2002; Fiorillo et al. 2003; Frank et al. 2004; Schultz 2015). Ein klassischer Test zur Untersuchung von instrumentellem/ bestärkendem Lernen geht auf Frank und Kollegen zurück (Frank et al. 2007) und beinhaltet neben den bereits erläuterten Parametern die Lernrate α , welche angibt, wie der Vorhersagefehler genutzt wird, um den geschätzten Wert der Handlungen zu modifizieren. Der Parameter β ist der Geräuschparameter, welcher beschreibt, in welchem Ausmaß der geschätzte Wert für eine Handlung die Entscheidung zwischen der *Ausnutzung*⁶, das heißt der Wahl der Handlung mit dem höchsten geschätzten Wert, und *Erforschung*⁷, das heißt der Wahl einer zufälligen Handlung, beeinflusst (Jocham et al. 2011). Dies entsteht, da in der Realität nicht immer ausschließlich die Handlung mit dem größten geschätzten Wert gewählt wird, sondern manchmal auch die Alternative in der Hoffnung, dass mit dieser zufällig gewählten Alternative eine noch bessere Belohnung erzielt werden kann (Frank et al. 2007).

Auf neuronaler Ebene scheint das dopaminerge System in großem Maße am bestärkenden Lernen beteiligt zu sein (für eine Zusammenfassung siehe (Bromberg-Martin et al. 2010)). Schultz und Kollegen konnten bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten an Tieren nachweisen, dass Belohnungen phasische Dopaminausschüttungen im Mittelhirn auslösen (Schultz 1998). Schultz konnte nachweisen, dass die Aktivität hierbei am größten war, wenn die Überraschung am größten war. Das heißt, je nachdem wie groß die Diskrepanz zwischen erwarteter und erfahrener Belohnung war, desto mehr Dopamin wurde ausgeschüttet (Fiorillo et al. 2003). Dies hat zur Folge, dass in den von den dopaminergen Signalen erreichten Zielregionen funktionelle und strukturelle Veränderungen gefördert werden, was man als neuronale Plastizität bezeichnet (Montague et al. 1996; Schultz 1998). Dies ist die Voraussetzung für Lernprozesse und führt dazu, dass jene zu Erfolgen führende Handlungen bestärkt und solche zu Misserfolgen führende Handlungen abgeschwächt werden. Strukturell konnte vielfach die Beteiligung des Striatums (Knutson et al. 2001; Delgado et al. 2005; Schönberg et al. 2007) und des präfrontalen Kortex (Blair et al. 2006; Gläscher et al. 2009; Jocham et al. 2011) nachgewiesen werden. Es konnte demonstriert werden, dass belohnungsabhängige Lernprozesse im Striatum durch pharmakologische Manipulation des Dopaminsystems beeinflusst wurden (Pessiglione et al. 2006). Das Striatum scheint hierbei an der Generierung des Vorhersagefehlers beteiligt zu sein (O'Doherty et al. 2004; Schönberg et al. 2007). Der präfrontale Kortex scheint vor allem für Wertefunktionen relevant zu sein (O'Doherty et al. 2004,

⁶ Übersetzung der englischen Bezeichnung *exploitation*

⁷ Übersetzung der englischen Bezeichnung *exploration*

Gläscher et al 2009). Hierbei wird vermutet, dass durch den Austausch mit Gedächtnisinhalten von Vorerfahrungen verschiedene Werte für Handlungen generiert werden und diese durch folgende Erfahrungen durch Versuch und Irrtum aktualisiert werden. Es wird vermutet, dass hierbei simultan eine Vielzahl an Wertefunktionen existiert, welche sich durch neurophysiologische Prozesse gegenseitig inhibieren (Jocham et al. 2012).

Es konnte demonstriert werden, dass dem Lernen durch Erfolg/ Gewinn und Lernen durch Irrtum/ Verlust verschiedene neuronale Mechanismen zugrunde liegen. Frank und Kollegen konnten in einer Studie an Parkinsonpatienten zeigen, dass die Parkinsonpatienten, welche Dopaminpräparate zur Behandlung der Parkinsonsymptome erhielten, bessere Ergebnisse beim Lernen durch Gewinn erzielten als Patienten, die keine Dopaminpräparate erhielten (Frank et al. 2004). Diese Ergebnisse waren im Einklang mit der Vermutung, dass eine erhöhte Dopaminausschüttung im Mittelhirn zu Lernprozessen durch positive Rückmeldung beiträgt. Im Gegensatz dazu bestand die Annahme, dass bei negativer Rückmeldung eine Verminderung der Dopaminkonzentration zum Lernen durch Verlust führt. In der Patientengruppe, welche keine Dopaminpräparate erhielt, war aufgrund der Erkrankung von verminderten Dopaminspiegeln im Mittelhirn auszugehen. Frank und Kollegen konnten in ihrer Studie zeigen, dass Parkinsonpatienten ohne Dopaminmedikation bessere Ergebnisse bei Lernen durch Verlust erzielten als Patienten mit Dopaminmedikation. Frank und Kollegen postulierten, dass beim Lernen durch Gewinn die erhöhte Dopaminausschüttung den direkten „Go“- Weg in den Basalganglien aktiviere, bei welchem vor allem D1-Dopaminrezeptoren von Relevanz seien. Beim Lernen durch Verlust werde hingegen der indirekte „NoGo“- Weg in den Basalganglien aktiviert, welcher vor allem durch D2-Dopaminrezeptoren zu einer Verstärkung der Inhibition führen würde (Frank et al. 2004). In einer folgenden Studie an Probanden mit einer durch eine genetische Veränderung induzierten Verringerung der D2-Rezeptorendichte konnte gezeigt werden, dass die Probanden Einschränkungen beim Lernen durch negative Rückmeldungen hatten, wohingegen ihr Lernen durch positive Rückmeldung unbeeinträchtigt war (Klein et al 2007).

1.2.3 Neuronale Plastizität

Neuronale Plastizität beschreibt strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn eines Individuums, welche eine Voraussetzung für die Formation von Gedächtnis und Lernen darstellt. In der Vergangenheit ging man davon aus, dass die Gehirnentwicklung größtenteils auf die frühe Kindheit beschränkt wäre. Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte konnten allerdings zeigen, dass das Gehirn während des ganzen Lebens dynamischen Veränderungen

ausgesetzt ist (Bennett et al. 1964; Rakic 2002) und es so möglich macht, sich an Veränderungen anzupassen und durch Erfahrungen zu lernen (Pascual-Leone et al. 2005). Strukturell kann Plastizität z.B. auf kortikaler Ebene, z.B. posttraumatisch (Pascual-Leone et al. 2011), oder auf Zellebene strukturell zwischen Synapsen beobachtet werden. Als funktionelle Veränderungen können beispielsweise Änderungen der zellulären Erregbarkeit stattfinden.

1.2.3.1 Synaptische Plastizität

Unter *synaptischer Plastizität* versteht man Veränderungen an synaptischen Verbindungen. Diese können zum einen anatomisch sein, z.B. als Formationen neuer oder weiterer synaptischer Verbindungen. Anatomische Änderungen führen meistens zu langfristigen Veränderungen neuronaler Prozesse (vgl. Kandel und Siegelbaum 2012, S. 1483). Funktionelle Plastizität kann z.B. eine Modulation der Rezeptoren sein. Diese kann einen Einfluss auf die Menge des präsynaptisch ausgeschütteten Neurotransmitters oder auf die in der Postsynapse generierte Antwort haben (vgl. Kandel et al. 2012, S. 283). Ein für das Lernen relevantes Beispiel ist die Langzeitpotenzierung, englisch *long-term potentiation* (LTP), welche durch einen starken Kalziumioneneinstrom in die Postsynapse getriggert wird (vgl. Kandel und Siegelbaum 2012, S.1495). Im „normalen“ Zustand können K^+ und Na^+ nur durch AMPA-Glutamatrezeptoren fließen, da die NMDA-Glutamatrezeptoren durch Mg^{2+} blockiert sind (vgl. Kandel und Siegelbaum 2012, S.1495). Der starke Einstrom von Kalziumionen bei hochfrequenten, tetanischen Stimulationen führt durch die starke Depolarisation zur Deblockade der NMDA-Glutamatrezeptoren, durch welche nun auch K^+ , Na^+ und Ca^{2+} fließen können (vgl. Kandel und Siegelbaum 2012, S.1495). Durch den starken Kalziumioneneinstrom werden komplexe biochemische Kaskaden aktiviert, welche die synaptische Übertragung zum einen durch den Einbau von AMPA-Glutamatrezeptoren in die postsynaptische Membran und zum anderen durch eine verstärkte präsynaptische Transmitterausschüttung verstärken (vgl. Kandel und Siegelbaum 2012, S.1495).

1.2.3.2 Nicht-synaptische Plastizität

Als *nicht-synaptische Plastizität* versteht man Veränderungen in Bereichen des Neurons, die nicht direkt Teil der Synapse sind. Hierbei können kurz- oder langfristige Veränderungen an Soma, Axon oder Dendriten entstehen, bei denen es z.B. durch die Modifikation spannungsabhängiger Ionenkanäle zu einer veränderter Wahrnehmung exzitatorischer oder inhibitorischer Signale kommt (Kemenes et al. 2006).

1.3 Nicht-invasive Hirnstimulation (NIBS)

Die Bezeichnung *Nicht-invasive Hirnstimulation*, aus dem Englischen *non-invasive brain stimulation* (NIBS), umfasst verschiedene neurophysiologische Techniken, welche nicht-invasiv Vorgänge im zentralen Nervensystem (ZNS) modulieren können. Dies gelingt beispielsweise durch reversible Änderungen der neuronalen Erregbarkeit und durch synaptische Plastizität. Genauer erklären möchte ich dies anhand von zwei, für meine Dissertation durchgeführte Studie, relevanten Verfahren.

1.3.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Eine Technik ist die *transkranielle Gleichstromstimulation*, aus dem Englisch *transcranial direct current stimulation* (tDCS). Vor fast zwei Jahrzehnten erlangte diese Technik neue Bedeutung für die humane neurophysiologische Forschung. Vor allem zwei Studien konnten erstmals relevante Effekte der nicht-invasiven Hirnstimulation mit Gleichstrom auf die Neuromodulation am Menschen zeigen (Priori et al. 1998; Nitsche und Paulus 2000).

Der tDCS liegt eine nicht-invasive Stimulation des Gehirns mit Gleichstrom in geringer Stromstärke zugrunde. Zwischen mindestens zwei auf der Kopfhaut positionierten, mit einer Elektrodenpaste versehenen Elektroden, darunter eine positive, der Anode und eine negative, der Kathode, fließt - ausgehend von einem speziellen Stimulator - in der Regel ein Gleichstrom von 1-2 mA (Priori et al. 1998; Nitsche und Paulus 2000). Je nachdem, ob es sich um eine anodale oder kathodale Stimulation handelt, wird die Anode oder die Kathode über dem zu stimulierenden Areal platziert. Die Dauer sollte für eine effektive Stimulation mindestens drei min bei 1,0 mA betragen (Nitsche und Paulus 2000).

Als Effekt der Stimulation ist eine unterschwellige Modulation neuronaler Membranpotentiale zu beobachten. Hierdurch können die kortikale Erregbarkeit und Aktivität beeinflusst werden (Purpura und Mcmurtry 1965). Hierbei wird vermutet, dass anodale Stimulation, durch neuronale Depolarisation, exzitatorisch und im Gegensatz dazu kathodale Stimulation, durch Hyperpolarisation, inhibitorisch wirken (Bindman et al. 1964; Purpura und Mcmurtry 1965). Es konnte diesbezüglich in der humanen neurophysiologischen Forschung demonstriert werden, dass die Effekte der anodalen Stimulation durch den Natriumkanalblocker Carbamazepin (CBZ) verhindert und durch den Kalziumkanalblocker Flunarizin (FLU) reduziert wurden (Nitsche et al. 2003c). Bei kathodaler Stimulation konnten hingegen keine Effekte auf die kortikale Exzitabilität durch die Blockade von Kalzium- oder Natriumkanälen beobachtet werden (Nitsche et al. 2003c). Im Gegensatz dazu hatte pharmakologische Modulation der NMDA- und GABA-Rezeptoren weder in der anodalen noch in der

kathodalen Stimulation Einfluss auf die Effekte während der Stimulation (Nitsche et al. 2003c). Folglich ist davon auszugehen, dass tDCS direkt während der Stimulation nur Einfluss auf Membranpotentiale hat und nicht auf glutamaterge oder GABAerge interneuronale Verbindungen (Nitsche et al. 2005).

Allerdings halten die oben beschriebenen Effekte auf das Membranpotential nur wenige Minuten an. Für langanhaltende Effekte werden Veränderungen der synaptischen Plastizität im Sinne einer veränderten Stärke synaptischer Verbindungen des Kortex benötigt (Stagg und Nitsche 2011). Es konnte demonstriert werden, dass zur Induktion der langanhaltenden Effekte durch anodale tDCS eine Depolarisation der Membran notwendig zu sein scheint, da langanhaltende Effekte durch medikamentöse Blockade der Kalzium- oder Natriumkanäle inhibiert wurden (Nitsche et al. 2003c). Glutamerge Interneurone scheinen bei langanhaltenden Effekte durch sowohl anodale als auch kathodale tDCS besonders relevant zu sein (Nitsche et al. 2003c). Die Gabe des NMDA-Rezeptoragonisten d-Cycloserin (CYC) in Kombination mit tDCS verlängerte beispielsweise die Dauer der langanhaltenden Effekte durch anodale tDCS, wohingegen die Exzitabilität nach einer anodalen Stimulation durch den NMDA-Rezeptorantagonist Dextrometorphan (DMO) blockiert wurde (Liebetanz et al. 2002; Nitsche et al. 2003c). Daneben konnte auch die Beteiligung GABAerger Interneurone an den Nacheffekten durch tDCS demonstriert werden (Nitsche et al. 2004b). Darüber hinaus können die Nacheffekte durch verschiedene Neuromodulatoren beeinflusst werden (Stagg und Nitsche 2011). Katecholamine (Nitsche et al. 2004a) und Serotonin (Nitsche et al. 2009) scheinen hierbei die NMDA-vermittelte neuronale Plastizität durch anodale tDCS generell zu fördern, wohingegen durch Dopamin (Kuo et al. 2008) und Acetylcholin (Kuo et al. 2007) sowohl fördernde als auch inhibierende Einflüsse demonstriert werden konnten.

1.3.1.1 Sicherheit und Verträglichkeit von tDCS

Es konnte vielfach nachgewiesen werden, dass keine hirnstrukturellen Schäden durch die Anwendung von tDCS beim Menschen entstanden sind. So konnten beispielsweise keine Hirnödeme im MRT gefunden werden (Nitsche et al. 2004c) und auch die Werte der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) fanden sich nach der Anwendung von tDCS normwertig (Nitsche et al. 2003b). Potenziell können durch den Strom Hautverbrennungen entstehen, gerade deshalb ist die korrekte Applikation einer geeigneten Elektrodenpaste notwendig (Woods et al. 2016). Elektrodengels sollten hingegen nicht verwendet werden, da sie zu flüssig sind, um dick genug aufgetragen zu werden (Woods et al. 2016). TDCS stellt nicht nur eine sichere, sondern auch relativ verträgliche Methode dar. Poreisz und Kollegen werteten in einer Studie die Nebenwirkungen von über 500 tDCS-Sitzungen an größtenteils gesunden

(75,5%) Probanden aus (Poreisz et al. 2007), wobei mit 70,6% als häufigste Nebenwirkung Kribbeln angegeben wurde. Weitere beschriebene Nebenwirkungen waren eine leichte Müdigkeit mit 35,3% und Jucken mit 30,4%. Deutlich weniger Probanden berichteten von Kopfschmerzen (10,8%), Übelkeit (2,9%) und Schlaflosigkeit (0,98%) (Poreisz et al. 2007). Interessant hierbei war außerdem, dass Kribbeln und Jucken stärker bei den gesunden Probanden ausgeprägt waren, wohingegen Patienten häufiger zu Kopfschmerzen tendierten (Poreisz et al. 2007).

1.3.1.2 Einfluss von tDCS auf kognitive Funktionen

Zahlreiche Studien konnten den Einfluss von tDCS auf motorische (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001; Nitsche et al. 2003a; Nitsche et al. 2003b), somatosensorische (Dieckhöfer et al. 2006) und visuelle (Antal et al. 2001; Antal et al. 2004a; Antal et al. 2004b) Prozesse demonstrieren. Bei verschiedenen neuropsychiatrischen (Kuo et al. 2014) und neurologischen (Flöel 2014) Erkrankungen konnten positive Effekte durch tDCS erzielt werden. Der Einfluss von tDCS auf kognitive Funktionen wurde vielfach anhand verschiedener Gedächtnis- und Lernaufgaben sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten mit kognitiven Einschränkungen evaluiert.

Fregni et al. untersuchten beispielsweise den Einfluss von anodaler und kathodaler tDCS des linken DLPFC auf das Arbeitsgedächtnis gesunder Probanden. Anodale tDCS des linken DLPFC führte hierbei zu besseren Leistungen in einem Test für das Arbeitsgedächtnis, wohingegen kathodale tDCS keinen Einfluss hatte (Fregni et al. 2005). Boggio und Kollegen konnten demonstrieren, dass anodale tDCS über dem linken DLPFC auch bei Parkinsonpatienten verbesserte Leistungen des Arbeitsgedächtnisses induzieren konnte. Allerdings waren die besseren Leistungen hier erst bei einer Intensität von 2 mA messbar, wohingegen bei einer Intensität von 1 mA keine signifikanten Verbesserungen gemessen werden konnten (Boggio et al. 2006). Dass es durch anodale tDCS möglich ist, auch länger andauernde Effekte auf Gedächtnisleistungen auszulösen, konnten Boggio et al. an Alzheimer-Patienten zeigen. Dort führte eine an fünf aufeinanderfolgenden Tagen applizierte tDCS über dem temporalen Kortex, mit einer Intensität von 2 mA, zu einer mindestens für vier Wochen andauernden Verbesserung der visuellen Wiedererkennungsfähigkeiten (Boggio et al. 2012).

Eine andere Domäne kognitiver Funktionen untersuchten de Vries et al. Sie konnten demonstrieren, dass anodale tDCS über dem Broca-Areal bei gesunden Probanden zu besseren Leistungen in einem Test zum Erlernen von künstlicher Grammatik führte (de Vries et al. 2010). Es folgten Studien an Patienten nach vorangegangenen Schlaganfällen mit Aphasie, bei welchen bisher allerdings nicht immer differenziert werden konnte, ob tDCS allein

oder durch die Kombination mit Trainingsaufgaben zu Verbesserungen geführt hat (für eine aktuelle Zusammenfassung siehe (Wortman-Jutt und Edwards 2017).

Einige Studien der letzten Jahre haben den Einfluss von tDCS auf instrumentelles Lernen untersucht. So demonstrierten Fecteau und Kollegen, dass das Risikoverhalten junger, gesunder Probanden beim Treffen von Entscheidungen durch kathodale Stimulation des linken DLPFC zusammen mit anodaler Stimulation des rechten DLPFC vermindert wurde, wobei umgekehrt anodale tDCS des linken DLPFC zusammen mit kathodaler tDCS des rechten DLPFC keinen Einfluss auf das Risikoverhalten hatte (Fecteau et al. 2007). Allerdings lieferte eine ähnliche Studie widersprüchliche Ergebnisse, da dort die anodale Stimulation des linken DLPFC zusammen mit kathodaler Stimulation des rechten DLPFC zu einem erhöhten Risikoverhalten führte (Boggio et al. 2010). Allerdings waren die Probanden in dieser Studie deutlich älter, was als Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse vermutet wird (Boggio et al. 2010). Turi et al. konnten zeigen, dass anodale tDCS über dem linken DLPFC eine erhöhte Rate von Zufälligkeiten für das Treffen von Entscheidungen und vermehrt fehlangepasste Wechsel nach positiven Rückmeldungen auslösen kann (Turi et al. 2015). Darüber hinaus konnten Ly et al. demonstrieren, dass kathodale tDCS über präfrontalen Regionen zu einem verminderten Grad von affektiver Beeinflussung des instrumentellen Lernens führte (Ly et al. 2016).

Auch wenn die oben genannten Studien teils zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, unterstreichen sie den potenziellen Einfluss von tDCS auf verschiedene kognitive Domänen. Hierbei sollte beachtet werden, dass es abhängig vom Alter, von der Erkrankung, vom Stimulationsort, der Dauer, der Polarität und Intensität zu teils konträren Ergebnissen kommen kann (Jacobson et al. 2012; Woods et al. 2016).

1.3.1.3 Einsatz von tDCS als sham-Stimulation

Um nachzuweisen, dass die in Studien gemessenen Veränderungen tatsächlich durch tDCS entstanden sind, werden die Ergebnisse zumeist mit denen einer Sham-tDCS verglichen. Hierbei wird in der Regel ein doppelblind randomisiert kontrolliertes Studiendesign verwendet, bei dem weder der Proband noch der Instruktor weiß, ob die Stimulation Verum oder sham ist.

Grundlage für die Anwendung von sham-tDCS sind die Erkenntnisse von Nitsche und Paulus, dass eine Stimulation über mindestens drei min bei einer Intensität von 1 mA erfolgen muss, um anhaltende neuronale Effekte zu induzieren (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001). Bei einer Dauer unter drei min habe die Stimulation keinen über die Stimulationsdauer hinaus gehenden Effekt auf die kortikale Erregbarkeit (Nitsche und

Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001). Die am häufigsten verwendeten sham-tDCS-Protokolle bestehen aus einer Stimulation von 30 s mit einer Intensität von 1 mA, welcher eine Phase des Ein- und Ausblendens der Stromintensität von einigen Sekunden vorangeht und folgt (Gandiga et al. 2006; Ambrus et al. 2012).

Eine wichtige Voraussetzung für sham-tDCS ist die erfolgreiche Verblindung von Proband und Instruktor, da andernfalls Veränderungen möglicherweise nicht ausschließlich auf die Effekte der Stimulation zurückzuführen sind. Gandiga und Kollegen demonstrierten, dass weder gesunde Probanden noch Patienten oder Instruktoren die Verum-tDCS und die sham-tDCS nach oben beschriebenem Protokoll in Bezug auf deren Effekte auf Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Hautempfindungen voneinander unterscheiden konnten (Gandiga et al. 2006). Die Verblindung zeigte sich sogar über einen Zeitraum von bis zu 20 min effektiv (Gandiga et al. 2006). Ambrus et al. verglichen die Stärke und Dauer der durch Verum-tDCS und sham-tDCS induzierten Empfindungen (Ambrus et al. 2012). Weder den Probanden noch den Instruktoren gelang es die Verum-tDCS von der sham-tDCS, die wie oben beschrieben für einige Sekunden eingeblendet wurde, dann für 30 s bei 1 mA stimuliert und dann über einige Sekunden ausgeblendet wurde, voneinander zu unterscheiden. Beide Stimulationen induzierten für mindestens zehn min gleich starke Hautempfindungen (Ambrus et al. 2012). Allerdings fand sich Verblindung bei schon mit tDCS erfahrenen Probanden weniger effektiv (Ambrus et al. 2012) und hebt somit die Relevanz von unerfahrenen Probanden hervor. Eine folgende Studie zeigte, dass die Verblindung bei einer Intensität von hingegen 2 mA und einer Dauer von 20 min nicht erfolgreich war (O'Connell et al. 2012). Die Instruktoren bemerkten hierbei bei der Verum-tDCS eine stärkere Hautrötung unter den Elektroden und konnten diese somit von der sham-tDCS unterscheiden (O'Connell et al. 2012). Auch die Probanden waren in dieser Studie nicht effektiv verblindet, sondern konnten die Stimulationen voneinander differenzieren (O'Connell et al. 2012).

Für die in dieser Arbeit von mir vorgestellten Studie sind die oben beschriebenen Erkenntnisse insofern relevant, als dass erstens die messbaren Veränderungen in unserer Studie nicht durch den Effekt von tDCS auf kognitive Leistungen erklärbar sein werden, da die Dauer der tDCS viel zu kurz ist, um anhaltende neuronale Effekte auszulösen (Nitsche und Paulus 2000; Nitsche und Paulus 2001). Zweitens ist aufgrund der oben genannten Studien davon auszugehen, dass sowohl die Probanden als auch die Instruktorin effektiv verblindet wurden, da wir sham-tDCS mit einer Intensität von 1 mA verwendeten und sowohl die Probanden als auch ich als Instruktorin allesamt unerfahren mit tDCS waren.

1.3.2 Transkranielle Nah-Infrarot-Laserstimulation (tNIRS)

Bei der *low-level laser therapy* (LLLT) werden Laser mit einer niedrigen Leistung von bis zu maximal 1000 mW und einer Wellenlänge zwischen 632 und 1064 nm (Hashmi et al. 2010) zur Stimulation verschiedener Körperregionen verwendet. Positive Effekte von LLLT konnte in den letzten Jahrzehnten bei verschiedenen Erkrankungen demonstriert werden (Hashmi et al. 2010), nachdem erste Studien an Mäusen gezeigt hatten, dass LLLT die Wundheilung verbessern konnte (Mester et al. 1971). Unter transkranieller naher Infrarotlaserstimulation (tNIRS oder tNIRS aus dem Englischen *transcranial near-infrared laser stimulation*) versteht man den Einsatz von LLLT nah über der intakten Kopfhaut mit einer Wellenlänge von 808 nm (Hashmi et al. 2010) bis 810 nm (Chaieb et al. 2015).

Die Wirkmechanismen von LLLT sind bis heute noch nicht vollständig eruiert, allerdings konnte bereits vielfach gezeigt werden, dass LLLT über den Prozess der Photobiomodulation diverse photochemische Reaktionen in Zellen auslösen kann (Hashmi et al. 2010). Zum einen wird angenommen, dass LLLT im Cytochrom-c, einem Teil der Atmungskette in den Mitochondrien, zu einer höheren Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) führt (Hashmi et al. 2010). Es konnte demonstriert werden, dass LLLT durch die Abspaltung von Stickstoffmonoxid (NO) verhindert, dass Sauerstoff von Cytochrom-c abgespalten und weniger ATP gebildet wird (Karu 1989). Ein weiterer vermuteter Mechanismus ist die Abspaltung noch NO von anderen Proteinen wie Hämoglobin und Myoglobin (Lohr et al. 2009). NO wirkt über die Bildung von zyklischem Guanylatmonophosphat (cGMP) vasodilatatorisch auf verschiedene Gewebe (Hashmi et al. 2010). Darüber hinaus wurden diverse weitere photobiomodulatorische Effekte demonstriert (Hashmi et al. 2010).

Positive Effekte von tNIRS auf neurologische Krankheiten wurden vor über 10 Jahren in einer Studie beschrieben, welche den Einfluss von tNIRS auf die neurologischen Defizite von Ratten nach Schlaganfällen untersuchte (Oron et al. 2006). Das neurologische Outcome der Tiere konnte signifikant verbessert werden, wenn tNIRS mit einer Stärke von $7,5 \text{ mW/cm}^2$ 24 Stunden nach dem Schlaganfall angewandt wurde (Oron et al. 2006). In weiteren Studien konnten auch am Menschen positive Effekte von tNIRS auf die neurologischen Symptome nach Schlaganfällen erzielt werden (Lampf et al. 2007; Zivin Justin A. et al. 2009). Allerdings fand die zweite der genannten Studien keine signifikanten Effekte für die ganze behandelte Kohorte von leichten (NIHSS 7-10), mittelschweren (NIHSS 11-15) und schweren (NIHSS 16-22) Schlaganfällen nach der National Institutes of Health

Stroke Scale (NIHSS), sondern lediglich für leichte bis mittelschwer betroffene Patienten mit einem NIHSS von 7-15 Punkten (Zivin Justin A. et al. 2009).

Weitere Domänen, in denen positive Effekte von tNIRS auf die Beschwerden der Patienten beobachtet werden konnten, waren unter anderem Depressionen und Angststörungen (Schiffer et al. 2009) sowie Schädelhirntraumata (Naeser et al. 2011). Naeser und Kollegen demonstrierten an Fallbeispielen von zwei Patientinnen, die nach vorangegangenen Schädelhirntraumata unter chronischen kognitiven Einschränkungen litten, wie Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, dass täglich über verschiedenen Hirnregionen applizierte tNIRS die eingeschränkten kognitiven Leistungen deutlich verbesserte und sogar bei einer der Patientinnen die Arbeitsfähigkeit wiederhergestellt werden konnte (Naeser et al. 2011).

tNIRS wurde bisher erst wenig an gesunden Probanden erforscht. Einige Studien konnten demonstrieren, dass tNIRS bei gesunden Studienteilnehmern die kortikale Exzitabilität beeinflussen konnte (Konstantinović et al. 2013; Chaieb et al. 2015). In beiden Studien konnte nach der Applikation von tNIRS auf den Motorkortex M1 eine verminderte kortikale Exzitabilität gemessen werden (Konstantinović et al. 2013; Chaieb et al. 2015). Dieser Effekt war nach 30 min reversibel (Chaieb et al. 2015). Chaieb und Kollegen postulierten darüber hinaus, dass tNIRS einen Einfluss auf Neuroplastizität habe (Chaieb et al. 2015). Weitere wichtige Erkenntnisse dieser Studie waren, dass auch bei gesunden Probanden außer leichten Kopfschmerzen und Müdigkeit keine relevanten Nebenwirkungen auftraten (Chaieb et al. 2015). Allerdings gelang es 66 % der Probanden die Verum-tNIRS von der sham-tNIRS zu unterscheiden (Chaieb et al. 2015), was den Aspekt der Verblindung schwierig macht.

Die wenigen Studien, die sich bisher mit den Effekten von tNIRS auf kognitive Leistungen befasst haben, insbesondere bei gesunden Probanden, waren für die in dieser Arbeit beschriebene Studie von Vorteil, da weder die Probanden noch die Instruktorin bei einer Recherche Vorwissen hätten erwerben können. Die oben genannte Studie von Chaieb et al. zum Einfluss von tNIRS auf die neuronale Plastizität, einer Grundvoraussetzung für das Lernen, erschien erst im Jahr 2015. Die Daten der hier vorgestellten Studie wurden bereits im Frühjahr 2014 erhoben. Der Mangel an Literatur war für die Studie von großem Nutzen, da zu vermuten ist, dass so möglichst effektiv eine hohe Unsicherheit der

Erwartungen der Probanden und der Instruktorin bezüglich einer Verbesserung von tNILS auf die Lernleistung erzielt werden konnte.

1.4 Ziel der Arbeit

Vor allem während der letzten Jahrzehnte konnten viele Erkenntnisse über die Mechanismen von Placeboeffekten gewonnen werden. Insbesondere im Bereich Schmerz ist bereits viel über die involvierten neuroanatomischen und psychologischen Mechanismen bekannt. Ergebnisse der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass Erwartungen hinsichtlich von Verbesserung maßgeblich am Ansprechen einer Person auf Placebos beteiligt sind. Es konnte demonstriert werden, dass Erwartungen durch vielfältige Faktoren wie individuelle Vorerfahrungen, emotionaler Kontext, Verblindung, Instruktionen über die Sicherheit/ Unsicherheit der zu erwartenden Verbesserung, Verabreichungsmethode des Placebos und weiteren beeinflusst werden.

Wenig bekannt ist, ob und inwiefern kognitive Funktionen, wie Lernen, vor allem an gesunden Probanden, durch Placeboeffekte beeinflusst werden können. Studien an Parkinsonpatienten konnten bereits Hinweise liefern, dass implizites Lernen durch Placeboanwendungen positiv beeinflusst werden kann. Außerdem ist die Placeboforschung oft abhängig von subjektiven Parametern, wie beispielweise einem subjektiv weniger stark empfundenen Schmerz.

Das Ziel der hier vorliegenden Studie ist, den Einfluss von Placebostimulationen, gepaart mit verbalen Instruktionen, auf instrumentelles Lernen anhand eines stark von Dopaminkonzentrationen im Mittelhirn abhängigen Standardtests für bestärkendes Lernen zu untersuchen. In einer dreifachblinden Studie inkludierten wir 29 junge, gesunde Männer, welche an insgesamt drei Sitzungen teilnahmen. Nach einer Ausgangssitzung ohne Manipulationen erhielten sie in einer zufälligen Reihenfolge zwei verschiedene Stimulationen, bestehend aus tDCS und tDCS, zusammen mit tNILS. Zusätzlich erhielten sie verschiedene verbale Instruktionen über die Sicherheit/Unsicherheit einer möglichen Verbesserung ihrer Lernleistung. Sowohl die Probanden als auch ich als Versuchsleiterin waren nicht über das eigentliche Studienziel informiert und wussten nicht, dass es sich in beiden Konditionen lediglich um Scheinstimulationen handelte.

Vermutung 1 – Scheinstimulationen und verbale Instruktionen können einen Placeboeffekt auf kognitive Leistungen auslösen.

Die erste zu untersuchende Vermutung ist, dass wir durch Scheinstimulationen und verbale Instruktionen einen Placeboeffekt auf kognitive Leistungen, im Fall dieser Studie auf instrumentelles Lernen, auslösen können.

- Diese Placeboantwort werden wir anhand objektiver Parameter – in dieser Studie Richtigkeit, Reaktionszeit und Lernrate des Modells für bestärkendes Lernen - messen können.
- Die vermutete Verbesserung wird stärker in der Kondition mit hoher Unsicherheit für Verbesserung ausgeprägt sein als in der Kondition mit niedriger Unsicherheit.
- Die Placeboanwendungen werden insbesondere das Lernen durch Gewinn – „wähle A“ - positiv beeinflussen.

Vermutung 2 – Die Scheinstimulationen und Instruktionen beeinflussen die subjektiven Erwartungen.

Die zweite Vermutung ist, dass die Placebostimulationen zusammen mit den verbalen Instruktionen effektiv genug sein werden, die subjektiven Erwartungen der Studienteilnehmer bezüglich einer Verbesserung, positiv zu beeinflussen, da die Stimulationen und Instruktionen Erwartungen bei den Probanden induzieren und somit einen Placeboeffekt auslösen werden.

2 Methoden

2.1 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde ein Antrag auf die Teilnahme von 30 Probanden an das Ethikkomitee gestellt, welcher unter der Nummer: 12/04/12 – Berichtigung 1 – bewilligt wurde. Die Teilnahme aller Probanden erfolgte freiwillig, und sie bestätigten dies vor Beginn der Studie schriftlich. Die Studie wurde nach den Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Teilnehmer der Studie

Per Ausschreibung auf der Online-Jobbörse der Georg-August-Universität Göttingen wurden insgesamt 30 für das Experiment angeworben. Davon vollendeten 29 die Studie (mittleres Alter: $23,27 \pm 2,95$ Jahre; mittlere Zeit der Ausbildung: $15,82 \pm 2,35$ Jahre). Ein Teilnehmer nahm nur an der ersten Sitzung teil, in der die Ausgangswerte gemessen wurden.

Einschlusskriterien waren:

- männliches Geschlecht
- Alter zwischen 18-30 Jahren
- deutsche Muttersprachler
- Rechtshändigkeit
- Nichtraucher
- keine Vorkenntnisse der chinesischen oder japanischen Sprache
- keine Vorerfahrungen mit elektrischer Hirnstimulation

Um durch den Menstruationszyklus ausgelöste Schwankungen in belohnungsabhängigen neuronalen Prozessen zu vermeiden (Dreher et al. 2007), wurden ausschließlich männliche Probanden rekrutiert. Des Weiteren waren die Probanden ihrer eigenen Angabe nach rechtshändig, welches mit dem Edinburgh-Händigkeit-Inventar bestätigt wurde (Lateralitätsquotient $85 \pm 19,73$). Alle Teilnehmer waren Nichtraucher und unter 30 Jahren alt. Ein Teilnehmer hatte Vorerfahrung mit transkranieller magnetischer Stimulation (TMS) und ein anderer Teilnehmer Vorerfahrung mit transkranieller elektrischer Stimulation (tDCS). Keiner der Teilnehmer hatte Vorkenntnisse der chinesischen oder japanischen Sprache.

Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Experimente von einem Neurologen aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie auf ihre neurologische Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht.

Medizinische Ausschlusskriterien waren u. a. (eine vollständige Aufzählung ist im Anhang beigefügt):

- regelmäßige Medikamenteneinnahme
- neurologische oder psychiatrische Erkrankungen: Epilepsie, Drogen- und/ oder Alkoholabhängigkeit
- Metallimplantate in Kopf, Nacken oder Brustkorb

Keiner der rekrutierten Teilnehmer musste deswegen von der Studie ausgeschlossen werden.

2.3 Studiendesign

Sowohl die Teilnehmer als auch ich als Versuchsleiterin erhielten die Information, dass es sich um eine Studie handeln würde, die den „Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation und Infrarotlaserstimulation auf kognitive Leistungen“ untersuchen würde (für die Beschreibung der Studie sh. Anhang).

Die Probanden und ich wurden außerdem darüber unterrichtet, dass die Experimente einem offenen Studiendesign folgten. Dies bedeutet, dass wir davon ausgingen, dass wir vollkommen und korrekt über die Wirkung der Stimulationen auf die Lernleistung informiert waren. Die reine Gleichstromstimulation sollte diese eventuell verbessern, es hatte aber auch Hinweise für eine Verschlechterung gegeben, wohingegen die Kombination von Gleichstromstimulation mit Infrarotlaserstimulation eine stark positive Wirkung haben sollte (für genaueres sh. 2.5 Instruktionen).

De facto wussten sowohl die Probanden als auch ich nicht, dass es sich um Scheinstimulationen handelte und dass die Studie zum Ziel hatte, die durch Scheinstimulationen und verbale Instruktionen induzierte Placebowirkung auf kognitive Funktionen zu untersuchen. Der Erfolg meiner Verblindung wurde am Ende der Studie durch Prof. Dr. Antal überprüft.

Darüber hinaus waren die Konditionen auch für alle weiteren an der Auswertung der Daten Beteiligten unbekannt. Es handelte sich um eine Dreifachblindstudie.

2.4 Psychologische Tests

Um die Charaktereigenschaften der Teilnehmer zu evaluieren, wurden die Teilnehmer gebeten, drei verschiedene Fragebögen auszufüllen, welche ihnen in ausbalancierter Reihenfolge vorgelegt wurden. Die Fragebögen beinhalteten den *NEO-FFI*, den *LOT-R* und die *BIS/BAS*-Skala. Diese Persönlichkeitstests sind bereits bei vorangegangenen Studien im Zusammenhang mit der Placeboantwort verwendet worden (Geers et al. 2005; Schweinhardt et al. 2009; Peciña et al. 2013). Die Fragebögen für den *LOT-R* und die *BIS/BAS*-Skala sind im Anhang zu finden.

Der *NEO-FFI* (Costa Jr und McRae 1992) ist ein multidimensionales Persönlichkeitsinventar, welches in insgesamt 60 Fragen die fünf Dimensionen *Neurotizismus*, *Extraversion*, *Offenheit für Erfahrung*, *Verträglichkeit* und *Gewissenhaftigkeit* misst. Diese Dimensionen haben sich zuvor in vielen faktoranalytischen Studien als repräsentabel für die Einschätzung von Persönlichkeiten in Fragebögen erwiesen. Personen, welche in höherem Maß auf Placebos ansprachen, hatten höhere Punktzahlen in den Subdimensionen *Altruismus* und *Freimütigkeit* der *NEO-FFI*-Dimension *Verträglichkeit* sowie niedrigere Punktzahlen in der Subdimension *Reizbarkeit* der *NEO-FFI*-Dimension *Neurotizismus* (Peciña et al. 2013).

Der *LOT-R* wurde 1994 von Scheier, Carver und Bridges (Scheier et al. 1994) erstellt und misst individuelle Unterschiede von generalisiertem *Optimismus* versus *Pessimismus*. Die revidierte Version enthält zehn Items, wovon jeweils drei zur Bewertung des *Optimismus* und des *Pessimismus* verwendet werden sowie vier Füllitems. Die Testperson soll bei den Items jeweils auf einer fünfstufigen Antwortskala auswählen zwischen „trifft überhaupt nicht zu“ (0) bis „trifft ausgesprochen zu“ (4). In einer vorherigen Studie wurde Zusammenhänge zwischen der Placeboantwort und *Optimismus* versus *Pessimismus* gefunden (Geers et al. 2005), weshalb wir unsere Probanden diesen Test ebenfalls absolvieren ließen.

Die *BIS/BAS* Skala (Carver und White 1994) beruht auf einer biopsychologischen Persönlichkeitstheorie von Jeffrey Gray, die besagt, dass zwei entgegengesetzte Systeme das Verhalten beeinflussen. Das Verhaltensaktivierungssystem (*behavioral approach system*, *BAS*) führt zu Annährungsverhalten aufgrund von erwünschten Ergebnissen, wohingegen angenommen wird, dass das Verhaltenshemmungssystem (*behavioral inhibition system*, *BIS*) inhibitorische Mechanismen fördert, um einer Bestrafung zu entgehen. Vorangegangene Studien haben einen Zusammenhang zwischen den dem Verhaltensaktivierungssystem zugeordneten Skalen *Spaß suchend* und *Verhaltensantrieb* mit dem Ansprechen auf eine Placebo-induzierte Schmerztherapie gefunden (Schweinhardt et al. 2009). Eine aktuellere Studie konnte diese Korrelation nicht bestätigen (Peciña et al. 2013).

In der in dieser Arbeit vorgestellten Studie analysierte ich nicht den Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und dem Ansprechen auf Placebos. Ziel war hier ausschließlich die Datenerhebung für spätere Meta-Analysen mit weiteren Studien aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen.

2.5 Instruktionen

Erwartungen, ausgelöst durch verbale Instruktionen, haben sich als großer Anteil an der Auslösung eines Placeboeffekts bei der Schmerztherapie erwiesen (De Pascalis et al. 2002).

Um verschieden hohe Erwartungen auszulösen, sind unseren Probanden, entsprechend den Erkenntnissen vorangegangener Studien (De Pascalis et al. 2002), zwei verschiedene schriftliche Informationen über die Stimulationen präsentiert worden, welche verschiedene Unsicherheiten auslösen sollten.

2.5.1 Kondition mit hoher Unsicherheit (HU)

Als Beschreibung der Kondition mit einer hohen Unsicherheit (HU) hinsichtlich der Verbesserung der Lernleistung durch die Stimulation erhielten die Teilnehmer folgenden Text ausgedruckt zum Lesen:

„Diese Stimulation kann eventuell einen positiven Effekt auf das Lernen und die Kognition haben, dieser Effekt wurde jedoch noch nicht experimentell bestätigt. Es gibt einen experimentellen Hinweis, indem diese Stimulation als effektiv in Bezug auf das Lernen und die Kognition gewertet wird. Paradoxerweise gab es ebenfalls Fälle, in denen die Stimulation zu einer Abnahme der Leistung führte. In diesem Sinne ist das Ziel dieser Studie, die vorangegangenen Ergebnisse zu klären. Während dieser Sitzung erhalten Sie zweimal eine Stimulation von jeweils einer Minute. Sie werden die erste Stimulation direkt vor Beginn der Aufgabe erhalten und die zweite Stimulation, bevor der zweite Abschnitt startet. Zu Beginn und während der gesamten Dauer der Stimulation fühlen die meisten Probanden ein leichtes Jucken oder Kribbeln unter den Elektroden.“

2.5.2 Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU)

Als Beschreibung der Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU) hinsichtlich einer Verbesserung der Lernleistung durch die Stimulation erhielten die Teilnehmer folgenden Text ausgedruckt zum Lesen:

„Die Kombination von transkranielltem Infrarotlaser mit transkranieller Gleichstromstimulation wurde bereits erfolgreich zur Steigerung von Lernfähigkeiten und Kognition in vorangegangenen Studien angewandt. Die Effektivität dieser Stimulation wurde von zahlreichen internationalen wissenschaftlichen Untersuchungen bestätigt. Sie ist ein effektives Mittel zur signifikanten Erhöhung der menschlichen Kognitionsreichweite, einschließlich dem Gedächtnis, dem Treffen von Entscheidungen oder dem statistischen Lernen in Form einer sicheren und nicht invasiven Methode. Während dieser Sitzung erhalten Sie zweimal eine Stimulation von jeweils einer Minute. Sie werden die erste Stimulation direkt vor Beginn der Aufgabe erhalten und die zweite Stimulation, bevor der zweite Abschnitt startet. Zu Beginn und während der gesamten Dauer der Stimulation fühlen die meisten Probanden ein leichtes Jucken oder Kribbeln unter den Elektroden.“

2.6 Subjektive Erwartungen der Probanden

Es stellt sich die Frage, inwiefern die Erwartungen der Probanden hinsichtlich der Effektivität der Stimulationen auf ihre Lernleistung tatsächlich durch die gegebenen unterschiedlichen Instruktionen beeinflusst werden konnten. Um dies zu erfassen, wurden die Teilnehmer gebeten, einen kurzen Fragebogen bezüglich ihrer Erwartungen auszufüllen. Die Fragebögen sind im Anhang zu finden.

- Die erste Frage war eine Ja/Nein-Frage, in der die Teilnehmer sich entscheiden sollten, ob sie nach dem Lesen der Instruktionen der jeweiligen Stimulation glaubten, dass sich ihre Leistung in irgendeiner Weise durch die Stimulation verändern würde
- Falls diese Frage mit „Ja“ beantwortet wurde, wurde in einer zweiten Frage evaluiert, ob sie eine Verbesserung oder eine Verschlechterung ihrer Leistung erwarteten.
- Außerdem wurden sie gebeten, ihre erwartete Veränderung in einem Prozentwert anzugeben (z.B.: „Die Stimulation wird meine Leistung um 5% verbessern.“).

Ein ähnlicher Fragebogen sollte nach dem Ende des jeweiligen Experiments ausgefüllt werden. Darin wurden die Teilnehmer nach der subjektiv erlebten Veränderung ihrer Leistung befragt.

2.7 Stimulationen

Es wurden transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und transkranielle Infrarotlaserstimulation (tNILS) als Scheinstimulationen verwendet.

2.7.1 Kondition mit hoher Unsicherheit (HU)

Die Stimulation in der Kondition mit der Instruktion für hohe Unsicherheit bestand nur aus tDCS.

Hierfür bestimmte ich zunächst bei jedem Probanden individuell die Regionen F3 und F4 von EEG-Elektroden nach dem 10/20-System. Die Region F3 ist dem linken und die Region F4 dem rechten DLPFC zugeordnet.

Mit einem Maßband vermaß ich zuerst die Distanz zwischen Nasion (Übergang des Os frontale in das Os nasale) und Inion (dem am weitesten hervorspringendem Punkt des Os occipitale an der Protuberantia occipitalis externa).



Abbildung 4 - Vermessung der Linie zwischen Nasion und Inion.

Dieser Wert wird als 100% angenommen und kann nach dem 10/20-System weiter unterteilt werden. Auf halber Strecke befindet sich der Punkt Cz, dieser muss außerdem zwischen dem linken und rechten präaurikulären Punkten liegen, welchen ich ebenfalls vermaß.



Abbildung 5 - Vermessung der Linie zwischen den präaurikulären Punkten

Den Punkt Cz markierte ich mit einem Schminkestift auf dem Schädel des jeweiligen Teilnehmers. Mit Hilfe einer zur jeweiligen Kopfgröße des Probanden passenden EEG-Kappe bestimmte ich die Regionen F3 und F4 auf dem Schädel des Probanden. Diese Punkte markierte ich ebenfalls mit einem Punkt.

Im nächsten Schritt applizierte ich sorgfältig die Elektrodenpaste *Ten20 conductive* des Herstellers *Weaver and company*, wobei ich die Haare in mehrere Lagen aufteilte, um die Kopfhaut in dem besagten Bereich für die Elektrodengröße komplett mit Paste bedecken zu können. Auch auf die beiden Elektroden applizierte ich etwas Paste und positionierte die Elektroden auf den F3 und F4 Regionen.



Abbildung 6 - links: Anbringen der Elektroden. Rechts: Elektroden auf F3 und F4.

Bei dem Stimulator handelte sich um den *DC-Stimulator* des deutschen Herstellers *neuroConn* (http://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator_de.html). Es konnte zur Stimulation zwischen mehreren eingespeicherten Programmen ausgewählt werden, ohne dass die Intensitäten der Stimulationen für mich ersichtlich waren. Diesbezüglich hatte ich die Anweisung erhalten, dass es hinsichtlich der Intensität wichtig sei, das mir für die Stimulationen mitgeteilte Programm auszuwählen.

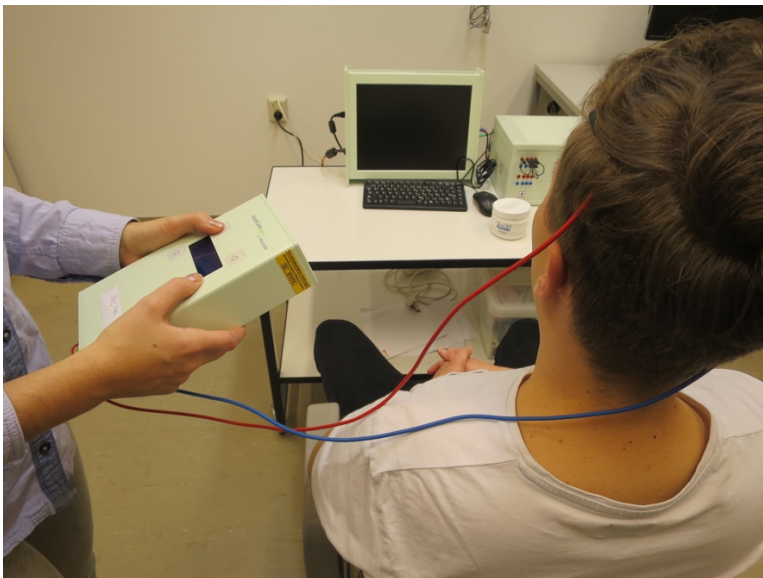


Abbildung 7 - Nachstellung der Stimulation.

2.7.2 Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU)

Bei der Kondition mit niedriger Unsicherheit verwendeten wir zusätzlich zur eben beschriebenen tDCS tNILS als weitere Scheinstimulation. Hierfür wurde ein tNILS-Stimulator des Herstellers *WeberMedical GmbH* der Klasse 1, Typ BF, verwendet.

Die Elektroden für die tDCS wurden nach demselben Schema wie bei der NU-Kondition auf dem Schädel des jeweiligen Teilnehmers platziert. Zusätzlich wurde dem Probanden eine Art Krone aufgesetzt, und es wurden vier Infrarotlaser-Nadeln über dem linken DLPFC positioniert. Hierbei achtete ich stets darauf, dass die Nadeln sich knapp oberhalb und nicht direkt auf der Kopfhaut befanden. Dies sollte dazu dienen, Verbrennungen auf der Kopfhaut zu verhindern. Während der Stimulation war ich als Versuchsleiterin verpflichtet, eine Schutzbrille gegen Laserstrahlung zu tragen, und die Teilnehmer wurden angewiesen die Augen zu schließen. Im Glauben an einen synergetischen Effekt wurden tDCS und tNILS zeitgleich gestartet.

Erst nach Abschluss aller Experimente erfuhr ich, dass das tNILS-Gerät mit vier inaktiven Lasernadeln ausgestattet war. Dies war sowohl den Teilnehmern als auch mir im Rahmen der Verblindung unbekannt. Ebenfalls war unbekannt, dass in beiden Konditionen die tDCS nur als Scheinstimulation durchgeführt worden war. Dies geschah nach gut erforschten Protokollen für Scheinstimulationen von tDCS (Ambrus et al. 2012). Hierbei wird die Stimulation mit dem Wert von 1 mA eingeblendet (15 s), stimuliert (30 s) und ausgeblendet (15 s).

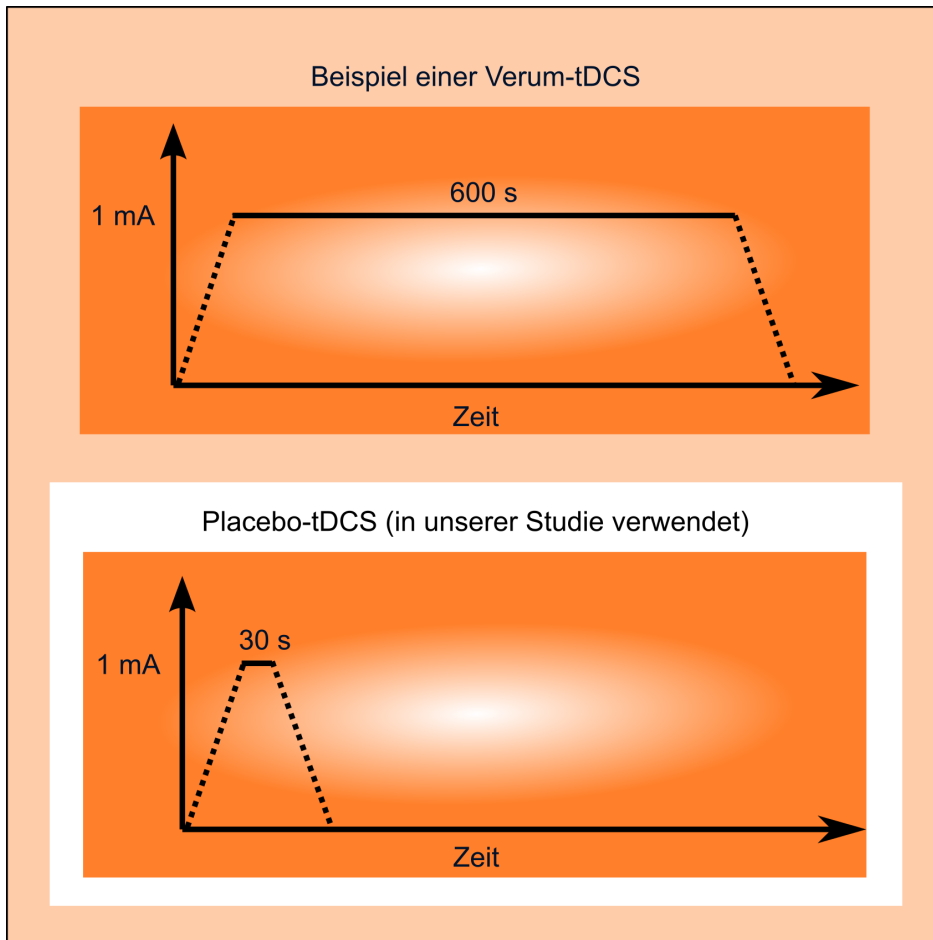


Abbildung 8 - Beispielhafter Ablauf einer echten tDCS (oben) und einer Placebo-tDCS (unten).

Die Anwendung dieses Scheinstimulationsprotokoll führt nachweislich zu keinen anhaltenden neurophysiologischen Veränderungen auf die Kognition, allerdings zu den typischen Empfindungen von tDCS auf der Kopfhaut, wie Kribbeln oder Jucken (Ambrus et al. 2012). Somit hat der Teilnehmer das Gefühl, aufgrund der Nebenwirkungen eine wirksame Stimulation zu erhalten. Diese waren bei beiden Konditionen physikalisch äquivalent. Folglich können jegliche Veränderungen der Leistung nicht auf unterschiedliche Stimulationen zurückgeführt werden. Um sich das subjektive Empfinden beider Stimulationen darüber hinaus stärker bewusst zu machen, wurden die Teilnehmer nach dem Experiment gebeten, Fragen zu Unannehmlichkeiten auf der Haut zu beantworten.

2.8 Paradigma

Die Teilnehmer absolvierten einen Standardtest für probabilistisches Lernen und Entscheiden, welcher aus einer Lern- und einer anschließenden Testphase besteht (Frank et al. 2007; Klein et al. 2007; Jocham et al. 2011).

2.8.1 Lernphase

Die Lernphase bestand aus sechs Blöcken mit jeweils 60 Versuchen. Ein Versuch hatte eine Dauer von 3,5 s. Jeder Versuch startete mit einem Fixationskreuz, welches 0,3 s präsentiert wurde. Anschließend wurden zwei chinesische Schriftzeichen als Symbolpaar auf dem Bildschirm gezeigt, und der Proband musste innerhalb von maximal 1,7 s entscheiden welches davon besser war. „Besser“ war hierbei zu verstehen als mehr erfolgversprechend für den Gewinn von mehr Geld. Welches Schriftzeichen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Gewinn assoziiert war, lernte er im Verlauf der Versuche durch Versuch und Irrtum. Die Wahrscheinlichkeit für Gewinn waren A: 80%, B: 20 %; C: 70%, D: 30%; E: 60% und F: 40%. Im Anschluss an seine Entscheidung wurde das ausgewählte Schriftzeichen für 0,5 s hervorgehoben. Darauf folgte die Rückmeldung, welche ebenfalls 0,5 s präsentiert wurde und aus drei verschiedenen Entitäten bestand. Es wurde entweder ein grüner, lachender Smiley mit dem Versprechen von einem Cent für eine richtige Antwort, ein roter, trauriger Smiley mit null Cent für eine falsche Antwort oder ein gelber, neutraler Smiley mit dem Wort *spät* für eine zu späte Antwort gezeigt. Je nach Schnelligkeit der Entscheidung wurde nun minimal kürzer oder länger bis zum Erreichen von 3,5 s ein weiteres Fixationskreuz präsentiert. Im Anschluss daran startete ein neuer Versuch.

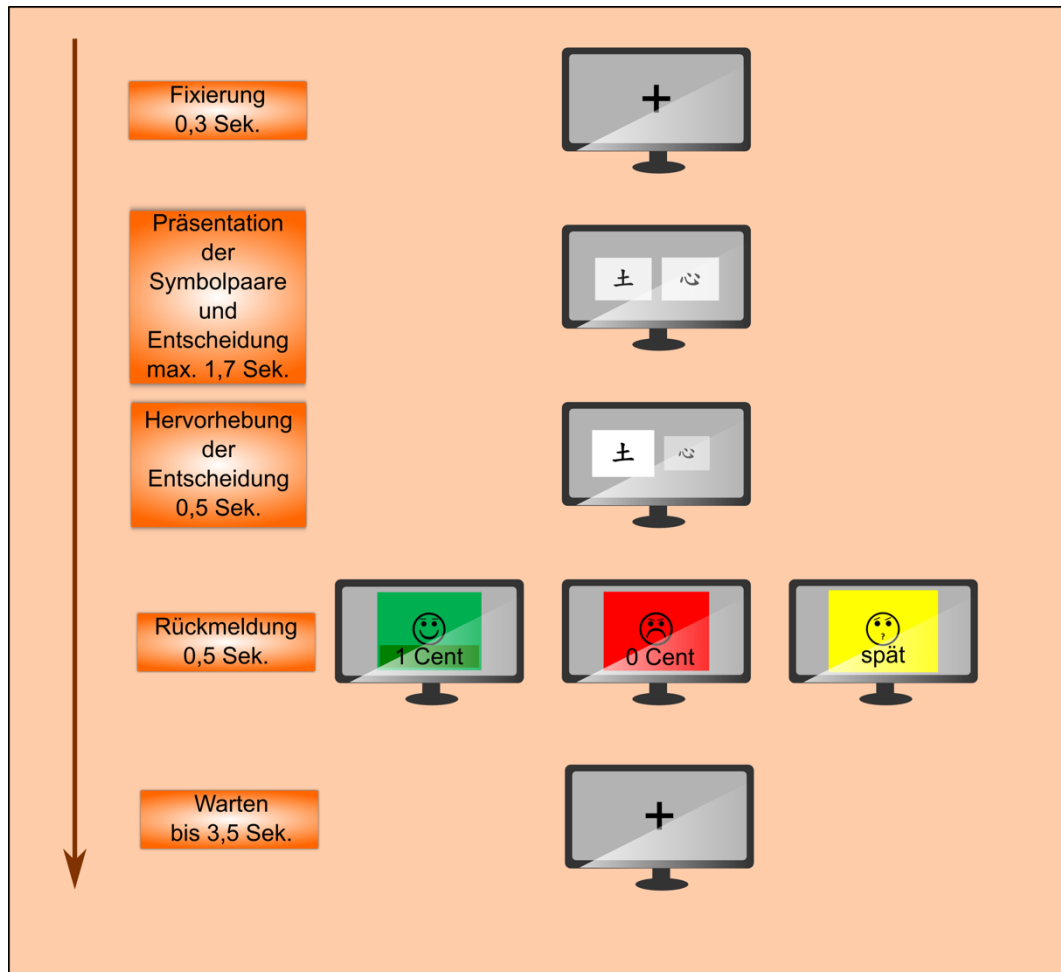


Abbildung 9 - Ablauf eines Versuchs mit einer Dauer von 3,5 s

2.8.2 Testphase

Nach einer Pause von 15 min folgten eine erneute gleichartige Stimulation und die Testphase, welche aus einem Block mit insgesamt 96 Versuchen bestand.

Im Unterschied zur Lernphase erfolgte diesmal keine Rückmeldung, ob die Auswahl richtig war oder falsch. Außerdem wurden diesmal nicht nur die aus der Lernphase bekannten Paare AB, CD und EF präsentiert, sondern jeweils zwölf Kombinationen der Symbole AC/CA, AD/DA, AE/EA, AF/FA und BC/CB/, BD/DB, BE/EB, BF/FB. Ziel dieser Kombinationen ist - mit dem in der Lernphase voraussichtlich erworbenen Wissen, dass Symbol A eine sehr hohe Chance für Belohnung hat - A auch in neuen Kombinationen auszuwählen und Symbol B - welches in der Lernphase mit der niedrigsten Chance für Belohnung korrelierte - auch in neuen Kombinationen zu vermeiden.

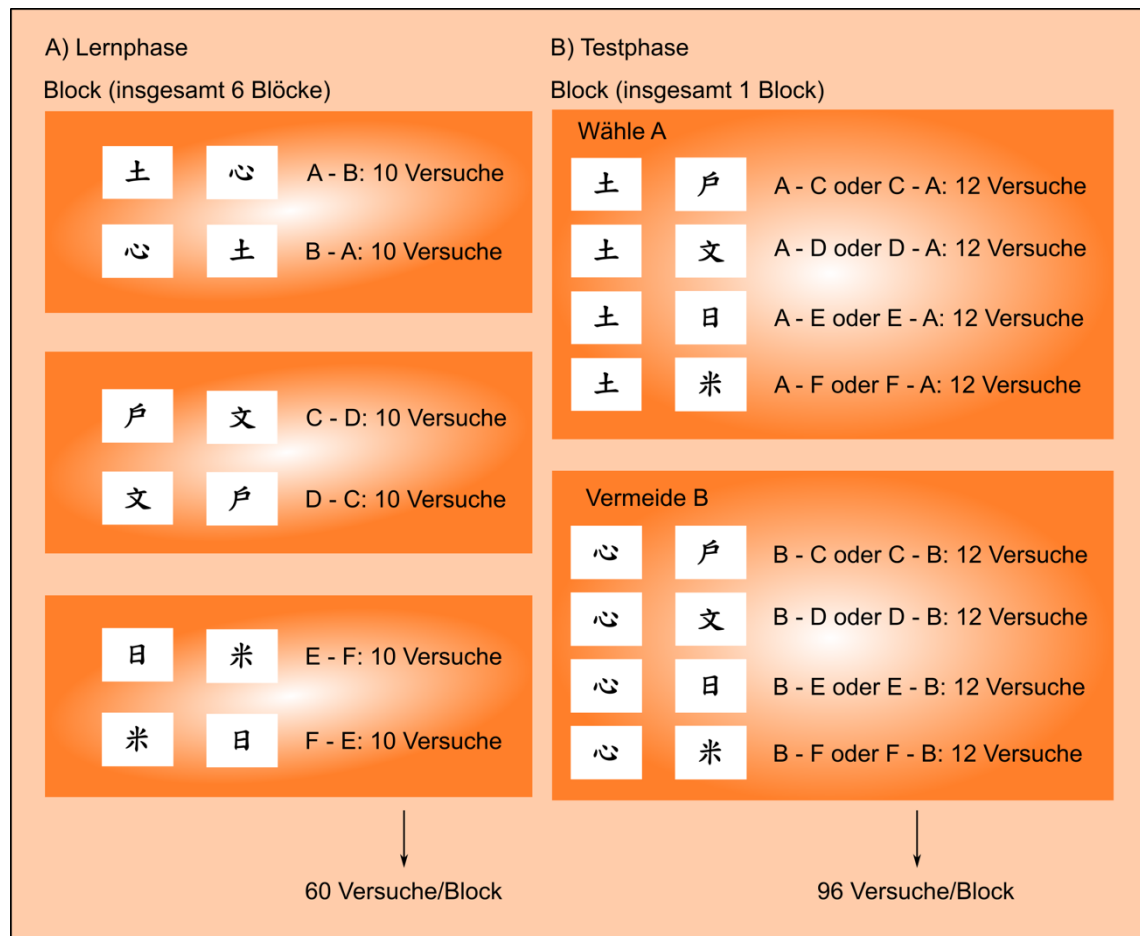


Abbildung 10 – Symbolpaare in der Lern- und Testphase. Links: Lernphase: einer von insgesamt sechs Blöcken, bestehend aus je 60 Versuchen. Darunter jeweils zehn Versuche der Kombinationen AB, BA, CD, DC, EF und FE. Rechts: Testphase: je 12 Versuche der Symbolpaare AC/CA, AD/DA, AE/EA, AF/FA und je 12 Versuche der Symbolpaare BC/CB, BD/DB, BE/EB, BF/FB, insgesamt 96 Versuche.

2.9 Versuchsablauf

Insgesamt nahm jeder Teilnehmer an drei unterschiedlichen Sitzungen teil, welche jeweils knapp 90 min dauerten.

Vor der ersten Messung hatte eine Einführung stattgefunden, damit sich jeder Teilnehmer bereits mit dem Programm bekannt machen konnte. Auch ich hatte in mehreren Terminen Schulungen zum Versuchsablauf und den Durchführungen der Stimulationen erhalten, und meine Kenntnisse waren von meinem Betreuer überprüft worden.

Die erste Sitzung war bei allen Teilnehmern gleich und diente zur Messung des Ausgangszustands. Vor dieser Messung fanden keine Manipulation durch verbale Instruktionen und keine Stimulationen statt.

Die zweite und dritte Sitzung liefen in der Reihenfolge hohe Unsicherheit (HU) - niedrige Unsicherheit (NU) oder niedrige Unsicherheit (NU) – hohe Unsicherheit (HU), je nachdem welcher Reihenfolge der Proband nach einem ausbalancierten Schema zugeteilt worden war. In diesen Sitzungen erfolgte die verbale Manipulation zu Beginn des Termins, und die jeweilige Stimulation wurde jeweils vor der Lern- und der Testphase durchgeführt.

Vor Eintreffen des Probanden startete ich den Computer mit den dafür vorgesehenen Programmen, wichtig wegen der zufälligen Zuteilung der Probanden in unterschiedliche Versuchsgruppen und den unterschiedlichen Symbolen in den Programmen. Hierfür hatte ich eine Liste erhalten, auf der die ID-Nummer jedes Teilnehmers mit der Zuordnung zu den Konditionen und der Bezeichnung des zu startenden Computerprogrammes vermerkt war. Nach dem Eintreffen setzte sich der Teilnehmer an den Arbeitsplatz und wurde zunächst gebeten, einen Fragebogen auszufüllen, indem evaluiert wurde, wie wach er sich fühlte, wie viel Stunden er geschlafen hatte und ob er Alkohol, Medikamente oder koffeinhaltige Getränke konsumiert hatte. Diesbezüglich wurden die Probanden gebeten, am Tag vor und am Tag der Stimulation auf Alkohol zu verzichten..

2.9.1 Ausgangssitzung

In der Kondition zur Messung der Ausgangswerte fand nun weder eine Manipulation durch verbale Instruktionen noch eine Stimulation statt. Der Teilnehmer wurde direkt gebeten, die Lernphase zu absolvieren. Diese bestand, wie in 2.8 beschrieben, aus sechs Blöcken mit jeweils 60 Versuchen. Dann folgte eine Pause von 15 min. Im Anschluss daran wurde der Teilnehmer gebeten, die Testphase zu durchlaufen. Diese bestand, wie in 2.8 beschrieben, aus einem Block mit insgesamt 96 Versuchen. Damit war die Ausgangssitzung beendet.

2.9.2 Kondition mit hoher Unsicherheit (HU)

In der HU-Kondition fand nach dem Ausfüllen des ersten Fragebogens zu Schlaf- und Konsumverhalten eine verbale Manipulation für die HU-Kondition statt (sh. 2.5 Instruktionen). Nach Lesen und Erläutern der Instruktion positionierte ich die Elektroden auf den Regionen F3 und F4 des Schädels des Probanden. Dann wurden die Teilnehmer gebeten, einen Fragebogen zu ihrer subjektiven Erwartung auszufüllen (sh. 2.6). Anschließend führte ich in der HU-Kondition die sham-tDCS durch. Im Anschluss daran absolvierte der Proband die Lernphase. Dann folgte eine Pause von 15 min. Anschließend folgte eine erneute gleichartige Stimulation. Danach absolvierte der Proband die Testphase. Nach Ablauf der Testphase wurde der Teilnehmer gebeten, einen Abschlussfragebogen auszufüllen, in dem evaluiert

wurde, ob und inwiefern Nebenwirkungen der Stimulation aufgetreten waren, wie wach oder müde er war und ob und in welchem Ausmaß (Prozentwert) er glaubte, dass die Stimulation einen Einfluss auf seine Leistung gehabt hatte.

2.9.3 Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU)

In der NU-Kondition fand nach dem Ausfüllen des ersten Fragebogens zu Schlaf- und Konsumverhalten die verbale Manipulation für die NU-Kondition statt (sh. 2.5 Instruktionen). Nach Lesen und Erläutern der Instruktion positionierte ich die Elektroden auf den Regionen F3 und F4 des Schädels des Probanden und zusätzlich die Krone mit den Lasernadeln. Diese positionierte ich neben der Elektrode auf F3. Dann wurden die Teilnehmer gebeten, einen Fragebogen zu ihrer subjektiven Erwartung auszufüllen (sh. 2.6). Anschließend wurde der Proband gebeten, die Augen zu schließen, und ich setzte eine Schutzbrille auf. Dann führte ich gleichzeitig die sham-tDCS und vermeintliche tNIRS durch. Im Anschluss daran absolvierte der Proband die Lernphase. Dann folgte eine Pause von 15 min. Anschließend folgte eine erneute gleichartige Stimulation. Danach absolvierte der Proband die Testphase. Nach Ablauf der Testphase wurde der Teilnehmer gebeten, einen Abschlussfragebogen auszufüllen, in dem evaluiert wurde, ob und inwiefern Nebenwirkungen der Stimulation aufgetreten waren, wie wach oder müde er war und ob und in welchem Ausmaß (Prozentwert) er glaubte, dass die Stimulation einen Einfluss auf seine Leistung gehabt hatte.

2.10 Vergütung

Den Teilnehmern war vorab gesagt worden, dass sie zusätzlich zu einer Grundvergütung von 5 € pro angefangene Stunde je 1 Cent für jede richtige Antwort erhalten würden. Für falsche oder zu späte Antworten würden sie kein zusätzliches Geld erhalten. Am Ende der Studie wurde ihnen gesagt, wie viel Geld sie insgesamt für angefangene Stunden, plus das Geld für richtige Antworten, verdient hatten. Sowohl den Teilnehmern als auch mir war unbekannt, dass sie letztendlich alle unabhängig von ihrer Leistung eine Bezahlung von 8,50 € pro angefangener Stunde erhalten würden.

2.11 Auswertung

Die von mir erhobenen Daten wurden aufgrund der komplexen, notwendigen statistischen Kenntnisse mit der Hilfe von Dr. Zsolt Turi (Klinik für Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen) und Dr. Matthias Mittner (Abteilung für Psychologie, The Arctic

University of Norway, Tromsø, Norwegen) ausgewertet. Die Daten wurden ausschließlich unter Verwendung von Bayesscher-Statistik ausgewertet. Bayessche-Statistik versteht sich als probabilistische Statistik, bei der Wahrscheinlichkeiten auf eine Vielzahl verschiedener Möglichkeiten umverteilt werden (Kruschke 2014). In der Bayesschen-Statistik wird direkt, unter Beachtung von Vorwissen, als A-Priori-Wahrscheinlichkeit, der Daten und des Modells die Verteilung der A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit der Parameter geschätzt. Im Gegensatz zu frequentistischer Statistik (wie Nullhypotesentests) werden nicht unendlich wiederholbare, gleiche Zufallsexperimente vorausgesetzt und daraus nur die relative Häufigkeit des Eintretens eines Ereignisses geschätzt. Wesentliche Vorteile der Bayesschen-Statistik sahen wir für unsere Daten zum Beispiel darin, dass wir ein passendes Modell konzipieren konnten, ohne uns auf Näherungen wie bei Nullhypotesentests verlassen zu müssen, aufgrund der Flexibilität der analytischen Methoden und des bei einer hierarchischen Analyse auf jeder Ebene der Analyse immer ersichtlichen Grades der Unsicherheit. Wir geben den Mittelwert und die Standardabweichung der Posteriori-Verteilung für jeden Parameter gemeinsam mit dem Intervall an, in dem 95% der Posteriori-Werte liegen. Dies bedeutet, dass der Parameter eine Wahrscheinlichkeit von 95% hat, in dieses Intervall zu fallen.

2.11.1 Modellierung

Alle verwendeten Modelle wurden mit Hamilton-Monte-Carlo (HMC) Techniken angepasst. Mit Monte-Carlo-Simulationen können analytisch komplexe und schwer lösbare Probleme numerisch gelöst werden. Es werden Stichproben der Wahrscheinlichkeitsverteilungen gezogen. Dazu betteten wir den HMC-Algorithmus in die verwendete Stan-Software ein und zogen Stichproben der A-posteriori-Verteilungen der Parameter. Es wurden jeweils acht parallele Ketten verwendet, jede davon mit einer Aufwärmphase von 1000 Stichproben. Die Ketten starteten mit zufälligen Werten, und von jeder Kette wurden 1000 Stichproben genommen. Es fand keine Ausdünnung der Werte statt. Die ausgewählten Stichproben wurden visuell auf gute Durchmischung hin überprüft. Zur Überprüfung der Konvergenz verwendeten wir darüber hinaus das Gelman-Ruben-Diagnosekriterium (Gelman und Rubin 1992) und stellten sicher, dass alle Ergebnisse $\hat{R} \leq 1,05$ aufwiesen.

2.11.2 Auswahl des Modells

Mit Hilfe des Watanabe-Information-Kriteriums (oder *widely applicable Bayesian information criterion* (WBIC), (Watanabe 2013) wählten wir ein für unsere Daten passendes Modell aus.

2.11.3 Lernleistung der Teilnehmer

Um zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaß die verbalen Instruktionen in Kombination mit den Scheinstimulationen zu einer Änderung der Lernleistung der Studienteilnehmer geführt haben, führten wir eine statistische Analyse durch, um die Werte der Ausgangsmessung mit denen der HU- und NU-Kondition vergleichen zu können.

Hierzu führten wir mit den Daten für Richtigkeit und Reaktionszeit voneinander unabhängige hierarchische Bayessche-Regressionsanalysen durch. Als Prädiktoren verwendeten wir Kondition (Ausgangsmessung; niedrige Unsicherheit, NU; hohe Unsicherheit, HU; dummkodiert), Paarnummer (1 für AB/BA, 2 für CD/DC und 3 für EF/FE; numerisch kodiert) und Nummer des Versuchs und ließen den Schnittpunkt nach Subjekt variieren.

2.11.4 Richtigkeit

Die Richtigkeit in Versuch t für Subjekt i wurde modelliert als:

$$\text{Richtigkeit}_{i,t} \sim \text{Bernoulli}(\text{logit}(a_i + b_t, + b_p \text{Paar}_t + b_k \text{Kondition}_t))$$

wobei die Schnittpunkte durch eine Gruppenverteilung begrenzt wurden:

$$a_i \sim \text{Normal}(\mu_a, \sigma_a).$$

Nicht-informative Priors wurden vor allen Variablen platziert.

Umschrieben bedeutet dies, dass die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Versuch korrekt zu antworten, als Funktion aus der Nummer des jeweiligen Versuchs (wir erwarteten eine Verbesserung der Leistung im Verlauf des Experiments, da der Teilnehmer die korrekte Zuordnung im Verlauf lernt), der Paarnummer (bedeutsam aufgrund der verschiedenen Schwierigkeitsgrade durch die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für Belohnung), der Kondition (um potenzielle Placeboeffekte der verschiedenen Konditionen darzustellen) und dem Schnittpunkt, der die Variation der Lerneffizienz zwischen den verschiedenen Teilnehmern ausmachte, modelliert wurde.

2.11.5 Reaktionszeiten

Mit den Reaktionszeiten wurde die gleiche hierarchische Regressionsanalyse mit den gleichen Prädiktoren durchgeführt wie mit den Daten für Richtigkeit.

Die Reaktionszeiten in Versuch t für Subjekt i wurden modelliert als:

$$\log(\text{Reaktionszeiten}_{i,t}) \sim \text{Normal}(a_i + b_t, + b_p \text{Paar}_t + b_k \text{Kondition}_t, \sigma_{\text{Reaktionszeiten}}),$$

wobei die Schnittpunkte durch eine Gruppenverteilung begrenzt wurden:

$$a_i \sim \text{Normal}(\mu_a, \sigma_a).$$

Nicht-informative Priors wurden vor allen Variablen platziert. Es wurden log-transformierte Reaktionszeiten verwendet, wegen den normalerweise nicht-normalverteilten Reaktionszeiten mit steilen Anstiegen und langen Ausläufen, welche besser mit einer log-normalen Verteilung dargestellt werden können. Die Ergebnisse sind qualitativ vergleichbar.

2.11.6 Einfluss von Unsicherheit auf bestärkendes Lernen

Um den Einfluss der durchgeführten Placebomanipulationen auf die Lernrate zu untersuchen, verwendeten wir ein speziell für die durchgeführte probabilistische Lern- und Entscheidungsaufgabe entwickeltes *QLearning*-Modell für bestärkendes Lernen (Frank et al. 2007). Dieses Modell beinhaltet unabhängige Parameter für die Lernraten für Lernen durch Gewinn und Lernen durch Verlust, da vermutet wird (Frank et al. 2007), dass Lernen durch Gewinn oder Verlust unabhängige neuronale Mechanismen zugrunde liegen.

Die Daten für die Richtigkeit eines jeden Versuchs $y_i = (y_{i,1}, \dots, y_{i,n})^T$ eines Subjekts i wurden modelliert als:

$$y_i \sim \text{QLearning}(\alpha_i, \beta_i, p_i, r_i),$$

wobei der n -Vektor $p_i \in \{1, 2, 3\}^n$ die Nummer des Paares angibt, welches dem Subjekt i in jedem Versuch präsentiert wurde, und $r_i \in \{0, 1\}^n$ den Vektor, welcher angibt, ob das Subjekt eine Belohnung erhalten hat oder nicht (0 = keine Belohnung, 1 = Belohnung). Der

Parameter α_G repräsentiert die Lernrate für Lernen durch Gewinn, α_V die Lernrate für Lernen durch Verlust und β den *Softmax*-Rauschparameter.

In diesem Modell wird der individuelle Verlauf von Antworten auf Stimulus $s \in \{A, B, C, D, E, F\}$ und erhaltenen Belohnungen r im Verlauf der Versuche als sogenannte Q-Werte kumuliert und durch die Lernraten α_G und α_V beeinflusst:

$$Q_s(t+1) = Q_s(t) + \alpha_G[r(t) - Q_s(t)]_+ + \alpha_V[r(t) - Q_s(t)]_- ,$$

wobei t für Versuche $t \in \{1, \dots, n\}$ steht. Die Differenz $r(t) - Q_s(t)$ repräsentiert den sogenannten Vorhersagefehler und $[x]_+$ ob dieser positiv oder 0 ist oder $[x]_-$ ob dieser negativ oder 0 ist. Der Vorhersagefehler wird langsam, abhängig von der Lernrate $\alpha_{G/V} \in [0, 1]$, in die geschätzte Wahrscheinlichkeit für Belohnung integriert.

Um die Unsicherheit bei der Auswahl-Gewinn-Zuordnung zu erfassen, wird im Modell die tatsächliche Auswahl ebenfalls probabilistisch getroffen. Hierbei wird Option A zu Option B in Versuch t mit der Wahrscheinlichkeit

$$P_A(t) = \frac{e^{\frac{1}{\beta}Q_A(t)}}{e^{\frac{1}{\beta}Q_A(t)} + e^{\frac{1}{\beta}Q_B(t)}}$$

nach der *Softmax*-Regel ausgewählt. Hierbei wird die Unsicherheit eine Entscheidung zu treffen (oder „Rausch“) als inverser Temperaturparameter β erfasst. Die Wahrscheinlichkeit wird für jeden Versuch als Produkt dieser Wahrscheinlichkeiten berechnet.

Die individuellen Parameter i , $\alpha_{G,i}$, $\alpha_{V,i}$, β_i jedes Probanden wurden durch Gruppenverteilungen beschränkt, welche für jeden Parameter die Effekte δ der Placebointerventionen miteinschließen:

$$\text{logit}(\alpha_{G,i}) \sim \text{Normal}(\mu_{\alpha_G} + \delta_{\alpha_G,NU}NU_i + \delta_{\alpha_G,HU}HU_i, \sigma_{\alpha_G})$$

$$\text{logit}(\alpha_{V,i}) \sim \text{Normal}(\mu_{\alpha_V} + \delta_{\alpha_V,NU}NU_i + \delta_{\alpha_V,HU}HU_i, \sigma_{\alpha_V})$$

$$\log(\beta_i) \sim \text{Normal}(\mu_{\beta} + \delta_{\beta,NU}NU_i + \delta_{\beta,HU}HU_i, \sigma_{\beta})$$

Hierbei geben NU_i und HU_i an, in welcher der Konditionen die verwendeten Daten i erhoben wurden.

Des Weiteren wurden A-Priori Verteilungen der Gruppenlevel-Parameter spezifiziert $\{\mu_{\alpha_G}, \mu_{\alpha_V}, \mu_{\beta}, \sigma_{\alpha_G}, \sigma_{\alpha_V}, \sigma_{\beta}, \delta_{\alpha_G, NU}, \delta_{\alpha_V, NU}, \delta_{\alpha_G, HU}, \delta_{\alpha_V, HU}, \delta_{\beta, NU}, \delta_{\beta, HU}\}$. Hierfür wurden leicht-informative Priors für die Parameter festgelegt, welche eine Vielzahl von Schätzungen der Parameterwerte erlaubten, dabei aber den Rahmen auf ein sinnvolles Maß hin beschränkten.

Konkret wurden die folgenden Priors verwendet:

$$\mu_{\theta} \sim \text{Normal}(0, 100)$$

$$\sigma_{\theta} \sim \text{Uniform}(0, 100)$$

$$\delta_{\theta, k} \sim \text{Normal}(0, 1),$$

wobei $\theta \in \{\alpha_G, \alpha_V, \beta\}$ und $k \in \{NU, HU\}$.

2.11.7 Subjektive Erwartungen und Erfahrungen

In beiden Placebokonditionen befragte ich die Probanden hinsichtlich ihrer subjektiven Erwartungen mit einem Fragebogen bezüglich einer Verbesserung, keiner Veränderung (neutral) oder Verschlechterung ihrer Lernleistung durch die angeblichen Stimulationen im Vergleich zur Ausgangssitzung.

Nach der Sitzung wurden sie gleichermaßen hinsichtlich ihrer subjektiven Erfahrungen befragt, also ob sie eine Verbesserung, keine Veränderung (neutral) oder Verschlechterung durch die Stimulation erfahren hatten.

Die erhobenen kategorialen Daten der subjektiven Erwartungen und Erfahrungen der Stimulationen für Subjekt i wurden in ein *Softmax*-Regressionsmodell (Kruschke 2014) eingebracht:

$$d_i \sim \text{Kategorisch}(\text{Softmax}(\beta_0 + \beta_1 \text{Kondition}_{HU} + \beta_2 \text{Frage}_{erfahren} + \beta_3 \text{Kondition}_{HU} \times \text{Frage}_{erfahren}))$$

wobei $\text{Kondition}_{\text{HU}}$ eine Indikatorvariable ist, welche durch 0 in der NU-Kondition und 1 in der HU-Kondition repräsentiert wird. $\text{Frage}_{\text{erfahren}}$ ist die Indikatorvariable für die Zeitpunkte der Fragen mit 0 für die Erwartungen und 1 für die Erfahrungen. β ist eine 4×3 Matrix der Parameter Schnittpunkt, Kondition, Frage, Kondition \times Frage vs. Verschlechterung, keine Veränderung, Verbesserung. Wir definierten die Referenzkategorie *neutral* und definierten $\beta_{\text{neutral}} = \vec{0}$.

Die *Softmax*-Funktion für Vektor θ ist:

$$\text{softmax}(\theta) = \frac{\exp(\theta)}{\sum_{c \in \{\text{Verschlechterung}, \text{neutral}, \text{Verbesserung}\}} \exp(\theta_c)}$$

und ergibt den Vektor $p = (p_{\text{Verschlechterung}}, p_{\text{neutral}}, p_{\text{Verbesserung}})$, dessen Komponenten die Wahrscheinlichkeiten für jeden Kategorie darstellen und sich zu eins summieren.

2.11.8 Einfluss der Placebointerventionen auf subjektiven Grad der Wachheit

Um auszuschließen, dass die Placeboeffekte nicht allein durch die Placebointerventionen hervorgerufen worden sind, sondern durch zu starke Erregung oder gegensätzlich durch zu starke Müdigkeit der Studienteilnehmer beeinflusst wurden, bat ich sie jeweils, vor und nach dem Experiment den Grad ihrer Wachheit auf einer 10-Punkte-Likert-Skala anzugeben. Hierbei stand 1 für sehr müde und 10 für sehr wach.

Die meisten Teilnehmer gaben vor dem Experiment an, relativ wach zu sein, $\mu_0 = 7,22$, $\text{HDI} = [6,56, 7,86]$. Nach dem Experiment waren ihre Angaben knapp einen Punkt niedriger auf der 10-Punkte-Likert Skala, $\beta_{\text{danach}} = -0,91$, $\text{HDI} = [-1,71, -0,11]$.

Die Daten wurden in ein hierarchisches Bayessches-Regressionsmodell mit Variablen für Kondition (Ausgangssitzung, NU, HU) und Zeitpunkt (vor oder nach dem Experiment) eingebracht:

$$\begin{aligned} \text{Wachheit}_i &\sim \text{Normal}(\beta_{0,j[i]} + \beta_{\text{NU}}\text{NU}_i + \beta_{\text{HU}}\text{HU}_i + \beta_{\text{danach}}\text{danach}_i + \\ &\quad \beta_{\text{NU} \times \text{danach}}\text{NU}_i \times \text{danach}_i + \beta_{\text{HU} \times \text{danach}}\text{HU}_i \times \\ &\quad \text{danach}_i, \sigma), \end{aligned}$$

wobei die Schnittpunkte durch die Gruppenverteilung

$$\beta_{0,j} \sim \text{Normal}(\mu_0, \sigma_0)$$

begrenzt wurden. Die Indikatorvariablen „NU“, „HU“ und „danach“ nehmen je nach Kondition und Zeitpunkt die Werte 0 oder 1 an. $j[i]$ gibt an, von welchem Subjekt der Datenpunkt i stammt. Nicht-informative Priors wurden vor alle Parametern platziert.

2.11.9 Testphase

In der auf die Lernphase folgenden Testphase sind den Probanden neue Kombinationen der Schriftzeichen präsentiert worden, welche sie so zuvor noch nicht gesehen hatten (AC, AD, AE, AF und BC, BD, BE, BF). Sie hatten zuvor noch keine Rückmeldung erhalten, welches Schriftzeichen in diesen neuen Kombinationen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit Gewinn assoziiert war. Wie sollten sie nun also ohne Rückmeldung in der Testphase handeln?

In der vorangegangenen Lernphase hatten sie gelernt, dass Symbol A (Wahrscheinlichkeit für Belohnung im Symbolpaar AB 80%) die potenziell beste Wahl darstellte und Symbol B die potenziell schlechteste (Wahrscheinlichkeit für Belohnung im Symbolpaar AB 20%). Die für die Testphase folgende Strategie könnte demnach nun sein, dass sie auch bei neuen Kombinationen Symbole A bevorzugt auswählen und Symbol B bevorzugt vermeiden.

Der Zusammenhang zwischen dem Anteil richtiger Antworten (Richtigkeit) und den Kombinationen, mit denen getestet werden konnte, ob sie bevorzugt A (alle neuen Kombinationen mit A) wählten oder B (alle neuen Kombinationen mit B) vermieden, wurde in separaten generalisiert, hierarchischen Bayesschen-Regressionsanalysen für Wähle-A und Vermeide-B überprüft.

Wir inkludierten Kondition (Ausgangssitzung, niedrige Unsicherheit, NU; hohe Unsicherheit, HU; und dummy-kodiert als Prädiktoren und ließen den Schnittpunkt nach Subjekt variieren. Die Daten für Richtigkeit aus der Testphase für Subjekt i wurden modelliert als:

$$\text{Richtigkeit}_i \sim \text{Bernoulli}(\text{logit}(a_i + b_k \text{Kondition})),$$

wobei die Schnittpunkte durch eine Gruppenverteilung begrenzt wurden

$$a_i \sim \text{Normal}(\mu_a, \sigma_a).$$

3 Ergebnisse

3.1 Lernleistung der Teilnehmer

Um zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaß die verbalen Instruktionen in Kombination mit den Scheinstimulationen zu einer Änderung der Lernleistung der Studienteilnehmer geführt haben, führten wir voneinander unabhängige statistische Analysen für Richtigkeit und Reaktionszeiten durch, um die Werte der Ausgangsmessung mit denen der HU- und NU-Kondition vergleichen zu können (für Details sh. 2.11 Auswertung).

3.1.1 Richtigkeit

Tabelle 1 - Geschätzte Regressionskoeffizienten für Richtigkeit während der Lernphase. In beiden Placebokonditionen konnten höhere Raten an richtigen Antworten gemessen werden. ^aNU = niedrige Unsicherheit; HU = hohe Unsicherheit. ^bDer Versuchseffekt wurde an Schritte von 20 Versuchen angepasst. ^cDie Werte geben den *A*-posteriori-Mittelwert und das 95%-HDI an.

Parameter	Beschreibung ^a	Richtigkeit
b_t	Versuch ^b	0,14 [0,13, 0,16] ^c
b_p	Paar	-0,50 [-0,53, -0,46]
$b_k(\text{NU})$	Kondition NU	0,22 [0,15, 0,28]
$b_k(\text{HU})$	Kondition HU	0,44 [0,37, 0,50]
μ_a	Schnittpunkt (Gruppe)	1,67 [1,39, 1,95]
σ_a	Standardabweichung (Gruppe)	0,71 [0,53, 0,93]

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der geschätzten Regressionskoeffizienten für die Daten in Bezug auf Richtigkeit während der Lernphase.

Die Ergebnisse entsprechen meinen Erwartungen. Je mehr Versuche ein Teilnehmer bereits beantwortet hatte, desto mehr Versuche wurde im Folgenden richtig beantwortet, gezeigt durch den positiven Effekt von Versuch $b_t = 0,14$, HDI = [0,13, 0,16]. Dies bedeutet, dass auf der logistischen Skala, 20 Wiederholungen desselben Symbolpaares zu einer Zunahme von 0,14 führten, und zeugt von einem positiven Lerneffekt (die Zunahme der

Wahrscheinlichkeit ist, wegen der Nicht-Linearität der logistischen Transformation, abhängig von der Kombination aller anderer Koeffizienten).

Des Weiteren, je schwieriger ein Symbolpaar war, wegen der niedrigeren Wahrscheinlichkeiten für Belohnung (Paar 1: AB 80%/20%; Paar 2: CD 70%/30%; Paar 3: EF 60%/40%), desto geringer war die Richtigkeit, $b_p = -0,50$, HDI = [-0,53, -0,46].

Außerdem hatten beide Placebokonditionen einen positiven Einfluss auf Richtigkeit. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt in der Kondition mit hoher Unsicherheit (HU) ($b_k(HU) = 0,44$, HDI = [0,37, 0,50]) als in der Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU) ($b_k(NU) = 0,22$, HDI = [0,15, 0,28]).

3.1.2 Reaktionszeiten

Tabelle 2 - Geschätzte Regressionskoeffizienten für log-transformierte Reaktionszeiten der Lernphase. In beiden Placebokonditionen konnten schnellere Reaktionszeiten gemessen werden. ^aNU = niedrige Unsicherheit; HU = hohe Unsicherheit. ^bDas Modell wurde an logarithmisch umgewandelte Reaktionszeiten angepasst. ^cDer Versuchseffekt wurde an Schritte von 20 Versuchen angepasst. ^dDie Werte geben den *A-posteriori*-Mittelwert und das 95%-HDI an.

Parameter	Beschreibung ^a	Reaktionszeiten ^b
b_t	Versuch ^c	-0,043 [-0,045, -0,041] ^d
b_p	Paar	0,023 [0,019, 0,027]
$b_k(NU)$	Kondition NU	-0,116 [-0,124, -0,107]
$b_k(HU)$	Kondition HU	-0,145 [-0,153, -0,136]
μ_a	Schnittpunkt (Gruppe)	-0,077 [-0,139, -0,014]
σ_a	Standardabweichung (Gruppe)	0,167 [0,124, 0,214]

Tabelle 2 zeigt die Regressionskoeffizienten für log-transformierte Reaktionszeiten der Lernphase.

Die Ergebnisse entsprechen meinen Erwartungen. Je mehr Versuche ein Teilnehmer bereits beantwortet hatte, desto schneller beantwortete er die folgenden Versuche, $b_t = -0,043$, HDI = [-0,045, -0,041]. Dies bedeutet, dass auf der logistischen Skala 20 Wiederholungen desselben Symbolpaares zu einer Abnahme um 0,043 und somit einer Abnahme der Reaktionszeit

fürten und zeugt von einem positiven Lerneffekt (diese Abnahme ist, wegen der Nicht-Linearität der logistischen Transformation, abhängig von der Kombination aller anderer Koeffizienten).

Des Weiteren, je schwieriger ein Symbolpaar war, wegen der niedrigeren Wahrscheinlichkeiten für Belohnung (Paar 1: AB 80%/20%; Paar 2: CD 70%/30%; Paar 3: EF 60%/40%), desto länger waren die Reaktionszeiten, $b_p = 0,023 [0,019, 0,027]$.

Außerdem hatten beide Placebokonditionen einen positiven Einfluss auf die Reaktionszeit, d.h. die Versuche wurden in beiden Placebokonditionen schneller beantwortet als in der Ausgangsmessung. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt in der Kondition mit hoher Unsicherheit (HU) ($b_k(HU) = -0,145 [-0,153, -0,136]$) als in der Kondition mit niedriger Unsicherheit (NU) ($b_k(NU) = -0,116 [-0,124, -0,107]$).

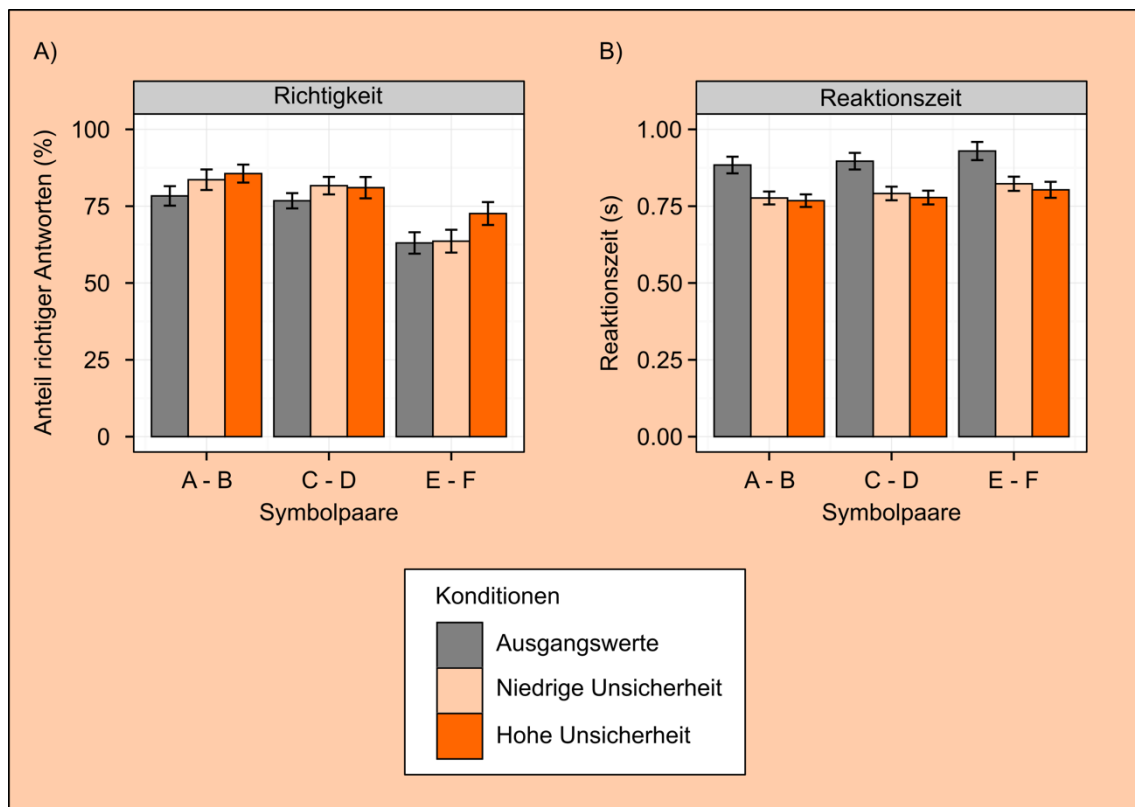


Diagramm 1 - beschreibende Statistiken für A) Richtigkeit (in % richtiger Antworten) und B) Reaktionszeiten (in s) für jede Kondition und jedes Symbolpaar. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler vom Mittelwert. In beiden Placebokonditionen steigt der Anteil richtiger Antworten, und die Reaktionszeit verringert sich im Vergleich zu den Ausgangswerten. Beides ist in der Kondition mit hoher Unsicherheit ausgeprägter als in der mit niedriger Unsicherheit. Richtigkeit und Reaktionszeit unterscheiden sich außerdem in Abhängigkeit von den jeweiligen Paaren. Dies spiegelt den steigenden Schwierigkeitsgrad, abhängig von den sinkenden Sicherheiten für Belohnung, wider.

3.2 Einfluss von Unsicherheit auf bestärkendes Lernen

Um den Einfluss der durchgeführten Placebomanipulationen auf die Lernrate zu untersuchen, verwendeten wir ein speziell für die durchgeführte probabilistische Lern- und Entscheidungsaufgabe entwickeltes *QLearning*-Modell für bestärkendes Lernen (Frank et al. 2007) (für Details sh. 2.11 Auswertung). Dieses Modell beinhaltet unabhängige Parameter für die Lernraten für Lernen durch Gewinn und Lernen durch Verlust, da vermutet wird (Frank et al. 2007), dass Lernen durch Gewinn oder Verlust unabhängige neuronale Mechanismen zugrunde liegen.

Für die Gruppe waren die Schätzungen für die Lernraten und Rauschparameter in einem sinnvollen Rahmen, mit einer höheren Lernrate für Lernen durch Gewinn als für Lernen durch Verlust, $\mu_{\alpha_G} = 0,07$, HDI= [0,03, 0,12], $\mu_{\alpha_V} = 0,02$, HDI= [0,004, 0,03] und $\mu_{\beta} = 0,21$, HDI= [0,18, 0,25].

Tabelle 3 - Einfluss der Placebointerventionen auf die Parameter des Modells für bestärkendes Lernen. Placebointerventionen führen zu einer Zunahme von Dopamin-abhängigem Lernen durch Gewinne. ^a α_G = Lernrate für Lernen durch Gewinn, α_V = Lernrate für Lernen durch Verlust, β = Softmax-Rauschparameter. ^bNU = niedrige Unsicherheit, HU = hohe Unsicherheit.

Parameter ^a	Kondition ^b	Mittelwert, 95%-HDI
δ_{α_G} , Einfluss auf α_G	NU	0,83 [0,55, 1,10]
	HU	1,17 [0,96, 1,39]
δ_{α_V} , Einfluss auf α_V	NU	-0,74 [-1,11, -0,36]
	HU	-0,86 [-1,37, -0,37]
δ_{β} , Einfluss auf β	NU	-0,02 [-0,11, 0,07]
	HU	0,05 [-0,04, 0,14]

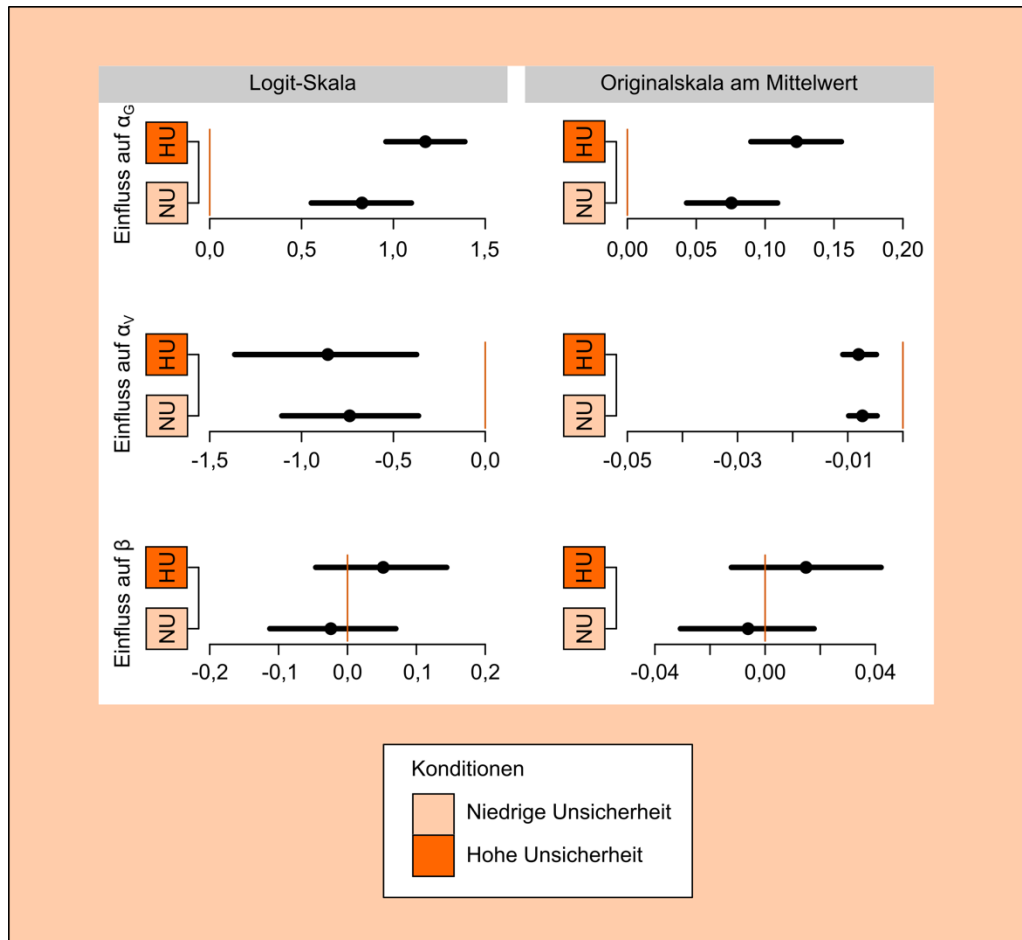


Diagramm 2 - Einfluss der Placebointerventionen auf die Parameter des Modells für bestärkendes Lernen. Logit-Skala und Originalskala am Mittelwert.

Der Einfluss der Placebointerventionen wurde in diesem Modell auf die Parameter der Lernraten beschränkt. In beiden Placebokonditionen zeigte sich eine deutliche Steigerung der Lernraten durch Lernen von Gewinnen, $\delta_{\alpha_G, NU} = 0,83$, $HDI=[0,55, 1,10]$, $\delta_{\alpha_G, HU} = 1,17$ [$0,96, 1,39$] (HDI's exkludieren 0 für beide Parameter).

Dieser Effekt ist auf der Logit-Skala zu sehen, und sein Einfluss auf die Größe der Originalskala hängt von der Lage des α_G Parameters ab. Für den Gruppen-Mittelwert $\mu_{\alpha_G} = 0,07$ bedeutet dies zum Beispiel, dass der Effekt 0,08 Einheiten in der NU-Kondition ist ($HDI=[0,04, 0,11]$) und 0,12 Einheiten in der HU-Kondition ($HDI=[0,09, 0,16]$) (s. Abbildung 14).

Der Einfluss der HU-Kondition auf die Lernrate für Lernen durch Gewinne erscheint größer als in der NU-Kondition. Die Wahrscheinlichkeit, dass in diesem Modell der Effekt in der HU-Kondition größer ist als in der NU-Kondition ist $P(\delta_{\alpha_G, HU} > \delta_{\alpha_G, NU}) = 0,999$ (die überlappenden HDI's lassen sich durch eine Korrelation beider Parameter erklären).

Des Weiteren war die Lernrate durch Verluste, α_V , in beiden Placebokonditionen reduziert, $\delta_{\alpha_V, NU} = -0,74$, $HDI=[-1,11, -0,36]$ und $\delta_{\alpha_V, HU} = -0,86$, $HDI=[-1,37, -0,37]$.

Wie eben für α_G angesprochen, hängt auch hier der eigentliche Einfluss von der Größe des α_V Parameters auf der Originalskala ab. Am Mittelwert $\mu_{\alpha_V} = 0.02$ bedeutet dies zum Beispiel, dass der Effekt -0,007 Einheiten in der NU-Kondition ($HDI=[-0,010, -0,005]$) und -0,008 Einheiten in der HU-Kondition ($HDI=[-0,011, -0,005]$) ist (sh. Abbildung 14).

Die Konditionen scheinen sich nicht in der Größe des Effekts voneinander zu unterscheiden $P(\delta_{\alpha_V, HU} > \delta_{\alpha_V, NU}) = 0,31$.

Der Rauschparameter β zeigte auf beide Konditionen keinen Einfluss, $\delta_{\beta, NU} = -0,02$, $HDI=[-0,11, 0,07]$, $\delta_{\beta, HU} = 0,05$, $HDI=[-0,04, 0,14]$.

3.3 Subjektive Erwartungen und Erfahrungen

In beiden Placebokonditionen befragte ich die Probanden hinsichtlich ihrer subjektiven Erwartungen mit einem Fragebogen bezüglich einer Verbesserung, keiner Veränderung (neutral) oder Verschlechterung ihrer Lernleistung durch die angeblichen Stimulationen im Vergleich zur Ausgangssitzung.

Nach der Sitzung wurden sie gleichermaßen hinsichtlich ihrer subjektiven Erfahrungen befragt, also ob sie eine Verbesserung, keine Veränderung (neutral) oder Verschlechterung durch die Stimulation erfahren hatten.

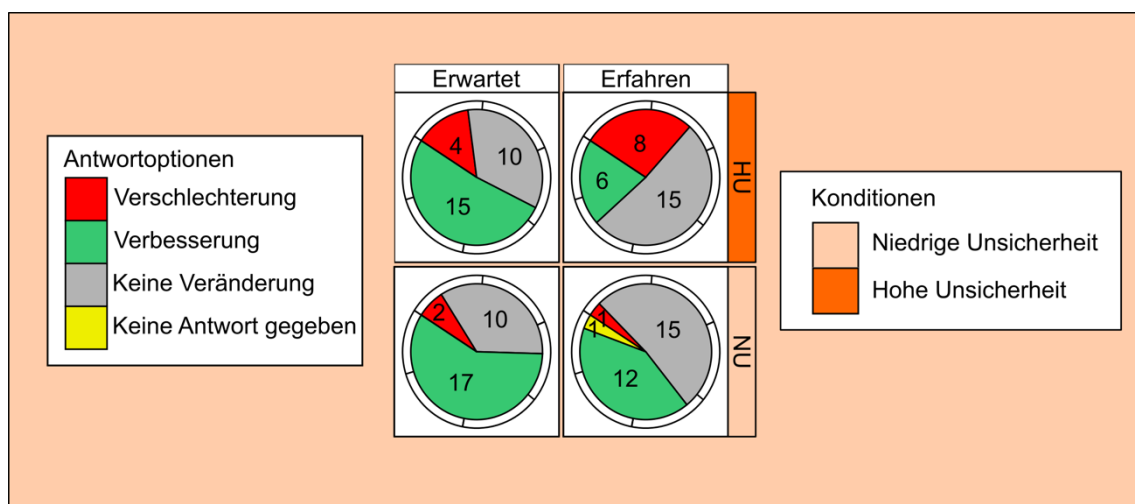


Diagramm 3 – Zusammenfassung der Antworten auf die Fragen zu den subjektiven Erwartungen und Erfahrungen. Insgesamt erwarteten die meisten Probanden eine Verbesserung durch beide Stimulationen, dabei deutlicher in der NU-Kondition. Nach dem Experiment gaben die meisten

Probanden an, keine Veränderung bemerkt zu haben. Viele Probanden berichteten allerdings auch von einer subjektiv erfahrenen Verbesserung durch die Stimulationen der NU-Kondition. Interessanterweise berichteten, konträr dazu, in der HU-Kondition viele Probanden von einer subjektiv erfahrenen Verschlechterung.

Tabelle 4 - Ergebnisse des Bayesschen-Softmax-Regressionsmodells für subjektive Erwartungen und Erfahrungen. Die Koeffizienten geben Änderungen in Log-Odds im Verhältnis zur Referenzkategorie *neutral* an.

Parameter	Beschreibung	Mittelwert, 95% HDI
$\beta_{0,Verschlechterung}$	Schnittpunkt	-1,72, [-3,49, -0,11]
$\beta_{0,Verbesserung}$		0,60, [-0,23, 1,45]
$\beta_{1,Verschlechterung}$	Kondition	0,50, [-1,66, 2,77]
$\beta_{1,Verbesserung}$		-0,06, [-1,25, 1,15]
$\beta_{2,Verschlechterung}$	Frage	-1,53, [-4,72, 1,50]
$\beta_{2,Verbesserung}$		-0,92, [-2,10, 0,21]
$\beta_{3,Verschlechterung}$	Frage \times Kondition	2,02, [-1,41, 5,64]
$\beta_{3,Verbesserung}$		-0,51, [-2,25, 1,24]

Die Ergebnisse lassen auf keinen Effekt von Kondition (niedrige vs. hohe Unsicherheit) schließen, $\beta_{1,Verschlechterung} = 0,50$, HDI= [-1,66, 2,77], $\beta_{1,Verbesserung} = -0,06$, HDI= [-1,25, 1,15], da beide HDIs 0 enthalten.

Des Weiteren scheint es keinen Effekt von Frage (erwartete vs. erfahrene Änderungen der Lernleistung) zu geben, $\beta_{2,Verschlechterung} = -1,53$, HDI= [-4,72, 1,50], $\beta_{2,Verbesserung} = -0,92$, HDI= [-2,10, 0,21], da beide HDIs ebenfalls 0 enthalten.

Auch die Interaktion von Frage \times Kondition hat keinen signifikanten Effekt, $\beta_{3,Verschlechterung} = 2,02$, HDI= [-1,41, 5,64], $\beta_{3,Verbesserung} = -0,51$, HDI= [-2,25, 1,24], da auch hier beides HDIs 0 enthalten.

Da alle HDIs 0 enthalten, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob die subjektiven Erwartungen und Erfahrungen tatsächlich durch die Placebointerventionen beeinflusst worden sind.

3.4 Einfluss der Placebointerventionen auf subjektiven Grad der Wachheit

Um auszuschließen, dass die Placeboeffekte nicht allein durch die Placebointerventionen hervorgerufen worden sind, sondern durch zu starke Erregung oder zu starke Müdigkeit der Studienteilnehmer beeinflusst wurden, bat ich sie jeweils vor und nach dem Experiment, den Grad ihrer Wachheit auf einer 10-Punkte-Skala anzugeben. Hierbei stand 1 für sehr müde und 10 für sehr wach.

Die meisten Teilnehmer gaben vor dem Experiment an, relativ wach zu sein, $\mu_0 = 7,22$, HDI= [6,56, 7,86]. Nach dem Experiment waren ihre Angaben knapp einen Punkt niedriger auf der Skala, $\beta_{danach} = -0,91$, HDI= [-1,71, -0,11].

Die Analyse (für Details sh. 2.11 Auswertung) führte zu dem Ergebnis, dass es weder einen Effekt von Kondition ($\beta_{NU} = -0,32$, HDI= [-1,05, 0,51], $\beta_{HU} = -0,18$, HDI= [-0,91, 0,62]) oder eine Änderung des davor/danach-Effekts durch die Kondition ($\beta_{NU \times danach} = 0,10$, HDI= [-1,05, 1,19], $\beta_{HU \times danach} = -0,11$, HDI= [-1,23, 1,02]) gab. Alle HDIs enthalten 0.

Daraus lässt sich folgern, dass der subjektiv empfundene Grad der Wachheit nicht durch die Placebointerventionen beeinflusst worden ist.

3.5 Persönlichkeitsmerkmale der Studienteilnehmer

Verschiedene Persönlichkeitsmerkmale sind bereits im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf Placebos untersucht worden.

Mit drei verschiedenen Fragebögen (NEO-FFI, LOT-R und BIS/BAS-Skala) evaluierte ich die Persönlichkeitsmerkmale meiner Studienteilnehmer, um Daten für spätere Meta-Analysen zu sammeln.

Die folgenden Tabellen zeigen die Mittelwerte mit Standardabweichungen unseres Studienkollektivs.

Tabelle 5 – Daten des NEO-FFI

Dimension	Daten unserer Teilnehmer (n=29, männlich, 19-28 Jahre) (Mittelwert \pm SD)
Neurotizismus	16,32 \pm 7,16
Extraversion	32,30 \pm 4,27
Offenheit für Erfahrungen	29,42 \pm 7,06
Verträglichkeit	30,81 \pm 5,80
Gewissenhaftigkeit	30,40 \pm 7,54

Tabelle 6 - Daten des LOT-R

Merkmal	Daten unserer Teilnehmer (n=29, männlich, 19-28 Jahre) (Mittelwert \pm SD)
LOT-R Optimismus	9,01 \pm 2,25
LOT-R Pessimismus	4,22 \pm 2,04
LOT-R Gesamtskala	16,85 \pm 3,92

Tabelle 7 – Daten der BIS/BAS-Skala

Merkmal	Daten unserer Teilnehmer (Mittelwert \pm SD)
BAS Verhaltensantrieb	11,70 \pm 0,49
BAS Spaß suchend	12,11 \pm 0,54
BAS Ansprechen auf Belohnung	16,59 \pm 0,45

3.6 Testphase

In der auf die Lernphase folgenden Testphase sind den Probanden neue Kombinationen der Schriftzeichen präsentiert worden, welche sie so zuvor noch nicht gesehen hatten (AC, AD, AE, AF und BC, BD, BE, BF).

Der Zusammenhang zwischen dem Anteil richtiger Antworten (Richtigkeit) und den Kombinationen, mit denen getestet werden konnte, ob sie bevorzugt A (alle neuen Kombinationen mit A) wählten oder B (alle neuen Kombinationen mit B) vermieden, wurde in separaten Regressionsanalysen für Wähle-A und Vermeide-B überprüft (für Details sh. 2.11 Auswertung).

Tabelle 8 - Geschätzte Regressionskoeffizienten für die Richtigkeit der Studienteilnehmer in der Testphase. In beiden Placebokonditionen konnte eine Verbesserung der Richtigkeit, A zu wählen beobachtet werden. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt in der HU-Kondition. Keine der Placebokonditionen hatte einen Einfluss auf die Richtigkeit, B zu vermeiden.

Variable	Kondition	Posteriori-Mittelwert [95% HDI]
Wähle A	NU	0,24 [0,06, 0,41]
	HU	0,44 [0,26, 0,62]
	Schnittpunkt (Gruppe)	0,94 [0,58, 1,29]
Vermeide B	NU	-0,01 [-0,18, 0,16]
	HU	0,10 [-0,07, 0,28]
	Schnittpunkt (Gruppe)	-0,92 [-1,18, -0,62]

Tabelle 8 zeigt die geschätzten Regressionskoeffizienten für die Richtigkeit der Studienteilnehmer in der Testphase. Die Richtigkeit für Wähle-A wurde durch beide Placebointerventionen positiv beeinflusst. Dieser Effekt war stärker in der Kondition mit hoher Unsicherheit ($b_k(HU) = 0,44$ [HDI= 0,26, 0,62]) als in der Kondition mit niedriger Unsicherheit ($b_k(NU) = 0,24$, HDI= [0,06, 0,41]).

Wohingegen sich nicht mit Sicherheit sagen lässt, ob Richtigkeit in den Versuchen für Vermeide-B nicht von den Placebokonditionen beeinflusst wurde, da beide HDIs 0 inkludieren ($b_k(NU) = -0,01$ [HDI= -0,18, 0,16]; $b_k(HU) = 0,10$ [HDI= -0,07, 0,28]).

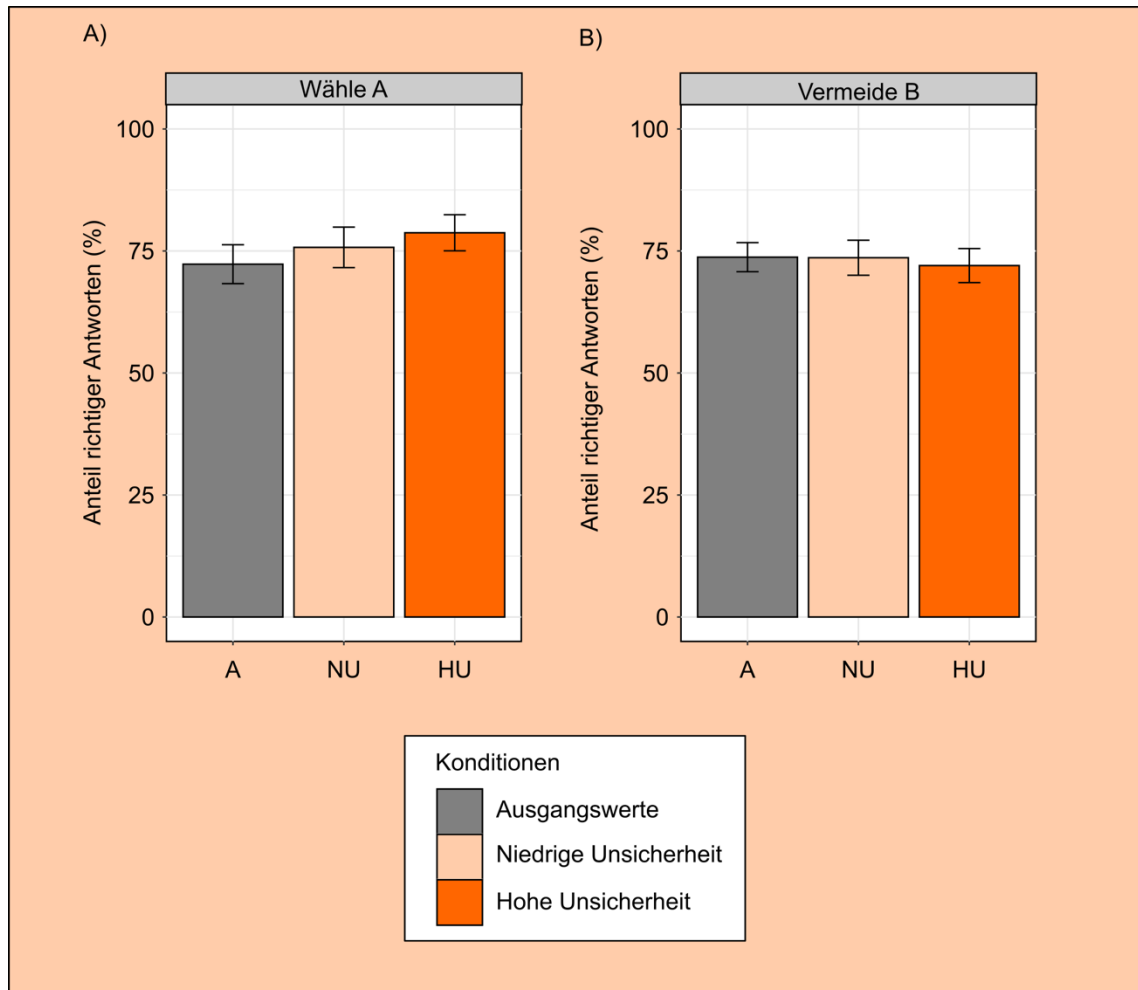


Diagramm 4 - Beschreibende Statistik für Richtigkeit in der Testphase mit den neuen Kombinationen mit A) Symbol A (Wähle-A) und B) Symbol B (Vermeide-B).

In allen Konditionen und sowohl in den neuen Kombinationen mit A als auch mit B, erzielten die Teilnehmer gute Leistungen mit Richtigkeiten um die 70-75%. Im linken Diagramm A ist eine Steigerung der Richtigkeit durch die Placebointerventionen, vor allem in der HU-Kondition, im Vergleich zur Ausgangsmessung zu vermuten. Dies bestätigte sich in den Regressionsanalysen.

4 Diskussion

Zahlreiche Studien konnten in den letzten Jahrzehnten bereits zeigen, dass Erwartungen Placeboeffekte auslösen können (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002; Pollo et al. 2002; Scott et al. 2007; Haltia et al. 2008; Scott et al. 2008; Lidstone et al. 2010; Keitel et al. 2013a). Erwartungen entstehen durch verschiedene Faktoren, darunter konnten die Relevanz von Instruktionen (Kirsch und Weixel 1988; Pollo et al. 2001), des Grades der Unsicherheit bzw. Sicherheit des versprochenen Effekts (de la Fuente-Fernandez 2001; Pollo et al. 2001; De Pascalis et al. 2002; de la Fuente-Fernández et al. 2002; de la Fuente-Fernández et al. 2004; Rief und Glombiewski 2012), der Art und des Aussehens des Placebos (Schapira et al. 1970; Blackwell et al. 1972; Buckalew und Coffield 1982; de Craen et al. 1996; Pollo et al. 2002; Khan et al. 2010; Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b), sowie des emotionalen Kontextes (Benedetti et al. 2003b; Flaten et al. 2011), nachgewiesen werden. Allerdings haben bisher nur wenige Studien Placeboeffekte auf kognitive Funktionen untersucht (Colagiuri et al. 2011; Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b; Schmidt et al. 2014; Foroughi et al. 2016).

Mit der in dieser Arbeit vorgestellten Studie konnte gezeigt werden, dass verbale Instruktionen zusammen mit Scheinstimulationen einen kognitiven Placeboeffekt beim Lernen bei gesunden Probanden auslösen können. Durch verbale Instruktionen im Sinne einer Erfolgsversprechung für eine bessere Lernleistung zusammen mit Scheinstimulationen, die jedoch weder von den Probanden noch von der Versuchsleiterin als solche erkannt wurden, erzielten die Probanden tatsächlich bessere Ergebnisse in einer gut erforschten Aufgabe zu bestärkendem Lernen (Frank et al. 2004; O'Doherty et al. 2004; Frank et al. 2007; Klein et al. 2007; Schönberg et al. 2007; Jocham et al. 2011). Die Verbesserung der Lernleistung konnte hierbei anhand objektiver Parameter (Richtigkeit, Reaktionszeiten) gemessen werden. Hierbei ist besonders spannend, dass die Probanden bei höherer Unsicherheit für eine Verbesserung der Lernleistung bessere Werte als in der Kondition mit niedriger Unsicherheit erzielten. Im Vergleich zur Ausgangssitzung ohne Manipulationen erzielten die Probanden durch beide Manipulationen bessere Lernleistungen. Des Weiteren konnten wir eine Verbesserung der Lernrate beim Lernen durch Gewinn messen.

Interessant ist auch, dass die subjektive Erwartungen und Erfahrungen der Probanden, welche wir anhand von Fragebögen vor und nach der Sitzung evaluierten, nicht gleichsinnig waren mit den objektiven Parametern. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die Probanden durch die Instruktionen und Manipulationen auch bewusst eine Verbesserung ihrer Lernleistung erwartet hätten.

4.1 Vermutung 1: Scheinstimulationen und verbale Instruktionen können einen Placeboeffekt auf kognitive Leistungen auslösen.

Zunächst möchte ich meine erste Vermutung, dass verbale Instruktionen zusammen mit Scheinstimulationen einen kognitiven Placeboeffekt auf bestärkendes Lernen auslösen können, anhand unserer Ergebnisse darlegen und den Sachverhalt mit anderen Studien vergleichen.

In der aktuellen Studie versuchten wir die Erwartungen unserer Probanden einerseits durch verbale Instruktionen, welche sie zum einen schriftlich zum Lesen erhielten und welche zweitens im Anschluss durch die Versuchsleiterin mündlich erläutert wurden, zu beeinflussen. Am Anfang der beiden Termine mit Stimulationen erhielten die Teilnehmer je nach Kondition, deren Reihenfolge zufällig zugeteilt worden war, verschiedene Instruktionen, je nachdem, ob es sich um die Kondition mit niedriger oder hoher Unsicherheit handelte. Nach den Instruktionen folgten die Stimulationen, bei denen die Probanden, wie angekündigt, ein Kribbeln oder Jucken auf der Kopfhaut spüren konnten. Bei der Stimulation mit tNLS wurden die Probanden zusätzlich angewiesen, wegen des Lasers die Augen zu schließen, und die Versuchsleiterin musste eine Schutzbrille aufsetzen. Nach der Stimulation folgte die Lernphase einer Aufgabe für bestärkendes Lernen am Computer. Hierbei mussten die Probanden das „bessere“ aus zwei Symbolen wählen. Dies erfolgte zunächst durch Versuch und Irrtum, in der Lernphase erhielten die Teilnehmer nach ihrer Entscheidung eine Rückmeldung anhand eines Smileys, welcher anzeigte, ob die Wahl richtig oder falsch war. Vor dem zweiten Teil, der Testphase, erfolgte eine erneute Stimulation. In der Testphase erhielten die Teilnehmer keine Rückmeldung und mussten eine Transferleistung auf neue Symbolkombinationen erbringen. Hierbei half das in der Lernphase erworbene Lernen aus Gewinn, „wähle A“ und aus Verlust „vermeide B“. Nach der Instruktion und vor der ersten Stimulation der Sitzung füllten die Teilnehmer einen Fragebogen aus bezüglich ihrer Erwartungen auf die Beeinflussung ihrer Lernleistung durch die Stimulation. Am Ende der Sitzung füllten die Teilnehmer einen Fragebogen zur subjektiv erfahrenen Veränderung ihrer Lernleistung und zu möglichen Nebenwirkungen der Stimulationen aus.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass die Probanden in beiden Placebokonditionen signifikant bessere Ergebnisse für Richtigkeit im Vergleich zur Ausgangssitzung erlangten. Zudem fanden sich in beiden Placebokonditionen schnellere Reaktionszeiten als in der Ausgangssitzung. Die berechnete Lernrate war in beiden Placebokonditionen für Lernen durch Gewinn höher als im Vergleich zur Ausgangssitzung. Die berechnete Lernrate für Lernen durch Verlust war in beiden Placebokonditionen geringgradig niedriger als in der

Ausgangssitzung ohne Manipulation. Hiermit gelang es uns zu zeigen, dass Placebostimulationen in der Lage sind, kognitive Funktionen zu beeinflussen und dies anhand objektiver Parameter zu messen.

4.1.1 Die Relevanz der Applikationsform für den Placeboeffekt

Es konnte bereits vielfach demonstriert werden, dass die Farbe, Form oder Verabreichungsmethode eines Placebos verschieden hohe Erwartungen hinsichtlich der Effektivität induziert. Schon vor mehreren Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass die meisten Personen mit Tabletten der Farben Rot und Gelb eine stimulierende Wirkung assoziieren, wohingegen mit den Farben Blau und Grün eine beruhigende Wirkung verbunden wird (Schapira et al. 1970; Blackwell et al. 1972; Buckalew und Coffield 1982; de Craen et al. 1996; Khan et al. 2010). Kapseln und Injektionen werden von den meisten Personen als wirkungsvoller erachtet als Tabletten (Buckalew und Coffield 1982). Untersucht worden ist, wenn auch wesentlich seltener, die Placebowirkung anderer Methoden wie Placebooperationen oder Stimulationen. Morbus-Parkinson-Patienten wurde beispielsweise ein Tiefenhirnstimulator eingesetzt, der den Nucleus subthalamicus stimulieren und dadurch zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen führen sollte. Im Experiment wurde dieser Stimulator nun zeitweise abgeschaltet, die Patienten erhielten aber gegensätzliche verbale Instruktionen. Als Ergebnis war zu beobachten, dass die Patienten nur durch die Erwartung von besseren motorischen Funktionen durch die Tiefenhirnstimulation tatsächlich bessere motorische Leistungen erbrachten, selbst wenn der Stimulator zu dem Zeitpunkt ausgeschaltet war (Pollo et al. 2002). Auch in neueren Studien mit Parkinsonpatienten konnte eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten durch Tiefenhirnstimulation in Kombination mit verbalen Instruktionen demonstriert werden (Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b).

NIBS sind bisher erst wenig als Placebostimulationen eingesetzt worden. Wissenschaftlich erwiesen ist ihre Wirkung auf kognitive Funktionen (Fregni et al. 2005; Ferrucci et al. 2008; Boggio et al. 2012; Flöel et al. 2012; Turi et al. 2015), welche allerdings erst nach einer Dauer der Stimulation von drei min eintritt (Nitsche und Paulus 2000). Diesbezüglich wurden Sham-Stimulationsprotokolle (Ambrus et al. 2012) entwickelt, welche Hautempfindungen einer Verum-Stimulation induzieren (Kribbeln, Jucken) und somit überzeugend für den Probanden – und die Versuchsleiterin - als Placebostimulation verwendet werden können.

Um dieser Wahrnehmung Relevanz zu verschaffen und die subjektive Wahrnehmung einer Verum-Stimulation zu verstärken, wurden die Teilnehmer unserer Studie im

Abschlussfragebogen der jeweiligen Sitzung nach Nebenwirkungen gefragt. Alle Teilnehmer berichteten von einem Kribbeln, einige von einem Jucken, keiner der Teilnehmer berichtete von Schmerzen. Außerdem wurde ich in mehreren Sitzungen in der korrekten Anbringung der Elektroden unterwiesen und musste eine Schutzbrille während der tNILS-Anwendung tragen, die Teilnehmer mussten die Augen schließen. All diese Faktoren dienten dazu, dass sowohl die Teilnehmer als auch ich glauben sollten, dass es sich um Verum-Stimulationen handelte.

Sham-Stimulationen haben eine zu geringe Dauer, als dass sie einen stimulationsbedingten Einfluss auf kognitive Funktionen haben könnten (Gandiga et al. 2006; Ambrus et al. 2012). Somit stellten NIBS für unsere Studie eine ideale Stimulationsart dar, da die Probanden, falls sie dies nachforschen sollten, und auch ich als ebenfalls verblendete Versuchsleiterin zahlreiche Nachweise für die Verbesserung von kognitiven Funktionen wie dem Lernen, durch NIBS im Internet hätten finden können. Durch die gut erforschten Sham-Protokolle ist es wahrscheinlich, dass etwaige Veränderungen der kognitiven Leistungen auf Placeboeffekte zurückzuführen sind.

4.1.2 Die Relevanz der Worte für den Placeboeffekt

Die genannten Beispiele für Placeboeffekte durch Stimulationen (Pollo et al. 2001; Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b) verdeutlichen die Relevanz der zusammen mit der Placeboapplikation einhergehenden verbalen Manipulation. In beiden Studien von Keitel und Kollegen erhielten die Parkinsonpatienten zwar alle eine Verum-Stimulation, allerdings war diese in allen Konditionen von gleicher Intensität. Durch verschiedene verbale Instruktionen bezüglich der Stärke und des zu erwartenden Effekts (Placebo, Kontrolle und Nocebo) konnten in den einzelnen Konditionen verschiedene Veränderungen der motorischen und kognitiven Fähigkeiten gemessen werden (Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b). Die Erwartung einer stärkeren Verbesserung durch eine intensivere Stimulation führte bei den Parkinsonpatienten zu einer messbaren Verbesserung der motorischen Symptomatik.

Bei der von uns durchgeführten Studie verwendeten wir ebenfalls Stimulationen, allerdings Scheinstimulationen mit sham-tDCS und inaktiver tNILS, zusammen mit verbalen Instruktionen. Wie in beiden von Keitel und Kollegen durchgeführten Studien gelang es uns, einen Placeboeffekt durch verbale Instruktionen mit Scheinstimulationen auszulösen.

Bei Keitel et al. war der Placeboeffekt anhand objektiver Kriterien der motorischen Fähigkeiten der Parkinsonpatienten messbar. Mit Hilfe von 3D-Ultraschall konnten diese Bewegungen sehr genau gemessen werden. Es konnte einer Verbesserung der Schnelligkeit

von proximalen Bewegungen (Diadochokinese) gemessen werden. Zudem wurde der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* zur objektiven Evaluation verwendet.

Auch in unserer Studie konnten wir den Placeboeffekt anhand objektiver Parameter messen. In der von unseren Probanden absolvierten Computeraufgabe zu bestärkendem Lernen analysierten wir unter anderem die Richtigkeit und die Reaktionszeit. Für beide Parameter fand sich eine Verbesserung (höhere Richtigkeit, schnellere Reaktionszeit) in beiden Placebokonditionen im Vergleich zur Ausgangssitzung. Zudem fand sich eine höhere Lernrate für Lernen durch Gewinn in den Placebokonditionen.

Ein weiteres Beispiel, wie verbale Instruktionen einen Placeboeffekt auslösen können, ist eine von Pollo und Kollegen an postoperativen Patienten durchgeführte Studie (Pollo et al. 2001). Thorakotomierte Patienten wurden in verschiedene Gruppe eingeteilt und erhielten die gleiche Basalinfusion, welche lediglich aus Kochsalzlösung bestand, erhielten aber jeweils unterschiedliche verbale Informationen zur Wirkung dieser basalen Infusion. Abhängig von ihrem Schmerz konnten die Patienten auf Wunsch Dosen des Opioids Buprenorphin erhalten. Damit konnte eine Schmerzfreiheit aller Patienten sichergestellt und gleichzeitig der Einfluss der verbalen Instruktionen objektiviert werden. Das Ergebnis war, dass Patienten der Gruppe, denen mit einer doppelblinden Information eine 50:50-Chance, dass die basale Information ein wirksames Schmerzmittel enthielt, versprochen wurde, knapp 20,8% weniger Buprenorphin verlangten als Patienten der Gruppe, denen gar nichts zur Wirkung der basalen Infusion gesagt worden war (Beobachtung der natürlichen Krankengeschichte). Noch übertroffen wurde dies durch die getäuschte Gruppe, der versprochen worden war, dass die Infusion auf jeden Fall (zu 100%) ein potentes Analgetikum enthalten würde, da diese 33,8% weniger Analgetika verlangte (Pollo et al. 2001). Diese Studie zeigte nicht nur, dass man durch verbale Instruktionen einen signifikanten Placeboeffekt auslösen kann, sondern darüber hinaus auch, dass ein Unterschied besteht, je nachdem mit welcher Sicherheit beziehungsweise Unsicherheit die Instruktionen vermittelt werden.

Doch zunächst möchte ich auch diese Studie mit der von uns durchgeführten Studie vergleichen. In beiden Studien konnte erfolgreich ein Placeboeffekt ausgelöst und anhand festgelegter Kriterien gemessen werden. Wie bereits oben angesprochen, konnten wir den Placeboeffekt anhand rein objektiver Kriterien messen. In der von Pollo und Kollegen durchgeführten Studie wurde als objektiver Parameter das Volumen an Schmerzmittel aus der Pumpe verwendet. Allerdings ist der Placeboeffekt auf Schmerz insofern kritisch zu evaluieren, da Schmerz ein sehr subjektiver Parameter ist, welcher interindividuell sehr verschieden sein kann. Typischerweise versucht man Schmerzen anhand von Skalen wie der numerischen Schmerzskala (0= keine Schmerzen – 10 = der am stärksten vorstellbare Schmerz)

zu evaluieren. Allerdings werden hierbei nicht die interindividuellen Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und der damit einhergehende unterschiedliche Analgetikabedarf beachtet. Im Gegensatz dazu verwendeten wir bei unserer Studie objektive Parameter, welche nicht durch individuelle Faktoren beeinflusst wurden.

Vergleicht man die genannten Studien mit unserer Studie, muss noch angesprochen werden, dass es sich bei den Studienteilnehmern der Studien von Pollo et al. und Keitel et al. in den drei Studien um Patienten handelte. Patienten, welche unter Beschwerden, zum einen postoperativem Schmerz und zum anderen Rigor, Tremor und Akinese litten und sich von der Behandlung im Krankenhaus eine Verbesserung ihrer Symptome erhofften. Schmerz und die Unfähigkeit zur Bewegung sind ohne Zweifel sehr starke Motive und der Wunsch nach Verbesserung des Leidens sicherlich ein sehr großer. Im Gegensatz dazu waren die Teilnehmer unserer Studie junge, gesunde Männer, deren Motiv zur Teilnahme an der Studie und Antrieb zur guten Leistung der Gewinn von Geld war. Nun lässt sich argumentieren, dass für viele Menschen Geld ein sehr wichtiger Antrieb ist. Wirft man allerdings einen Blick auf Maslows Bedürfnispyramide, wird man dort als eine der essenziellsten Bedürfnisse die Gesundheit finden. Geld ist laut dieser Pyramide kein primäres Bedürfnis, sondern zählt zu den sekundären Bedürfnissen. Gesundheit hingegen dient dem Überleben und ist ein primäres Bedürfnis. Allerdings wirft sich hier die Frage auf, ob unseren jungen, gesunden Probanden die Wichtigkeit der Gesundheit genauso bewusst ist wie bereits erkrankten Probanden. In Bezug auf die Ergebnisse unserer Studie scheint der Antrieb für den Gewinn von mehr Geld durch eine bessere Leistung allerdings ausgereicht zu haben, um einen Placeboeffekt auszulösen. Hierbei könnte der Antrieb der einzelnen Person von Relevanz sein. So wäre es beispielweise interessant gewesen zu wissen, ob einige unserer Probanden das Geld nötiger hatten als andere und dadurch motivierter waren, Gewinne zu erzielen. In folgenden Studien könnte überlegt werden, die Motivation der Studienteilnehmer zu evaluieren.

4.1.3 Der Placeboeffekt auf kognitive Leistungen

Die Placeboforschung der letzten Jahrzehnte befasste sich vor allem mit Placebowirkung bei Schmerz (für Zusammenfassung siehe z.B. Benedetti et al. 2011a; Colloca et al. 2013; Medoff und Colloca 2015), Parkinson (z.B. Pollo et al. 2002; Frank et al. 2004; de la Fuente-Fernández et al. 2004; Keitel et al. 2013a; Keitel et al. 2013b; Schmidt et al. 2014) und Depressionen (für eine Zusammenfassung siehe z.B. Mora et al. 2011). Deutlich weniger ist bisher bekannt, ob und inwiefern kognitive Leistungen durch Placebos beeinflusst werden können.

Ein Beispiel für einen kognitiven Placeboeffekt ist eine in 2009 von Colagiuri und Boakes durchgeführte Studie (Colagiuri und Boakes 2010). Die Studie bestand aus zwei unterschiedlichen Experimenten, in beiden Experimenten war den Studienteilnehmern gesagt worden, dass sie an einem doppelblinden Experiment zur Testung eines leistungssteigernden Medikaments auf kognitive Funktionen teilnahmen. De facto erhielt keiner der Teilnehmer Stimulanzien. Ein Teil der Probanden erhielt allerdings manipulierte Rückmeldungen zu den absolvierten kognitiven Aufgaben, die die Probanden glauben ließen, dass sich ihre Leistung tatsächlich verbessert hatte. Die Probanden vermuteten dadurch, in der Gruppe zu sein, die das wirksame Medikament erhalten hatte. Die Erwartungen der Teilnehmer dieser Gruppe führten dazu, dass sie insgesamt bessere Leistungen der Richtigkeit im ersten Experiment oder der Reaktionszeit im zweiten Experiment erzielten als die Gruppe, die keine manipulierten Rückmeldungen erhalten hatte und glaubte, der Nicht-Verum-Gruppe anzugehören. Durch Vergleich mit der Kontrollgruppe konnte gezeigt werden, dass die besseren Ergebnisse der Gruppe, die glaubte eine aktive Substanz erhalten zu haben, tatsächlich auf einen kognitiven Placeboeffekt zurückzuführen war.

Im Vergleich zu der von mir durchgeführten Studie finden sich einige Parallelen. In beiden Studien ist es gelungen, einen kognitiven Placeboeffekt durch Erwartungen auszulösen und diesen anhand objektiver Parameter zu messen. Es handelte sich bei beiden Studien um eine ähnliche Zahl der Studienteilnehmer (bei Colagiuri und Boakes im ersten Experiment 31 Probanden, im zweiten Experiment 48 Probanden, in unserer Studie 29 Probanden), in beiden Studien um junge Erwachsene, wobei unsere Teilnehmer durchschnittlich etwas älter waren (Durchschnittsalter bei Colagiuri und Boakes im ersten Experiment 18,7 Jahre (SD 0,98) und im zweiten Experiment 18,8 Jahre (SD 1,0), bei unserer Studie 23,3 Jahre (SD 2,35)), alle ohne relevante Vorerkrankungen. In beiden Studien war den Teilnehmern gesagt worden, dass sie eine Substanz bzw. in unserer Studie eine Stimulation erhalten würden, die ihre kognitive Leistung verbessern würde.

Im Gegensatz zu unserer Studie, bei der allen Teilnehmern gesagt wurde, dass beide Stimulationen die Lernleistung steigern könnten, wussten die Teilnehmer der Studie von Colagiuri und Boakes im ersten Experiment, dass es sich um eine doppelblinde Studie handelte und sie entweder ein aktives Medikament oder ein Placebo erhalten würden. Durch manipulierte Rückmeldungen zu ihren Aufgaben glaubten sie der Gruppe anzugehören, die die leistungssteigernde Substanz erhalten hatte, und erwarteten eine Verbesserung ihrer Leistungen. Es konnte ein kognitiver Placeboeffekt anhand objektiver Parameter gemessen werden, im ersten Experiment jedoch nur auf die Richtigkeit und im zweiten Experiment nur auf die Reaktionszeit. Allerdings waren bei beiden Experimenten nur in den Gruppen bessere

Ergebnisse messbar, die auch glaubten, die aktive Substanz erhalten zu haben. Schlechtere Ergebnisse erzielte trotz manipulierter positiver Rückmeldung auch die Gruppe im zweiten Experiment, der gesagt worden war, dass sie lediglich die Kontrollgruppe war. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass nicht das positive Feedback maßgeblich für den Placeboeffekt war, sondern der Glaube daran, dass sie ein Leistungsstimulans erhalten hatten, von dem sie erwarteten, dass es ihre Leistung verbessern würde.

Die Rückmeldungen zu den Aufgaben wurden in unseren Versuchen bei keinem der Teilnehmer manipuliert. Wir manipulierten die Erwartungen erstens durch Instruktionen, die die Teilnehmer vor der Stimulation lasen und nochmal durch die Versuchsleiterhin erklärt bekamen. Zweitens verwendeten wir Stimulationen mit gut erforschten Sham-Protokollen, bei denen die Teilnehmer ein Kribbeln oder Jucken auf der Kopfhaut spürten und bei der Verwendung von tNIRS zusätzlich die Wärme der Infrarotsonden. Dies war bis auf die Reihenfolge der Stimulationen bei allen Teilnehmern gleich. Folglich wurde in unserer Studie allen Probanden suggeriert, dass sie ein Verum erhalten würden. Dies könnte erklären warum wir in beiden Placebokonditionen bessere Lernleistungen sowohl für die Richtigkeit als auch die Reaktionszeiten im Vergleich zur Ausgangssitzung messen konnten. Des Weiteren könnte die Überlegenheit unserer Ergebnisse dadurch bedingt sein, dass Stimulationen stärkere Placeboeffekte auslösen als Tabletten (Kaptchuk et al. 2006).

Ein weiterer Unterschied ist, dass die Teilnehmer unserer Studie ausschließlich Männer waren, in der Studie von Colagiuri und Boakes waren 18 der 31 Probanden im ersten Experiment und 33 der 48 Probanden im zweiten Experiment Frauen. Dreher und Kollegen konnten zeigen, dass die Erwartungen von Frauen während verschiedener Zyklusphasen unterschiedlich stark beeinflusst werden (Dreher et al. 2007). An unserer Studie nahmen ausschließlich männliche Probanden teil. Dies könnte einen weiteren Grund für die Unterschiede in den Ergebnissen darstellen. Allerdings könnten in nachfolgenden, unserer Studie ähnelnden Studien unter Beachtung des Hormonhaushalts auch Frauen inkludiert und überprüft werden, ob die Ergebnisse denen von männlichen Probanden entsprechen.

4.1.4 Der kognitive Placeboeffekt wird in der Kondition mit hoher Unsicherheit ausgeprägter sein als in der Kondition mit NU

Der Aspekt der Unsicherheit ist Bestandteil gegenwärtiger Studien. Zum einen gibt es Vertreter der zuerst angenommenen, auch von Pollo und Kollegen 2001 demonstrierten Vermutung, dass dann ein stärkerer Placeboeffekt ausgelöst wird, wenn die Unsicherheit am geringsten ist, das heißt, wenn den Personen versprochen wird, dass sie mit Sicherheit, also

zu 100%, ein wirksames Medikament erhalten werden, da dann die Erwartung eines Ereignisses am größten sei (De Pascalis et al. 2002; Rief und Glombiewski 2012).

Widersprüchlich dazu haben andere Studien zeigen können, dass der Placeboeffekt hingegen dann am größten ist, wenn die Unsicherheit 50% beträgt, das heißt sie genauso groß ist wie die ihr entgegengesetzte Sicherheit. Diese Annahme geht auf die bereits in der Einleitung angesprochene und an Morbus-Parkinson-Patienten demonstrierte Theorie zurück, dass der Placeboeffekt mit dem neuronalen Kreislauf für Belohnung zusammenhängt (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002; de la Fuente-Fernández et al. 2004). Dieser Erkenntnis nach ist die tonische Aktivierung der dopaminergen Neurone im Mittelhirn dann am größten, wenn die Unsicherheit am höchsten ist (Fiorillo et al. 2003; de la Fuente-Fernández et al. 2004). Dies ist bei einer Wahrscheinlichkeit des Eintretens der Belohnung von 0,5 der Fall und nimmt darunter oder darüber ab.

Aufgrund dieser Erkenntnisse und der Überschneidung der neuroanatomischen Strukturen und neurobiologischen Botenstoffe postulierte ich zu Beginn dieser Arbeit die Vermutung, dass der zu erwartende Placeboeffekt auf die Lernleistung unserer Teilnehmer in der Kondition mit hoher Unsicherheit höher sein würde. Alle Teilnehmer nahmen zunächst an der Ausgangssitzung ohne Manipulation und anschließend in zufällig zugeteilter Reihenfolge an den Konditionen mit hoher und niedriger Unsicherheit teil. In beiden Placebokonditionen konnte im Vergleich zur Ausgangssitzung eine verbesserte Lernleistung der Probanden - mit einer höheren Rate an Richtigkeit, einer schnelleren Reaktionszeit und einer höheren Lernrate – gemessen werden. Allerdings war der Effekt, wie von mir erwartet, größer in der Kondition mit hoher Unsicherheit.

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Fiorillo und Kollegen und de la Fuente-Fernández und Kollegen überein. In beiden angesprochenen Studien, wie auch in unserer Studie, absolvierten die Teilnehmer Aufgaben, die das Belohnungssystem involvierten. Wie bereits oben angesprochen, ist der Kreislauf für Belohnung eng an die dem Placeboeffekt zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen gekoppelt. In unserer Studie erhofften die Teilnehmer mehr Gewinn durch richtige Antworten zu erwirtschaften. Teil unserer Studie war zwar keine Bildgebung des Gehirns, wissenschaftliche Erkenntnisse aus voran gegangenen Studien (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002; Lidstone et al. 2010; Schmidt et al. 2014) geben aber Grund zur Annahme, dass das zerebrale Belohnungssystem unserer Probanden ebenfalls aktiviert worden ist. Da der Großteil der wissenschaftlichen Nachweise allerdings an Patienten erhoben worden ist, könnte man in einer nachfolgenden Studie mit Bildgebung an jungen, gesunden Probanden darstellen, ob die selben Hirnregionen eine erhöhte Aktivität zeigen würden.

Als Unterschiede seien zu nennen, dass es sich auch hier, wie im vorherigen Abschnitt, in beiden Studien um Patienten handelte und in unserer Studie um junge, gesunde Männer. Zu den anderen Motiven für eine Verbesserung (Symptomverbesserung versus finanzielle Vergütung) kommt hinzu, dass der stark in das Belohnungssystem und in den Placeboeffekt involvierte Dopaminhaushalt bei Parkinsonpatienten Veränderungen im Gegensatz zu gesunden Probanden aufweist. Zum einen ist die Krankheit von einem Abbau der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra gekennzeichnet. Zweitens kann man davon ausgehen, dass bei den Patienten durch oft jahrelange Therapie mit Dopaminagonisten eine Konditionierung stattgefunden hat. Nichtsdestotrotz konnten in den genannten Studien und in der von uns durchgeführten Studie ähnliche Ergebnisse gefunden werden.

Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, warum anderen Studien gegensätzliche Ergebnisse erbracht haben. Eine Studie, die einen stärkeren Placeboeffekt bei niedriger Unsicherheit beschrieben hat, ist die bereits oben angesprochene Studie von Pollo et al. zum Thema postoperativer Schmerz (Pollo et al. 2001). Ein Erklärungsansatz, warum der stärkste Effekt bei 100%-iger Sicherheit zu einer Verbesserung zu finden war, ist, dass postoperativer Schmerz ein für den Patienten so akuter, seine Grundbedürfnisse bedrohender, relevanter Zustand ist, dass vielleicht weniger das Belohnungssystem bei diesen Patienten involviert war als das endogene Opioidsystem. Wie ich bereits in der Einleitung erläutert habe, konnte eine Vielzahl an Studien die Beteiligung des endogenen Opioidsystems bei Placeboantworten auf Schmerz demonstrieren. Auch eine andere Studie, bei welcher der stärkste Placeboeffekt bei niedrigster Unsicherheit messbar war, beschäftigte sich mit dem Thema Schmerz. De Pascalis und Kollegen testeten die Wirkung von verbalen Instruktionen auf schmerzhafte Stimulationen an gesunden Teilnehmern (De Pascalis et al. 2002). Sie behaupteten, in manchen der vor den schmerzhaften Stimulationen applizierten Cremes sei ein bekanntes Analgetikum, Lidocain, enthalten, wodurch der Schmerz durch die Stimulation geringer sein würde. Ähnlich wie in der oben genannten Studie waren auch hier die Placeboeffekte am größten, je stärker der behauptete analgetische Effekt der Creme war. Wie oben bereits erwähnt, vermute ich auch hier, da es sich um das Thema Placeboeffekt und Schmerz handelt, dass der Placeboeffekt vor allem durch das endogene Opioidsystem vermittelt worden ist. Im Gegensatz dazu basierte unsere Studie nicht auf Schmerz, sondern die Probanden erwarteten eine Belohnung im Sinne einer finanziellen Vergütung, und es lässt sich eine Involvierung des Dopaminhaushalts vermuten. Es wäre interessant, die involvierten Hirnregionen in nachfolgenden Studien mit Bildgebung darzustellen.

4.1.5 Die Placeboanwendungen werden insbesondere das Lernen durch Gewinn – „wähle A“ - positiv beeinflussen.

Wie ich bereits in der Einleitung aufzeigte, konnte demonstriert werden, dass beim Lernen durch positive Rückmeldung im Sinne von Gewinn andere neuronale Mechanismen involviert zu sein scheinen als beim Lernen durch negative Rückmeldung, sprich beim Lernen durch Verlust. Frank und Kollegen postulierten, dass beim Lernen durch positive Rückmeldungen ein „Go“-Weg aktiviert werde, bei welchem durch erhöhte Dopaminausschüttungen der direkte Weg der Basalganglien aktiviert und dadurch über neuronale Plastizität dazu führe, dass die zu Gewinn führenden Handlungen verstärkt würden. Hierbei wird vor allem eine Beteiligung der D1-Rezeptoren vermutet (Frank et al. 2004; Frank und O'Reilly 2006). Beim Lernen durch Verlust hingegen wird vermutet, dass durch Abfälle der Dopaminkonzentrationen unter die Basalrate über die indirekten Weg neuronale Plastizitätsvorgänge verhindert werden, was zur Folge habe, dass die zu Verlust führenden Handlungen durch einen „NoGo“-Weg vermieden werden (Frank et al. 2004). Beim Lernen durch Verlust konnte vor allem eine Beteiligung der D2-Rezeptoren demonstriert werden (Frank et al. 2004; Frank und O'Reilly 2006). Allerdings gibt es auch widersprüchliche Studien, bei denen keine signifikanten Ergebnisse nach der Applikation des D2-Rezeptorantagonisten Amisulprid auf Lernen durch negative Rückmeldung an gesunden Probanden nachgewiesen werden konnte (Jocham et al. 2011).

In unserer Studie folgte auf die Lernphase wie bei Frank und Kollegen ebenfalls eine Testphase. In der Testphase erhielten die Probanden kein Feedback. Hierbei mussten sie aus neuen Kombinationen von Symbolpaaren wählen. Es ist anzunehmen, dass durch die probabilistischen Rückmeldungen in der Lernphase eine Hierarchie über eine mögliche „beste“ Wahl, das heißt, das Symbol was in den meisten Versuchen zu einer positiven Rückmeldung im Vergleich zu den anderen Symbolen führte, und eine „schlechte“ Wahl, das heißt, das Symbol, welches in den meisten Versuchen zu einer negativen Rückmeldung führte, in den Köpfen unserer Probanden entstanden ist. In unserer Studie stellte Symbol „A“ das Symbol dar, welches in 80 % zu einer positiven Rückmeldung führte. Symbol „B“ führte hingegen in nur 20 % zu einer positiven und in 80 % zu einer negativen Rückmeldungen. Die Strategie für die Testphase mit neuen Symbolkombinationen wäre, dass die Probanden auch bei den neuen Kombinationen „A“ als „besseres“ wählen würden und „B“ als „schlechteres“.

Unsere Ergebnisse zeigen, wie vermutet, eine signifikante Verbesserung der Lernrate beim Lernen durch Gewinn. Als neuronale Grundlage für die Strategie ist eine Aktivierung der oben beschriebenen „Go“- und „NoGo“-Wege durch Änderungen in den Dopamin-

konzentrationen anzunehmen. Wie in der Einleitung von mir dargelegt, wird eine große Beteiligung des dopaminergen Systems und der beim bestärkenden Lernen involvierten neuronalen Regionen am Placeboeffekt vermutet. Durch diese neuroanatomischen und neurobiologischen Überschneidungen, war davon auszugehen, dass, wenn es durch unsere Placebomanipulationen gelingen würde einen Placeboeffekt bei unseren Probanden auszulösen, die damit einhergehenden neuronalen Prozesse zu einer Beeinflussung des bestärkenden Lernens führen würden. Hierbei vermutete ich insbesondere eine positive Beeinflussung des Lernens durch Gewinn, da hierbei davon ausgegangen wird, dass dort erhöhte Dopaminspiegel unter anderem im Mittelhirn, Striatum und präfrontalen Kortex zu neuronaler Plastizität beitragen. Die erhöhte Lernrate beim Lernen durch Gewinn in beiden Placebokonditionen spricht dafür, dass es uns tatsächlich gelungen ist, erfolgreich einen Placeboeffekt bei unseren Probanden auszulösen, welcher sich vermutlich durch erhöhte Dopaminausschüttungen in den vermutlich oben genannten neuroanatomischen Regionen positiv auf die Lernleistung unserer Probanden ausgewirkt hat. Ich gehe davon aus, dass durch die Manipulationen mehr Dopamin ausgeschüttet wurde als ohne Manipulationen und unsere Probanden deshalb noch besser von positiven Rückmeldungen gelernt haben, als sie es ohne Manipulationen getan hätten. Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass die Placebomanipulationen einen größeren Effekt auf die Kondition mit hoher Unsicherheit hatten. Dies spricht wie auch die Ergebnisse der Richtigkeit und Reaktionszeit dafür, dass die Unsicherheit auch einen Effekt auf die Lernrate zu haben scheint. Anzunehmen ist auch hier, dass wie bereits in 4.1.4. diskutiert eine höhere Dopaminausschüttung bei hoher Unsicherheit stattgefunden hat und dies in der HU-Kondition zu einer höheren Lernrate als in der NU-Kondition geführt hat.

Im Vergleich dazu war die Lernrate durch Verlust in beiden Placebokonditionen im Vergleich zur Ausgangssitzung leicht reduziert. In der Literatur konnte demonstriert werden, dass beim Lernen durch Verlust Abfälle der Dopaminkonzentration relevant zu sein scheinen (Frank et al. 2004). Frank und Kollegen gelang es in dieser Studie zu zeigen, dass Parkinsonpatienten ohne dopaminerge Medikation bessere Ergebnisse beim Lernen durch negative Rückmeldungen erzielten als Parkinsonpatienten mit Medikation. Als Ursache dafür nahmen sie aufgrund der Erkrankung erniedrigte Dopaminspiegel in der Substantia nigra an (Frank et al. 2004). Allerdings handelte es sich bei unseren Probanden um gesunde, junge Männer, bei denen von keinen erniedrigten Dopaminspiegeln auszugehen war. Allerdings wäre denkbar dass, falls die Manipulationen tatsächlich erhöhte Dopaminkonzentrationen zur Folge hatten, das Lernen durch negative Rückmeldungen möglicherweise durch die erhöhten Dopaminkonzentrationen eingeschränkt wurde. Dieser Vermutung würde den Ergebnissen vorangegangener Studien entsprechen (Frank 2005; Frank und O'Reilly 2006).

Eine Limitation unserer Studie ist, dass wir keine bildgebenden Diagnostika verwendet haben. Deshalb kann ich nur von involvierten neuroanatomischen Regionen ausgehen, sie aber nicht beweisen. Für folgende Studien wäre deshalb eine Inklusion bildgebender Verfahren, wie dem fMRT, interessant, um zu visualisieren, welche Hirnregionen bei den Probanden tatsächlich involviert waren.

Eine weitere Limitation ist, dass nicht auszuschließen ist, dass unsere Probanden Träger verschiedener das dopaminerge System beeinflussender Polymorphismen sind. Wie Frank und Kollegen in Studien demonstrierten, beeinflussten verschiedene Polymorphismen des DARPP-32-Gens, des DRD2-Gens und des COMT-Gens das Lernen von positiven und negativem Feedback gesunder Teilnehmer im einem ähnlichen wie bei uns verwendeten Test für bestärkendes Lernen in unterschiedlichem Ausmaß (Frank et al. 2007). Interessant wäre deshalb, in nachfolgenden Studien eine DNA-Probe der Studienteilnehmer zu untersuchen und damit auszuschließen, ob die oben beschriebenen Polymorphismen vorliegen, welche unsere Ergebnisse verfälscht haben könnten. Allerdings wäre dies nicht nur eine im Gegensatz zu unseren Scheinstimulationen invasivere Maßnahme, sondern darüber hinaus auch eine genetische Untersuchung, die die explizite Zustimmung der Studienteilnehmer voraussetzen würde.

4.2 Vermutung 2 – Die Scheinstimulationen und Instruktionen beeinflussen die subjektiven Erwartungen.

Schon zu Beginn dieser Arbeit habe ich angesprochen, dass Erwartungen eine wichtige Grundlage für die Auslösung eines Placeboeffekts seien. Meine Vermutung basierte auf Forschungsergebnissen der letzten Jahrzehnte, die postulierten, dass Placeboeffekte durch Erwartungen ausgelöst werden können (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002; Pollo et al. 2002; Scott et al. 2007; Haltia et al. 2008; Scott et al. 2008; Lidstone et al. 2010; Keitel et al. 2013a). Folglich wäre zu vermuten, dass, wenn wir, wie schon dargelegt, erfolgreich einen Placeboeffekt bei unseren Probanden haben auslösen können, dies auch darauf beruhte, dass wir die Erwartungen unserer Probanden hinsichtlich der Effektivität der Stimulationen auf ihre Lernleistung beeinflussen konnten.

Leider erbrachte unsere Analyse jedoch diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse. Betrachtet man das Diagramm 3 in dem Ergebnisteil dieser Arbeit, scheint es zunächst so, als hätten die Stimulationen und Instruktionen die Erwartungen der Probanden beeinflusst. Vor dem Versuch und nach den Instruktionen gaben die meisten der Teilnehmer im

Fragebogen an, eine Verbesserung zu erwarten. Dies war ausgeprägter in der Kondition mit niedriger Unsicherheit (17 von 29 erwarten eine Verbesserung) als in der Kondition mit hoher Unsicherheit (15 von 29 erwarteten eine Verbesserung). Nach den Stimulationen gaben die meisten Probanden in beiden Konditionen an, keine Verbesserung gespürt zu haben (jeweils 15 von 29 Probanden). Erstaunlicherweise gab fast ein Drittel (8 von 29 Probanden) an, eine Verschlechterung in der Kondition mit hoher Unsicherheit bemerkt zu haben. Denkt man nun an die Ergebnisse für Richtigkeit, Reaktionszeit und Lernrate, ist dies erstaunlich, da gerade dort die Probanden in der Kondition mit hoher Unsicherheit die besten Ergebnisse erzielten. Im für die Auswertung verwendeten Bayesschen-Regressionsmodell konnte allerdings statistisch nicht signifikant bestätigt werden, dass die subjektiven Erwartungen durch die Manipulationen beeinflusst wurden.

Im Folgenden möchte ich mögliche Ursachen dafür diskutieren.

4.2.1 Placeboeffekte durch Erwartungen

In verschiedenen Studien von Scott und Kollegen (Scott et al. 2007; Scott et al. 2008) konnten durch verbale Instruktionen über ein vermeintlich neues Schmerzmedikament Placeboeffekte ausgelöst werden. Anzunehmen war, dass die Probanden durch die verbalen Instruktionen, welche eine Schmerzlinderung durch das neue Medikament versprochen, Erwartungen hatten, dass das Medikament analgetisch wirken würde. Zudem testeten Scott und Kollegen den Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Placebos und dem Ansprechen auf finanzielle Belohnung. Mit PET und fMRT konnte demonstriert werden, dass durch die Manipulationen Prozesse in Hirnregionen aktiviert wurden, die in den Belohnungskreislauf involviert sind, insbesondere der NA (Scott et al. 2007; Scott et al. 2008). Eine weitere Erkenntnis war, dass die Personen, deren NA stark auf finanzielle Belohnung angesprochen hatte, ebenfalls stark auf Placebos ansprachen (Scott et al. 2007). Eine Parallele zu unserer Studie ist, dass es sich bei den Studien von Scott und Kollegen ebenfalls um junge, gesunde Probanden handelte. Allerdings beschäftigte sich die Studie mit dem Placeboeffekt auf Schmerz, in den vor allem auch weitere neuronale Mechanismen, vor allem das Opioidsystem betreffend, involviert sind (Scott et al. 2008). Im Gegensatz dazu untersuchten wir in unserer Studie den Placeboeffekt auf instrumentelles Lernen. In folgenden Studien sollte überlegt werden, ebenfalls zu untersuchen, ob mittels PET und fMRT auch beim Placeboeffekt auf instrumentelles Lernen Aktivitäten im Belohnungssystem durch die Erwartung von Verbesserung nachzuweisen sind.

Im Bereich der Placeboforschung an Parkinsonpatienten konnte nachgewiesen werden, dass die Erwartungen einer Symptomverbesserung zu verbesserten Scores in Motoriktests führten (de la Fuente-Fernandez 2001; de la Fuente-Fernández et al. 2002). In diesen Studien wurde ebenfalls mit bildgebenden Verfahren durch die Erwartungen einer Symptomverbesserung der Patienten in das Belohnungssystem involvierte Hirnregionen dargestellt. Neben dem ventralen Striatum (unter anderem dem NA) (de la Fuente-Fernández et al. 2002) konnte hier ebenfalls eine Beteiligung des dorsalen Striatums (de la Fuente-Fernández 2001) nachgewiesen werden. Zudem postulierten de la Fuente-Fernández und Kollegen, dass nicht die Belohnung als solches Aktivitäten im NA ausgelöst habe, sondern die Erwartung der Belohnung (de la Fuente-Fernández et al. 2002). Ein großer Unterschied dieser Studien zu unserer ist, dass es sich bei unserer Studie um junge, gesunde Probanden handelte, wohingegen es sich bei de la Fuente-Fernández und Kollegen und Schmidt und Kollegen um Parkinsonpatienten handelte. Den Parkinsonpatienten bei Schmidt und Kollegen wurde suggeriert, dass sie das selbe Medikament, welches sie immer nahmen, erhalten würden. Somit hatten die Patienten monate- oder jahrelange Vorerfahrungen und vermutlich stärkere Erwartungen bezüglich einer Verbesserung als die Teilnehmer unserer Studie, die zuvor noch nie eine solche Stimulation erhalten hatten. Außerdem handelt es sich bei den genannten Studien wie auch bei den Studien von Scott und Kollegen nicht um Studien, die wie wir das instrumentelle Lernen untersuchten.

Eine neuere Studie von Schmidt et al. untersuchte den Einfluss von Placebos auf instrumentelles Lernen an Parkinsonpatienten (Schmidt et al. 2014). Die Autoren kamen zu dem interessanten Ergebnis, dass die alleinige Erwartung von Belohnung, sprich die Erwartung der Patienten, dass sie eine wirksames Medikament gegen ihre Parkinsonsymptome erhalten würden, dazu führte, dass sie in einer Aufgabe zu bestärkendem Lernen bessere Leistungen erbrachten. Wenngleich auch diese Studie nicht vergleichbar ist mit unserer Studie, da es sich auch hier um Parkinsonpatienten handelte, lieferte sie für unsere Forschung relevante Ergebnisse. Es konnte mit bildgebenden Verfahren demonstriert werden, dass die alleinige Erwartung einer Dopaminausschüttung zu besseren Ergebnissen beim instrumentellen Lernen führte (Schmidt et al. 2014).

4.2.2 Die Relevanz der Verblindung

Ein wichtiger Aspekt ist die Verblindung, also, dass die Probanden nicht wussten, dass es sich um Placebos handelte, da zu vermuten ist, dass sie sonst vermutlich andere Erwartungen hinsichtlich der Verbesserung gehabt hätten. In unserer Studie waren sowohl die Probanden

als auch ich als Versuchsleiterin verblendet. Keiner von uns wusste, dass das eigentliche Studienziel war, kognitive Placeboeffekte zu untersuchen und dass es sich bei den Stimulationen um Scheinstimulationen handelte. Um die erfolgreiche Verblindung zu verstärken, verwendeten wir sham-tDCS nach einem gut erforschten Protokoll, bei welchem, wie bereits erwähnt, Hautsensationen erzeugt werden, die Dauer der Stimulation allerdings zu kurz ist, um einen Einfluss auf die kortikale Exzitabilität zu haben. Weitere Aspekte waren, wie bereits angesprochen, eine mehrstündige Einweisung der Versuchsleiterin in die korrekte Anbringung der Elektroden, das Tragen einer Schutzbrille beziehungsweise das Schließen der Augen und das Ausfüllen von Fragebögen zu Nebenwirkungen.

Nach Abschluss aller Experimente wurde meine Verblindung durch meinen Betreuer Dr. Zsolt Turi und von Frau Prof. Dr. Antal aufgehoben und überprüft. Die Verblindung der Probanden wurde in unserer Studie nicht überprüft. Für folgende Studien wäre es interessant zu wissen, inwiefern die Verblindung der Probanden erfolgreich war und ob dies einen Einfluss auf den induzierten Placeboeffekt gehabt hätte. Allerdings würde man hierzu bei diesem Studiendesign eine weitere, nicht verblendete Person benötigen.

Die Relevanz der Verblindung konnte in vielen Studien nachgewiesen werden (Amanzio et al. 2001; Benedetti et al. 2003b). Amanzio und Kollegen demonstrierten, dass das Schmerzempfinden von postoperativen Patienten stark davon beeinflusst wurde, ob sie sahen, dass sie Analgetika erhielten oder nicht. Patienten, die die Analgetikagaben durch einen Arzt beobachten konnten, zeigten eine deutlich effektivere Schmerzreduktion. Patienten hingegen, die ebenfalls dieselbe Dosis des Analgetikums erhielten, aber nicht genau wussten wann, da es über eine automatische Pumpe versteckt injiziert wurde, benötigten deutlich mehr zusätzliche Analgetika, um den Schmerz um 50% zu reduzieren (Amanzio et al. 2001). Weitere Untersuchungen mit anderen Medikamenten konnten diese Erkenntnisse bestätigen (Benedetti et al. 2003b).

Unterschiede konnten auch in der Wirksamkeit von *aktiven* und *passiven* Placebos demonstriert werden (Rief und Glombiewski 2012). Hierbei zeigte sich, dass *aktive* Placebos, also solche, die beispielsweise durch Zusatzstoffe Nebenwirkungen von Medikamenten, in diesem Fall ein Brennen durch zugesetztes Capsaicin auf Schleimhäuten, imitieren sollen, stärkere Erwartungen und einen somit einhergehenden stärkeren Placeboeffekt auslösen konnten. *Passive* Placebos, also solche ohne Zusätze aktiver Wirk- oder Zusatzstoffe, lösten hingegen weniger starke Erwartungen und einen schwächeren Placeboeffekt aus. Die Stimulationen in unserer Studie sind ebenfalls als aktive Placebos zu werten, da die Probanden durch eine geringe Intensität an Gleichstrom Hautsensationen spüren könnten. Folglich war

davon auszugehen, dass es uns gelingen würde, starke Erwartungen bei unseren Probanden auszulösen.

4.2.3 Erklärungsansatz 1: Falsche Fragen?

Es ist schwer vorstellbar, dass die deutlichen verbalen Instruktionen die Erwartungen unserer Probanden nicht beeinflusst haben, zumal die objektiven Parameter ihrer Lernleistung eine erfolgreiche Manipulation vermuten lassen. Es stellt sich also die Frage, ob es uns tatsächlich nicht gelungen ist, die Erwartungen unserer Probanden zu beeinflussen, oder ob wir schlicht die falschen Fragen gestellt haben, ihre Erwartungen zu evaluieren. Die Teilnehmer wurden, nach dem Lesen der jeweiligen Instruktion, welche der Stimulation und der Aufgabe am Computer voranging, gebeten auf einem Fragebogen anzugeben, ob sie denken, dass die Stimulation ihre Lernleistung beeinflussen würde und falls ja, ob im Sinne einer Verbesserung oder einer Verschlechterung. In einer folgenden Frage konnten sie Prozentwerte angeben. Am Ende einer jeweiligen Sitzung sollten sie nun angeben, ob sie eine Veränderung erfahren haben und wenn ja in welchem Ausmaß. Ein möglicher Erklärungsansatz für die nicht signifikanten Ergebnisse könnte sein, dass die Fragen nicht detailliert genug gestellt waren.

Wirft man einen Blick auf die Theorie der Erwartungen des Wirtschaftspsychologen Victor H. Vroom (Vroom 1964), so scheinen verschiedene Komponenten an der Erwartungshaltung beteiligt zu sein. Laut Vroom spielen Valenz (der Wert eines bestimmten Ergebnisses für eine Person) (vgl. Vroom 1964, S. 15), Erwartung (beschreibt als wie wahrscheinlich eine Person das Eintreten eines bestimmten Ergebnisses erachtet) (vgl. Vroom 1964, S. 17-18) und Instrumentalität (wie nützlich das Ergebnis für die Person wäre) (vgl. Vroom 1964, S. 18) eine Rolle bei Entscheidungen. So wäre denkbar, dass man diese einzelnen Komponenten in folgenden Studien in separaten Fragen abhandeln würde, welche den individuellen Wert für die Verbesserung durch die Stimulation (Wie sehr wünsche ich mir die Verbesserung meiner Lernleistung durch die Stimulation?), die Erwartung (Als wie wahrscheinlich erachte ich, dass sich meine Lernleistung durch die Stimulation verbessert?) und die Instrumentalität (Was wäre die Auswirkung einer Verbesserung durch die Lernleistung der Stimulation für mich?) evaluieren würden.

4.2.4 Erklärungsansatz 2: Motivation und Selbstwirksamkeit der Probanden

Mit der Frage nach dem Wert der Verbesserung für den einzelnen Teilnehmer könnte man seine Motivation für eine tatsächliche Verbesserung evaluieren. Wie ich weiter oben

angesprochen habe, wissen wir nicht, wie groß die Motivation für den einzelnen Teilnehmer war, gute Leistungen zu erbringen. So kann es sein, dass manche Teilnehmer das versprochene Geld wirklich nötig hatten und sich deshalb mehr angestrengt haben, wohingegen andere Teilnehmer das Geld nicht wirklich benötigten, sondern aus Interesse an der Forschung am Experiment teilnahmen.

Neben dieser, durch den extrinsischen Faktor Geld ausgelösten Motivation haben DePasque und Tricomi demonstriert, dass auch die intrinsische Motivation einen relevanten Einfluss auf die Leistung haben kann (DePasque und Tricomi 2015). Als intrinsische Motivation bezeichnet man zum Beispiel, als wie wichtig es eine einzelne Person für sich selbst erachtet, gute Leistungen in einer Aufgabe zu erbringen. DePasque und Tricomi manipulierten in ihrer Studie, ebenfalls mit jungen, gesunden Probanden wie in unserer Studie, bei einer Gruppe die intrinsische Motivation durch manipulatives Interviewen. Hierbei sollten die Teilnehmer angeben, wie groß die Motivation für sie persönlich war, gut in der folgenden Aufgabe abzuschneiden. Vom Interviewer wurden sie anschließend gebeten, dies anhand mindestens zweier Argumente zu begründen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Probanden nach dieser Art von Manipulation insbesondere bessere Ergebnisse in der zweiten Hälfte der Aufgabe erzielten als Probanden ohne Manipulation. Pasque und Tricomi folgerten, dass eine höhere intrinsische Motivation dazu beigetragen habe, dass die Probanden ein höheres Durchhaltevermögen hatten als die Kontrollgruppe, welche aufgrund von Müdigkeit und Langeweile in der zweiten Hälfte schlechtere Ergebnisse erzielte (DePasque und Tricomi 2015).

Im Gegensatz zur beschriebenen Studie haben wir weder direkt die intrinsische Motivation unserer Probanden evaluiert noch manipuliert. Wir haben allerdings getestet, ob eine vermehrte Müdigkeit unserer Probanden im Verlauf des Experiments Leistungsschwankungen in den absolvierten Aufgaben erklären könnte. Zudem evaluierten wir, ob sie besonders nervös waren, wie es durch das unbekannte Setting denkbar gewesen wäre. Nach dem Lesen der jeweiligen Instruktion, welche der Stimulation und den Aufgaben am Computer voranging, sowie am Ende des Experiments erhielten unsere Probanden einen Fragebogen, auf dem sie unter anderem angaben, ob sie nervös (Skala von 1 = nicht nervös bis 10 = sehr nervös) oder müde waren (Skala von 1 = sehr müde bis 10 = sehr wach). Die Auswertung ergab, dass die Probanden zu Beginn des Experiments relativ wach waren (durchschnittlich 7,22 von maximal 10 Punkten) und nach Ende des Experiments weniger als einen Punkt müder (durchschnittliche Abnahme der Wachheit um 0,94 Punkte). In der Analyse fand sich kein statistisch signifikanter Effekt, dass der Grad der Wachheit durch die Placebointerventionen beeinflusst worden ist. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Wachheit der

Probanden nicht durch die Placebointerventionen beeinflusst worden ist und dies somit keine Ursache für unsere Ergebnisse der Lernleistung durch die Placebokonditionen darstellt.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Selbstwirksamkeit einer Person. Diese wurde von Bandura als der Glaube eines Individuums beschrieben, ein bestimmtes Ziel erreichen zu können (Bandura 1977). Zum Beispiel glaubt eine Person mit einer hohen Selbstwirksamkeit daran, dass, wenn sie weiß, dass sie ein guter Läufer ist, sie bei einem Wettkampf eine schnelle Zeit erreichen kann. Dies könnte für unsere Studie insofern relevant sein, als es wahrscheinlich ist, dass die Probanden eine unterschiedlich hohe Selbstwirksamkeit hatten. Es ist möglich, dass dies dazu geführt hat, dass manche überzeugter waren, dass sie gute Leistungen in unserer Lern- und Entscheidungsaufgabe erzielen würden als andere Teilnehmer und dieser Unterschied in der Selbstwirksamkeit zu unterschiedlichen Antworten bezüglich ihrer Erwartungen geführt hat.

Auch Persönlichkeitsmerkmale können Placeboeffekte beeinflussen. Es konnte diesbezüglich bereits demonstriert werden, dass Optimisten besser auf Placebos ansprachen als Pessimisten, welche hingegen eher auf negative Instruktionen im Sinne von Nocebos reagierte (Geers et al. 2005; Morton et al. 2009; Geers et al. 2010). De Pascalis und Kollegen konnten zeigen, dass besonders suggestible Personen stärker auf Instruktionen zur Schmerzlinderung ansprachen als weniger suggestible Personen (De Pascalis et al. 2002). Schweinhardt et al. demonstrierten, dass die mit dem dopaminergen System in Verbindung gebrachten Persönlichkeitsmerkmale Verhaltensantrieb, nach Neuigkeiten und nach Spaß suchend mit einem besserem Ansprechen auf Placebos bei Schmerz assoziiert waren (Schweinhardt et al. 2009). In einer Studie von Peciña und Kollegen konnten stärkere Placeboeffekte bei Probanden mit höheren Werten für Ego-Resilienz und in den NEO-Dimensionen Altruismus und Freimütigkeit gemessen werden (Peciña et al. 2013). Eine negative Korrelation konnte hingegen bei Probanden mit hohen Werten für Reizbarkeit beobachtet werden (Peciña et al. 2013).

Aufgrund des relativ kleinen Probandenkollektivs der in dieser Arbeit vorgestellten Studie, analysierte ich nicht den Zusammenhang zwischen den Persönlichkeitsmerkmalen unserer Probanden und ihrem Ansprechen auf Placebos. Es ist bekannt, dass ein zu kleines Probandenkollektiv in Studien zu Persönlichkeitsmerkmalen zu nicht-signifikanten Ergebnissen führen kann. Die Persönlichkeitsmerkmale unserer Probanden wurden folglich mit dem Ziel erhoben, Daten für folgende Meta-Analysen zu sammeln.

4.2.5 Erklärungsansatz 3: Waren unsere Probanden zu abgelenkt?

Ein Aspekt ist, ob die Probanden durch verschiedene Faktoren abgelenkt wurden. Zum einen könnte es sein, dass das unbekannte, neue Setting in unterschiedlichen Ausmaß nicht nur zum gewünschten Placeboeffekt beigetragen, sondern auch in unterschiedlichem Ausmaß abgelenkt hat. So verwendete ich in der NU-Kondition neben dem eher kleinen tDCS-Stimulator ein großes Gerät für die vermeintliche Infrarotlaserstimulation. Zudem musste ich eine Laserschutzbrille tragen, und die Teilnehmer mussten die Augen schließen. In beiden Konditionen vermaß ich mit großer Sorgfalt vorab die zu stimulierenden Bereiche auf dem Kopf der Probanden, bevor ich dort die Elektrodenpaste und Elektroden platzierte. Es ist denkbar, dass all dies dazu beigetragen hat, dass zu sehr von den verbalen Instruktionen abgelenkt wurde. Um dies zu vermeiden, erhielten die Teilnehmer erst kurz vor der Stimulation und kurz vor der Aufgabe die verbalen Instruktionen. Die Elektroden hatte ich bereits davor appliziert. Allerdings kann ich trotzdem nicht ausschließen, dass das Setting und die Platzierung der Elektroden die Probanden von den verbalen Instruktionen abgelenkt haben. Deshalb wäre es interessant, in folgenden Studien separat den Einfluss von verbalen Instruktionen und Placebostimulationen zu überprüfen.

Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass weitere Faktoren die Probanden abgelenkt bzw. beeinflusst haben. Als weiterer Punkt bin ich selbst als Versuchsleiterin zu nennen. Die Intention war, dass die Versuchsleiterin Neutralität verkörpern sollte. So wurde ich darin unterwiesen, neutral mit den Probanden umzugehen, weder zu streng noch zu nett. Allerdings stellt sich die Frage, ob dies tatsächlich möglich gewesen ist. Ich trug während der Experimente normale Kleidung. Wäre es neutraler gewesen, wenn ich einen weißen Kittel getragen hätte? Allerdings ist vielfach der Einfluss eines weißen Arztkittels auf Patienten beschrieben worden (Gooden et al. 2001; Matsuoka et al. 2002). So ist das vielfach beschriebene Phänomen der „Weißkittel-Hypertonie“ (Matsuoka et al. 2002) nur ein Beispiel dafür, dass die typische Arztkleidung einen Einfluss auf den Patienten hat. Dies kann bei manchen Patienten vielleicht Angst oder Aufregung auslösen, auf der anderen Seite allerdings auch Kompetenz, Wissen und Hygiene ausstrahlen (Gooden et al. 2001). Es ist zu vermuten, dass dies individuell verschieden ist und mit den Vorerfahrungen der Patienten zu tun hat. In der Pädiatrie wird zum Beispiel häufig auf den weißen Kittel verzichtet, um weniger erschreckend auf das Kind zu wirken. Allerdings können weitere Faktoren als meine Kleidung die Probanden beeinflusst haben. Der Fakt, dass ich eine Frau war, ließ sich zum Beispiel nicht neutralisieren. Eine Meta-Analyse erbrachte das Ergebnis, dass Ärztinnen ihre Patienten oft länger konsultierten, Patienten-zentrierter mit ihnen kommunizierten, mehr Empathie vermittelten,

sie mehr positiv bestärkten, sowohl verbal als auch non-verbal (durch verschiedene Gesten wie zum Beispiel Nicken und Lächeln) (Roter et al. 2002). Auch wenn ich versuchte, möglichst neutral mit den Probanden zu interagieren, so kann es doch sein, dass auch ich als Frau, zum Beispiel beim verbalen Erklären der Stimulationen, mehr Worte, mehr Zeit oder unbewusst eine andere Körperhaltung verwendet habe oder mehr gelächelt habe als es ein männlicher Instruktor getan hätte. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass der Faktor der weiblichen Instruktorin die Erwartung unserer Probanden in einem gewissen Maß beeinflusst hat. Deshalb wäre es in folgenden Studien denkbar zu überprüfen, ob die Ergebnisse anders ausgefallen wären, wenn der Instruktor männlich gewesen wäre.

4.3 Klinische Relevanz

Für meinen Beruf als Ärztin erachte ich die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgestellten Studie insofern als besonders relevant, als dass diese bestätigen, dass Placebos keine „Scheinmedikamente“ sind, sondern in der Lage, auch objektiv messbare Effekte auszulösen. Dies bestärkt mich in meiner Meinung, dass der Einsatz von Placebos im klinischen Alltag unter Beachtung ethischer und rechtlicher Voraussetzungen unter gewissen Umständen gerechtfertigt ist. Zwar zeigen Studien, dass bei vielen Ärzten Placebos an der Tagesordnung zu sein scheinen (Nitzan und Lichtenberg 2004; Tilburt et al. 2008; Hull et al. 2013), dennoch habe ich in meinem Arbeitsalltag in Deutschland den Einsatz von Placebos bisher nur selten beobachten können.

Im Vergleich zu Verum-Präparaten sind Placebos erstens um ein Vielfaches kostengünstiger, und zweitens gehen sie nicht mit die üblichen Nebenwirkungen der Verum-Präparate einher. Dies finde ich besonders relevant für alte oder multimorbide Patienten, die häufig unter einer Niereninsuffizienz oder anderen Organdysfunktionen leiden und zugleich sehr viele Medikamente einnehmen müssen, wodurch die Gefahr der Akkumulation der Medikamente sehr hoch ist. Hier könnte bei bestimmten Patienten möglicherweise durch den gezielten, klinisch korrekten Einsatz die eine oder andere Tablette eingespart werden. Denkbar ist dies zum Beispiel bei chronischen Schmerzpatienten oder Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen. Natürlich sollte für all dies die Voraussetzung und das wichtigste Gut sein, dem Patienten nicht zu schaden und ihm keine besser wirksame Behandlung vorzuenthalten (vgl. Bundesärztekammer 2011, S. 183). Wenn man allerdings durch Placeboeffekte zum Beispiel die Dosis eines sehr starken Schmerzmedikaments reduzieren könnte und der Patient, da er denkt, er erhalte die höhere Dosis, durch Placeboeffekte trotzdem keine Schmerzen hat, wäre dies für mich als ein sehr positiver Effekt zu werten.

Auf der anderen Seite möchte ich auch mögliche Nachteile des Einsatzes von Placebos im klinischen Alltag nennen. In dem oben von mir genannten Beispiel wäre unser Patient bewusst getäuscht worden. Er wäre davon ausgegangen, er erhalte die höhere Dosis des Medikaments, und ich hätte ihm vorenthalten, dass dies in Wirklichkeit nicht so wäre. Dieser Aspekt der *Täuschung* ist ein großer Kritikpunkt an der Verabreichung von Placebos im klinischen Alltag (Lichtenberg et al. 2004; Finniss et al. 2010; Blease et al. 2016). Es ist denkbar, dass viele Patienten das Vertrauen in ihren Arzt verlieren könnten, wenn sie sich getäuscht fühlen. Viele Patienten denken noch, wie ich es in der Einleitung angesprochen habe, dass Placebos verabreicht werden, wenn die Ärzte denken, dass der Patient simuliert. Da Vertrauen eine wichtige Basis in der Arzt-Patienten-Beziehung darstellt, sollte dieses unbedingt gepflegt werden. Ein weiterer Aspekt ist, dass nicht alle Menschen in jeder Situation auf Placebos ansprechen und es somit sein kann, dass durch den Einsatz von Placebos anstatt eines Verums Nachteile für den Patienten entstehen. Dies ist nach dem Prinzip des Nicht-Schadens des Arztberufs dringend zu vermeiden (vgl. Bundesärztekammer 2011, S. 183). Allerdings muss man auch hier bedenken, dass auch nicht alle Verum-Präparate gleich gut bei jeder Person wirken und dass auch Verum-Präparate Patienten schaden können.

Neuere Studien untersuchen zunehmend die Wirkung von Placebos nach dem *open-label-Design*, bei dem die Teilnehmer wissen, dass das applizierte Medikament ein Placebo ist, also ein Medikament ohne eigentlichen Wirkstoff (Sandler und Bodfish 2008; Kaptchuk et al. 2010; Kelley et al. 2012; Ballou et al. 2017). Dies ist ethisch weniger umstritten, da die Patienten, über den Einsatz von Placebos informiert worden sind und ihre Zustimmung gegeben haben (Blease et al. 2016). Die in der Einleitung angesprochene Umfrage unter amerikanischen Bürgern (Hull et al. 2013) hat, neben anderen Studien, auch ergeben, dass der Großteil einem generellen Einsatz von Placebos nicht abgeneigt gegenüber steht. Mehrere Studien konnten trotz der offenen Placeboanwendung eine Verbesserung der Beschwerden der Patienten beobachten (Kaptchuk et al. 2010; Ballou et al. 2017, Kelley et al. 2012, Sandler und Bodfish 2008).

Potenzielle Erklärungsmechanismen dafür sind die bereits angesprochene klassische Konditionierung, bei der gezeigt werden konnte, dass diese auch durch gegensätzliche Instruktionen nicht ausgelöscht wurde (Benedetti et al. 2003a) und weitere Faktoren wie die Anwesenheit von medizinischem Personal und die offene Administration bspw. einer Infusion einen großen Einfluss auf die Placeboantwort haben (Amanzio et al. 2001; Benedetti et al. 2003b). Auch in einer aktuelleren Studie konnte nachgewiesen werden, dass konditionierte Placeboantworten bei Schmerz auch dann weiter wirksam waren, wenn den Teilnehmern

explizit gesagt worden war, dass die vermeintlich analgetisch wirksame Creme ein Placebo war (Schafer et al. 2015).

Gerade bei chronisch kranken Patienten spielen komplexe psychologische Mechanismen eine Rolle, welche zur Chronifizierung der Symptome beitragen. Denkt man nun an die in der Einleitung erläuterten Grundlagen, liegt es demnach nahe anzunehmen, dass z. B. dem schmerzgeplagten Patienten schon die Aussicht auf Schmerzlinderung durch ein vermeintlich potentes Analgetikum helfen mag, da die alleinige Medikamentengabe zum Beispiel bereits Ängste vor weiterem Schmerz nimmt und Belohnung im Sinne von Schmerzreduktion bedeutet. Benedetti und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass die Wirkung von Diazepam zur Reduktion von Angst bei postoperativen Patienten mit zuvor in Tests evaluierten hohen Werten für Ängstlichkeit auch auf einen Placeboeffekt zurückzuführen war. Denn nur die Patienten, die Diazepam offen ersichtlich erhalten hatten, beschrieben eine Reduktion ihrer Angst. Patienten, die die selbe Dosis ohne ihr Wissen erhalten hatten, beschrieben hingegen keine Verringerung ihrer Angst (Benedetti et al. 2003b).

Zusammenfassend lässt sich für den Einsatz von Placebos im klinischen Alltag festhalten, dass Placebos wirksame Alternativen bzw. Ergänzungen zu Verum-Präparaten sein können und unsere Patienten durchaus von deren Einsatz profitieren können. Wichtig ist hierbei allerdings, neben der korrekten Anwendung und dem Einhalten des Prinzips des „Nicht-Schadens“, dass vor allem das Vertrauen der Patienten in uns Ärzte gewahrt wird. Das Open-Label-Prinzip stellt daher einen sehr interessanten Ansatz dar und sollte anhand weiterer klinischer Studien evaluiert und vermehrt im klinischen Alltag eingesetzt werden.

4.4 Ausblick

Die hier präsentierten Ergebnisse einer Studie zur Beeinflussung von instrumentellem Lernen durch Placebos an gesunden Probanden liefern einen wichtigen Beitrag zur aktuellen Placeboforschung. Uns gelang die Demonstration, dass verbale Manipulationen zusammen mit Scheinstimulationen in der Lage waren, einen anhand objektiver Parameter messbaren Placeboeffekt auf kognitive Leistungen auszulösen. Hierbei ist besonders erwähnenswert, dass es bisher nur sehr wenige Studien gibt, die Placeboeffekte auf instrumentelles Lernen an gesunden Probanden untersucht haben. Dieser Effekt auf instrumentelles Lernen könnte auch für die Lernforschung interessant sein. Er hebt die Relevanz von positiver Bestärkung im Schulalltag hervor, und die Ergebnisse unserer Studie sollten Anlass zur weiteren Forschung in diesen Gebiet bieten.

Nachfolgende Studien werden benötigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen, insbesondere, da es sich bei unserer Studie um ein kleines Probandenkollektiv handelte. An unserer Studie nahmen nur junge, gesunde Männer teil, deshalb sollten nachfolgende Studien auch Frauen und Teilnehmer verschiedener Altersgruppen inkludieren und überprüfen, ob ähnliche Ergebnisse erzielt werden können. Es könnte weiterhin getestet werden, ob durch einen männlichen Instruktor ähnliche Ergebnisse erzielt würden. In folgenden Studien sollte darüber hinaus die subjektive Erfahrung durch detailliertere Fragen evaluiert werden. Zudem sollten die extrinsische und intrinsische Motivation gute Ergebnisse in der Aufgabe zu erzielen sowie die Selbstwirksamkeit jeder Person erfragt werden. Auch könnte überlegt werden, den Einfluss von verbalen Instruktionen, gegebenenfalls auch nur schriftlich ohne Instruktor, und den von Sham-Stimulation auf instrumentelles Lernen separat voneinander zu untersuchen. Hiermit könnte überprüft werden, ob aus den Stimulationen eine zu starke Ablenkung resultierte. In unserer Studie verwendeten wir keine Bildgebung der Hirnaktivität. In nachfolgenden Studien nach unserem Studiendesign könnte durch den Einsatz von fMRT objektiviert werden, welche zerebralen Strukturen involviert waren und ob dies den Ergebnissen vorangegangener Studien entspricht. Die Daten der Persönlichkeitsmerkmale unserer Probanden sollten für zukünftige Meta-Analysen verwendet werden, um den Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und dem Einfluss von Placebos auf kognitive Leistungen anhand eines größeren Probandenkollektivs zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Dass ein Placebo häufig zu unrecht als wirkungsloses Scheinmedikament bezeichnet wird, konnte durch Forschungsergebnisse während der letzten Jahrzehnte vielfach sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten demonstriert werden. Auf neuronaler Ebene konnte insbesondere die Beteiligung endogener opioidergener und dopaminergener Prozesse an der Entstehung des Placeboeffekts nachgewiesen werden. Wichtige psychologische Faktoren sind Konditionierung und Erwartungen. Wenig erforscht wurde bisher der Placeboeffekt auf kognitive Leistungen. Da auch beim instrumentellen Lernen dopaminerge Verbindungen im Mittelhirn beteiligt sind, war die Vermutung, dass instrumentelles Lernen positiv durch einen Placeboeffekt beeinflusst und dies anhand objektiver Parameter gemessen werden kann.

In einer dreifachblinden Studie an 29 jungen, gesunden Männern ohne Vorerfahrungen mit tDCS oder tNIRS wurde versucht, durch verbale Instruktionen zusammen mit Scheinstimulationen die Erwartungen so zu beeinflussen, dass sowohl Probanden als auch die Versuchsleiterin glaubten, dass es sich um Verum-Stimulationen handelte, welche in der Lage wären, die Lernleistung zu verbessern. In der ersten Sitzung wurden die Ausgangswerte der Teilnehmer bei einer stark von dopaminergen Prozessen im Mittelhirn abhängigen, probabilistischen Lern- und Entscheidungsaufgabe erhoben. Es folgten im Abstand von jeweils ca. einer Woche und in zufälliger Reihenfolge die Placebokonditionen mit hoher (HU) und mit niedriger Unsicherheit (NU). Durch verschiedene Manipulationen bezüglich der Sicherheit einer zu erwartenden Verbesserung sollten verschieden hohe Erwartungen erzeugt werden. Kombiniert wurden die verbalen Manipulationen mit sham-tDCS in der HU-Kondition und mit sham-tDCS plus inaktiver tNIRS in der NU-Kondition. Wir verwendeten ein gut erforschtes sham-tDCS Protokoll, bei dem die Stimulationsdauer zu kurz ist, um neuronale Prozesse nachhaltig zu modulieren, aber eine kurze, aktive Stimulation spürbare Nebenwirkungen auslöst und so weder von den Probanden noch vom Instruktor von einer echten Stimulation unterschieden werden kann. Direkt nach der Manipulation und am Ende der Sitzung gaben die Probanden ihre subjektiv erwartete und erfahrene Einschätzung zur Effektivität der Stimulation sowie empfundene Nebenwirkungen an.

Es konnten signifikante Verbesserungen der Richtigkeit, Reaktionszeit und Lernrate durch Gewinne in beiden Placebokonditionen im Vergleich zur Ausgangssitzung gemessen werden, wobei dieser Effekt ausgeprägter in der HU-Kondition als in der NU-Kondition war. Die Lernrate durch Verluste war bei beiden Placebokonditionen geringfügig reduziert. Die subjektiven Erwartungen konnten nicht signifikant durch die Placebokonditionen beeinflusst werden.

Mit dieser Studie konnte anhand objektiver Parameter demonstriert werden, dass verbale Instruktionen zusammen mit Scheinstimulationen einen kognitiven Placeboeffekt bei jungen, gesunden Männern auslösen konnten. Dies liefert nicht nur einen wichtigen Beitrag für die aktuelle Placebo- und Lernforschung, sondern weist auch auf neue Möglichkeiten für den klinischen und schulischen Alltag hin. Dass die Effekte ausgeprägter in der HU-Kondition waren, passt zu meiner Vermutung, basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Studien, dass die Dopaminausschüttung im Mittelhirn dann am größten ist, wenn die Unsicherheit am höchsten ist. Erstaunlich ist hingegen, dass wir keine signifikanten Ergebnisse für die Beeinflussung der subjektiven Erwartungen demonstrieren konnten. Mögliche Erklärungsansätze hierfür sind, dass die Fragen nicht detailliert genug gestellt waren oder dass die Probanden durch die Stimulationen zu abgelenkt waren. Es sollten weitere Faktoren, wie die Motivation und Selbstwirksamkeit der Probanden, erhoben werden. Zudem könnten die Probanden folgender Studien auf genetische Polymorphismen der Dopaminrezeptoren hin untersucht und deren Einfluss auf die Ergebnisse analysiert werden. Die Daten der Persönlichkeitsmerkmale sollten für Meta-Analysen mit einem größeren Probandenkollektiv verwendet werden. Weitere Limitationen der Studie sind das Fehlen einer Bildgebung involvierter neuroanatomischer Regionen und das relativ kleine Probandenkollektiv. In folgenden Studien sollten die Ergebnisse auf ihre Reproduzierbarkeit hin geprüft und auch weibliche Probanden, unter der Kontrolle des Hormonhaushalts, eingeschlossen werden. Zudem sollte untersucht werden, ob ähnliche Ergebnisse auch mit einem männlichen Instruktor erzielt werden.

6 Anhang

Anlage 1

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**

Ansprechpartner: Dr. med. Florian Klinker, Dr. med. Caspar Stephani, Zsolt Turi

Titel der Studie **Einfluss transkranieller Stromstimulation auf die kognitiven Funktionen**

A) Implizites Lernen – Studie 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Durch diese Studie entsteht Ihnen kein direkter Nutzen, die Ergebnisse können aber möglicherweise in der Zukunft geeignet sein, neue therapeutische Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen zu entwickeln. Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von neuen Methoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und genehmigt. Diese Studie wird in der Abteilung klinische Neurophysiologie, Göttingen durchgeführt; es sollen insgesamt 30 Personen untersucht werden. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Abteilung klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angaben von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an dieser Studie zurückzutreten. Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden. Da die Teilnahme an der Studie für Sie mit zusätzlichem Aufwand verbunden ist, bitten wir Sie, die nachfolgende Aufklärung sorgfältig zu lesen und danach zu entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Das Ziel unserer Studie ist die Wirksamkeit der Strom- und Infrarotlaserstimulation auf das Lernen zu charakterisieren. Mit diesem Wissen wird zum einen ein besseres wissenschaftliches Verständnis der Signalübertragung im Gehirn gewonnen, zum anderen kann das therapeutische Potenzial dieser Methodik besser beurteilt werden.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Diese Studie umfasst 3 Sitzungen, in denen der Einfluss schwachen Stroms und/oder Laser, der durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) eine Erregbarkeitsänderung der oberflächlichen Gehirnschichten erzeugen kann, auf das Erlernen einer Aufgabe untersucht werden soll. Die erste Untersuchung ist eine Baseline-Sitzung, während dieser Sitzung werden Sie keine Stimulation bekommen. Während der Sitzung werden Sie drei unterschiedliche Persönlichkeitsfragebögen ausfüllen. Diese Fragebögen erfassen die wichtigsten Bereiche der menschlichen Persönlichkeit (z.B. Introversio/Extraversio, Optimismus/Pessimismus), die mit der Aufgabe in Zusammenhang stehen könnten. Die zweiten und dritten Sitzungen werden entweder mit Strom- oder mit Strom- plus Infrarotlaserstimulation durchgeführt.

Jede Sitzung besteht aus 2 Abschnitten. Im ersten Abschnitt werden Sie auf einem Monitor vor sich, verschiedene Bildpaare sehen. Ihre Aufgabe besteht darin das bessere Bild zu wählen. Nach jeder Entscheidung erhalten Sie eine Rückmeldung “☺” oder “☹” die Ihnen angibt, ob Ihre Entscheidung korrekt war. Hierbei ist wichtig, dass es keine absolut richtige Antwort gibt, einige Symbole haben jedoch eine höhere Chance korrekt zu sein. Das lächelnde Gesicht, “☺”, steht für eine leistungsabhängige Vergütung von 0,01 Euro, während das traurige Gesicht, “☹”, keine zusätzliche Vergütung erbringt (0 Euro).

Der zweite Abschnitt beginnt 10 Minuten nach Beendigung des ersten Abschnitts. Diesmal sehen Sie verschiedene Kombinationen der Bilder und müssen weiterhin wählen welches die bessere Option ist. Wichtig ist hierbei das Sie weiterhin 0,01 Euro für jede korrekte Antwort erhalten, allerdings erhalten sie keine Rückmeldung zu Ihrer Entscheidung.

Zusätzlich werden mittels elastischen Haltebändern zwei Elektroden auf Ihrer Kopfhaut angebracht. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung zweimal jeweils 1 Minute ein schwacher Strom. Am Ende der Untersuchung sollen Sie einen Fragebogen ausfüllen. In diesem Fragebogen wird nach Ihrer körperlichen Verfassung vor der Stimulation, sowie nach Ihren Empfindungen während und nach der Stimulation gefragt.

Jede Sitzung dauert etwa 90 Minuten. Zwischen den einzelnen Untersuchungen wird ein Abstand von mindestens einer Woche eingehalten.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Persönliche Nutzen sind durch diese Untersuchung nicht zu erwarten.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Dieses Verfahren wurde bereits in mehreren Untersuchungen angewendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen, wenn die Ausschlusskriterien beachtet werden (siehe unten). Belastungen sind gering. Der Strom ist für Sie nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar. Allenfalls in seltenen Fällen ist mit Auftreten von Müdigkeit und Kopfschmerzen zu rechnen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind unter Beachtung der Ausschlusskriterien ebenfalls nicht zu erwarten. Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen umgehend, ggf. telefonisch mit, die im Verlauf der Studie auftreten.

5. Wer darf an dieser Studie nicht teilnehmen?

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

- Alter <18 oder > 30
- Hinweise auf eine chronische oder Residuen (*Reste*) einer neurologischen Erkrankung (*Erkrankung des Nervensystems*) in der Vorgeschichte.
- Herzschrittmacher, tiefe Hirnstimulation
- Metallimplantate im Kopfbereich (*in den Kopfbereich eingesetztes Metall*, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (*Gefäßbaussackung im Bereich der Gehirngefäße*), Implantation einer künstlichen Hörschnecke)
- Intrazerebrale Ischämien (*Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall*/Blutungen in der Vorgeschichte.
- Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.
- Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust in der Vorgeschichte
- Vorliegen einer gravierenden internistischen (*Erkrankung der inneren Organe*) oder psychiatrischen Vorerkrankung (*seelische Erkrankung*)
- Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit
- Rezeptive oder globale Aphasie (*Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens*)
- Teilnahme an einer anderen wissenschaftlichen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Die Vergütung beträgt 5 Euro pro angefangener Stunde. Zusätzlich erhalten Sie nach jeder korrekten Antwort eine leistungsabhängige Vergütung in Höhe von 0,01 Euro pro korrekter Antwort. Sie können Ihre absolute Vergütung somit durch korrekte Antworten erhöhen. Bei Studienabbruch wird Ihnen die Aufwandsersatzung dann anteilig ausgezahlt.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Studie versichert?

Bei der Studie sind alle Studienteilnehmer durch die Haftpflichtversicherung des Uni-Klinikums versichert. Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie Ihre Gesundheit geschädigt wurde, müssen Sie unverzüglich den Prüfarzt informieren.

8. Kann meine Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden. Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte Studie abgebrochen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Ihre Daten werden in unserer Abteilung auf zwei verschiedenen Arten gespeichert: Personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Gewicht, Geschlecht, Telefonnummer und Adresse) werden in einer Kartei gespeichert. Die Daten ihrer Untersuchung werden getrennt davon aufbewahrt. Diese werden pseudonymisiert gespeichert, d.h. ohne Namensnennung, sondern nur mit einer Nummer codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienleiter möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Ihre Originalunterlagen. Die Daten werden nicht weitergegeben und verlassen nicht die Abteilung. Die personenbezogenen Daten werden 10 Jahre aufbewahrt. Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angaben von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen, von der Teilnahme an dieser Studie zurückzutreten. Sie haben die Möglichkeit, Auskunft über die gespeicherten Daten zu erhalten. Sie können Ihr Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten jederzeit widerrufen. Im Falle des Widerrufs werden alle gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.

10. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Anlage 2

Universitätsmedizin Göttingen, D-37099 Göttingen
 Zentrum Neurologische Medizin, Abteilung Klinische Neurophysiologie

Zentrum Neurologische Medizin
 Abteilung Klinische Neurophysiologie
 Direktor: Prof. Dr. W. Paulus

D-37099 Göttingen **Briefpost**
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen **Adresse**
 +49 (0)551 39 - 6650 / 8461 **Telefon**
 +49 (0)551 39 - 8126 **Fax**

Prof. Dr. med. Walter Paulus
 wpaulus@med.uni-goettingen.de

+49 (0)551 39 - 6710 **Telefon Neurologische Station**
 +49 (0)551 39 - 10363 **Telefon Epilepsie-Monitoring-Einheit**
 +49 (0)551 39 - 13669 **Fax**

Spezialambulanzen

- Epilepsie •
- Bewegungsstörungen •
- Kopfschmerzen •
- Schwindel •
- +49 (0)551 39 - 8484 **Terminvergabe**
- Neuromuskuläre Erkrankungen •
- +49 (0)551 39 - 6652 **Terminvergabe**

Aktenzeichen

Ansprechpartner: Dr. med. Florian Klinker, Dr. med. Caspar Stephani, Zsolt Turi

Einwilligungserklärung

Einfluss transkranieller Stromstimulation auf die kognitiven Funktionen

A) Implizites Lernen –Studie 2

.....(Name des Probanden in Druckbuchstaben)
 geb. amTeilnehmer-Nr. Ich bin in einem persönlichen
 Gespräch durch den Prüfarzt (Name der Ärztin / des Arztes)
 ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufge-
 klärt worden. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit,
 Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Alle mich interessie-
 renden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme
 an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich erkläre darüber
 hinaus, dass ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe. Mir ist be-
 kannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw.
 meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Fer-
 ner ist mir bekannt, dass ich auch mein Einverständnis zur Speicherung personenbezogener Daten
 widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ich bin bereit, an der Studie teilzu-
 nehmen.

Bei dieser wissenschaftlichen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Die personenbezogenen Daten werden

nicht weitergegeben, sondern ausschließlich vom Studienpersonal evaluiert. Die Daten werden 10 Jahre aufbewahrt. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe der studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

- 1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (verschlüsselt) verarbeitet werden.
- 2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung an der Studie teilzunehmen, werden meine bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht. Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben



Datum Unterschrift des **Probanden**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes / der Prüfährtin in Druckbuchstaben

.....
Datum Unterschrift des/der aufklärenden **Prüfarztes/Prüfährtin**

Anlage 3**Teilnehmerdaten****Study code:** **Name:****Proband/in Kode:****Geburtsdatum:****Geschlecht:****Kontaktdaten:****Telefonnummer:**

Ärztliche Untersuchung: Ja Nein**RR/Puls:****Gang:****Okulomotorik:****Auffälligkeiten:****Untersuchung wurde durchgeführt von:**

Anlage 4

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG	
Zentrum Neurologische Medizin, Abt. Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS
Fragebogen	

Studiencode: P-PLT

Proband ID: 30

Probandeninformation

<p>1. Alter:</p> <p>2. Geschlecht:</p> <p>3. Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ):</p> <p>4. Wie viele Jahre haben Sie mit Schule, Ausbildung und Studium verbracht? (in Jahren):</p>
<p>5. Haben Sie bereits in einem anderen Experiment mit elektrischer Stimulation teilgenommen? (Ja/Nein)</p> <p>Falls ja, bitte geben Sie an, an welchen Experimenten Sie teilgenommen haben!</p> <p style="padding-left: 40px;">I. TMS (Transkranielle Magnetstimulation (Ja/Nein):</p> <p style="padding-left: 40px;">II. tDCS (Transkranielle Gleichstromstimulation) (Ja/Nein):</p> <p>6. Trinken Sie regelmäßig Kaffee? (Ja/Nein)</p> <p style="padding-left: 40px;">Falls ja, bitte geben Sie an, wie oft trinken Sie Kaffee pro Tag: <input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>7. Haben Sie Kopfschmerzen? (Ja/Nein)</p> <p style="padding-left: 40px;">Falls ja, wie oft haben Sie Kopfschmerzen?</p> <p style="padding-left: 80px;">I. Jeden Tag</p> <p style="padding-left: 80px;">II. Mehrmals pro Woche</p> <p style="padding-left: 80px;">III. Einmal pro Woche</p> <p style="padding-left: 80px;">IV. Mehrmals pro Monat</p> <p style="padding-left: 80px;">V. Weniger als einmal pro Monat</p> <p style="padding-left: 40px;">Falls ja, bitte geben Sie an, wie intensiv Ihre Kopfschmerzen sind!</p> <p style="padding-left: 80px;">(1 = gering - 10 = nicht aushaltbar):</p>

Anlage 5

LOT-R

Instruktion: Bitte geben Sie an, inwieweit Ihre Meinung mit den folgenden Aussagen übereinstimmt.

	trifft ausge- sprochen zu	trifft etwas zu	teils/teils	trifft kaum/ e- her nicht zu	trifft über- haupt nicht zu
1. Auch in ungewissen Zeiten erwarte ich normalerweise das Beste.					
2. Es fällt mir leicht, mich zu entspannen.					
3. Wenn bei mir etwas schief laufen kann, dann tut es das auch.					
4. Meine Zukunft sehe ich immer optimistisch.					
5. In meinem Freundeskreis fühle ich mich wohl.					
6. Es ist wichtig für mich, ständig beschäftigt zu sein.					
7. Fast nie entwickeln sich die Dinge nach meinen Vorstellungen.					
8. Ich bin nicht allzu leicht aus der Fassung zu bringen.					
9. Ich zähle selten darauf, dass mir etwas Gutes widerfährt.					
10. Alles in allem erwarte ich, dass mir mehr gute als schlechte Dinge widerfahren.					

Anlage 6

BIS/BAS-Skala

Instruktion: Der folgende Fragebogen enthält eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Diese Feststellungen können genau auf Sie zutreffen, eher zutreffen, eher nicht oder gar nicht auf Sie zutreffen. Zur Beantwortung des Fragebogens setzen Sie ein Kreuz in den entsprechenden Kreis. Bitte beantworten Sie jede Feststellung, auch wenn Sie einmal nicht sicher sind, welche Antwort für Sie zutrifft. Kreuzen Sie dann diejenige Antwort an, die noch am ehesten auf Sie zutrifft

	trifft für mich gar nicht zu	trifft für mich eher nicht zu	trifft für mich eher zu	trifft für mich genau zu
1. Eine eigene Familie ist die wichtigste Sache im Leben.				
2. Sogar wenn mir etwas Schlimmes bevorsteht, bin ich selten nervös oder ängstlich.				
3. Ich strenge mich besonders an, damit ich erreiche, was ich möchte.				
4. Wenn mir etwas gut gelingt, bleibe ich sehr gern bei der Sache.				
5. Ich bin immer bereit, etwas Neues zu versuchen, wenn ich denke, dass es Spaß machen wird.				
6. Es ist wichtig für mich, wie ich gekleidet bin.				
7. Wenn ich erreiche, was ich will, bin ich voller Energie und Spannung.				
8. Kritik oder Beschimpfungen verletzen mich ziemlich stark.				
9. Wenn ich etwas haben will, tue ich gewöhnlich alles, um es zu bekommen.				
10. Ich werde oft Dinge nur deshalb tun, weil sie Spaß machen könnten.				
11. Es ist schwierig für mich, Zeit für solche Dinge wie Friseurbesuche zu finden.				
12. Wenn ich eine Chance sehe, etwas Erwünschtes zu bekommen, versuche ich sofort mein Glück.				
13. Ich bin ziemlich besorgt oder verstimmt, wenn ich glaube oder weiß, dass jemand wütend auf mich ist.				
14. Wenn ich eine Gelegenheit für etwas sehe, das ich mag, bin ich sofort voller Spannung.				
15. Ich handle oft so, wie es mir gerade in den Sinn kommt.				
16. Wenn ich glaube, dass mir etwas Unangenehmes bevorsteht, bin ich gewöhnlich ziemlich unruhig.				
17. Ich wundere mich oft über das menschliche Verhalten.				
18. Wenn mir etwas Schönes passiert, berührt mich das sehr stark.				
19. Ich bin besorgt, wenn ich glaube, dass ich eine wichtige Sache schlechtgemacht habe.				
20. Ich brauche Abwechslung und neue Erfahrungen.				
21. Wenn ich etwas erreichen will, verfolge ich hartnäckig mein Ziel.				
22. Verglichen mit meinen Freunden habe ich sehr wenig Ängste.				
23. Ich fände es sehr aufregend, einen Wettbewerb zu gewinnen.				
24. Ich habe Angst, Fehler zu machen.				

Anlage 7

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen	UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG GÖTTINGEN
Robert-Koch-Str. 40, 37070 Göttingen, Tel.: 0551/396650, Telefax: 0551/398126 Prof. Dr. med. W. Paulus	

Instruktion - Lernphase

Es werden Ihnen gleichzeitig zwei von mehreren Symbolen auf dem Bildschirm präsentiert. Eines der gezeigten Symbole stellt eine 'richtige' Antwort dar, das andere eine 'falsche'. Sie wissen anfangs jedoch nicht, welches Symbol falsch oder richtig ist! Es gibt keine AUSSCHLIESSLICH richtige Antwort für ein Symbol, aber einige Symbole haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, die korrekte Antwort zu sein. Versuchen Sie dasjenige Symbol zu wählen, bei dem Sie eine korrekte Antwort für am wahrscheinlichsten halten.

Nach jeder Entscheidung erhalten Sie eine Rückmeldung “☺” oder “☹” die Ihnen angibt, ob Ihre Entscheidung korrekt war. Das lächelnde Gesicht, “☺”, steht für eine leistungsabhängige Vergütung von 0,01 Euro, während das traurige Gesicht, “☹”, keine zusätzliche Vergütung erbringt (0 Euro).

Drücken Sie die Taste F, um das Symbol auf der linken Seite zu wählen und Taste J für das rechte Symbol. Es könnte am Anfang etwas verwirrend erscheinen, aber es gibt genügend Zeit zum üben und vertraut machen!

Abteilung Klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen	UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG
Robert-Koch-Str. 40, 37070 Göttingen, Tel.: 0551/396650, Telefax: 0551/398126 Prof. Dr. med. W. Paulus	

Instruktion - Testphase

Jetzt ist es an der Zeit zu testen, was Sie gelernt haben. Während dieses Versuches werden Sie KEINE Rückmeldung („richtig“ oder „falsch“) für ihre Auswahl erhalten. Wenn Sie eine unbekannte Symbolkombination sehen, entscheiden Sie sich für das, das Sie persönlich als „richtiger“ empfinden, basierend auf dem, was Sie in den vorangegangenen Sitzungen gelernt haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, welches Sie nehmen sollen, hören Sie einfach auf ihr Gefühl. Sie erhalten 0,01 Euro nach jeder korrekten Entscheidung.

Anlage 8

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG	
Zentrum Neurologische Medizin, Abt. Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS

1. Sitzung**Studiencode: P-PLT****Proband ID: 30**

Date (TT/MM/JJJJ):

Vor der Aufgabe

1. Wie viele Stunden haben Sie geschlafen in der letzten Nacht?
2. Bitte schätzen Sie, wie gut Sie geschlafen haben auf einer Skala von 1 bis 5!
(1: sehr schlecht – 5: sehr gut):
3. Wie viele Minuten brauchten Sie zum Einschlafen?
4. Wie oft sind Sie aufgewacht während der letzten Nacht?

5. Haben Sie heute Kaffee getrunken? (Ja/Nein)
Falls ja, geben Sie bitte an, wann haben Sie Sie ihren letzten Kaffee getrunken?
6. Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente eingenommen? (Ja/Nein)
Falls ja, bitte geben Sie die Namen der Medikamente an!
7. Haben Sie in den letzten 24 Stunden Alkohol getrunken? (Ja/Nein)
Falls ja, geben Sie bitte an, wie viel Alkohol Sie getrunken haben.
 - wenig
 - mäßig
 - viel
 - sehr viel

--

8. Wie fühlen Sie sich im Moment? (1 = sehr müde - 10 = vollkommen wach):
9. Sind Sie im Moment nervös aufgrund des Experiments? (Ja/Nein)

Falls ja, wie nervös sind Sie? (1 = gering- 10 = sehr nervös):
10. Haben Sie im Moment Kopfschmerzen? (Ja/Nein)

Falls ja, wie stark sind Ihre Kopfschmerzen? (1 = gering - 10 = sehr stark):
11. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt? (Ja/Nein)

Nach der Aufgabe

1. Wie fühlen Sie sich im Moment? (1 = sehr müde - 10 = vollkommen wach):
2. Wie schwierig fanden Sie die Aufgabe? (1 = sehr einfach - 10 = sehr schwierig):
3. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt?


4. Haben Sie während der Aufgabe eine Strategie benutzt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte beschreiben Sie:

5. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt?

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN 	
Zentrum Neurologische Medizin, Abt. Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS

A Stimulation**Studiencode: P-PLT****Proband ID: 30**

Date (TT/MM/JJJJ):

Vor der Aufgabe

1. Wie viele Stunden haben Sie geschlafen in der letzten Nacht?
2. Bitte schätzen Sie, wie gut Sie geschlafen haben auf einer Skala von 1 bis 5!
(1: sehr schlecht – 5: sehr gut):
3. Wie viele Minuten brauchten Sie zum Einschlafen?
4. Wie oft sind Sie aufgewacht während der letzten Nacht?

5. Haben Sie heute Kaffee getrunken? (Ja/Nein)
Falls ja, geben Sie bitte an, wann haben Sie Sie ihren letzten Kaffee getrunken?
6. Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente eingenommen? (Ja/Nein)
Falls ja, bitte geben Sie die Namen der Medikamente an!
7. Haben Sie in den letzten 24 Stunden Alkohol getrunken? (Ja/Nein)
Falls ja, geben Sie bitte an, wie viel Alkohol Sie getrunken haben.
 - wenig
 - mäßig
 - viel
 - sehr viel

8. Wie fühlen Sie sich im Moment? (1 = sehr müde - 10 = vollkommen wach):
9. Sind Sie im Moment nervös aufgrund des Experiments? (Ja/Nein)

Falls ja, wie nervös sind Sie? (1 = gering- 10 = sehr nervös):

10. Haben Sie im Moment Kopfschmerzen? (Ja/Nein)
11. Falls ja, wie stark sind Ihre Kopfschmerzen? (1 = gering - 10 = sehr stark):
12. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt? (Ja/Nein)

Nach der Instruktion

13. Was denken Sie, wird die Stimulation Ihre Leistung verändern?

JA

NEIN

- Falls ja:

Verbessern

Verschlechtern

- Falls ja, was denken Sie, wie stark wird dieser Effekt in Prozent sein?
(z.B. durch die Stimulation wird sich meine Leistung um 50 % verbessern/ verschlechtern)

Nach der Stimulation

14. Wie fühlen Sie sich im Moment? (1 = sehr müde - 10 = vollkommen wach):

15. Wie schwierig fanden Sie die Aufgabe? (1 = sehr einfach - 10 = sehr schwierig):

16. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gekribbelt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie das Kribbeln gefühlt haben!

am Anfang

in der Mitte

am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie das Kribbeln gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie das Kribbeln im Moment?

JA
NEIN

17. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gejuckt?

JA
NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie das Jucken gefühlt haben!

am Anfang
in der Mitte
am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie das Jucken gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie das Jucken im Moment?

JA
NEIN

18. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gebrannt?

JA
NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie das Brennen gefühlt haben!

am Anfang
in der Mitte
am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie das Brennen gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie das Brennen im Moment?

JA
NEIN

19. Haben Sie während der Stimulation unter den Elektroden Schmerz gefühlt?

JA
NEIN


- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie den Schmerz gefühlt haben!
am Anfang
in der Mitte
am Ende
- Falls ja, wie stark haben Sie den Schmerz gespürt?
1 = gering - 10 = sehr stark:
- Falls ja, verspüren Sie den Schmerz im Moment?
JA
NEIN

20. Waren Sie während der Stimulation nervös? (Ja/Nein)
Falls ja, wie nervös waren Sie? (1 = gering- 10 = sehr nervös):
21. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen wahrgenommen? (Ja/Nein)
Falls ja, wie stark waren Ihre Kopfschmerzen? (1 = gering - 10 = sehr stark):

22. Was denken Sie, hat die Stimulation Ihre Leistung verändert?
- JA
NEIN
- Falls ja:
Verbessert
Verschlechtert
- Falls ja, was denken Sie, wie stark dieser Effekt war in Prozent?
(z.B. durch die Stimulation hat sich meine Leistung um 50 % verbessert/ verschlechtert)

23. Haben Sie während der Aufgabe eine Strategie benutzt?
- JA
NEIN
- Falls ja, bitte beschreiben Sie:

24. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt?

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN 	
Zentrum Neurologische Medizin, Abt. Klinische Neurophysiologie Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Direktor: Prof. Dr. med. Walter Paulus Tel.: 0551/396650	UMG-NEUROPHYS

B Stimulation**Studiencode: P-PLT****Proband ID: 30**

Date (TT/MM/JJJJ):

Vor der Aufgabe

6. Wie viele Stunden haben Sie geschlafen in der letzten Nacht?

7. Bitte schätzen Sie, wie gut Sie geschlafen haben auf einer Skala von 1 bis 5!
(1: sehr schlecht – 5: sehr gut):

8. Wie viele Minuten brauchten Sie zum Einschlafen?

9. Wie oft sind Sie aufgewacht während der letzten Nacht?

10. Haben Sie heute Kaffee getrunken? (Ja/Nein)
Falls ja, geben Sie bitte an, wann haben Sie Sie ihren letzten Kaffee getrunken?

11. Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente eingenommen? (Ja/Nein)
Falls ja, bitte geben Sie die Namen der Medikamente an!

12. Haben Sie in den letzten 24 Stunden Alkohol getrunken? (Ja/Nein)
Falls ja, geben Sie bitte an, wie viel Alkohol Sie getrunken haben.

- wenig
- mäßig
- viel
- sehr viel

13. Wie fühlen Sie sich im Moment? (1 = sehr müde - 10 = vollkommen wach):

14. Sind Sie im Moment nervös aufgrund des Experiments? (Ja/Nein)

Falls ja, wie nervös sind Sie? (1 = gering- 10 = sehr nervös):

15. Haben Sie im Moment Kopfschmerzen? (Ja/Nein)

16. Falls ja, wie stark sind Ihre Kopfschmerzen? (1 = gering - 10 = sehr stark):

17. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt? (Ja/Nein)

Nach der Instruktion

25. Was denken Sie, wird die Stimulation Ihre Leistung verändern?

JA

NEIN

- Falls ja:

Verbessern

Verschlechtern

- Falls ja, was denken Sie, wie stark wird dieser Effekt in Prozent sein?
(z.B. durch die Stimulation wird sich meine Leistung um 50 % verbessern/ verschlechtern)

Nach der Stimulation

18. Wie fühlen Sie sich im Moment? (1 = sehr müde - 10 = vollkommen wach):

19. Wie schwierig fanden Sie die Aufgabe? (1 = sehr einfach - 10 = sehr schwierig):

20. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gekribbelt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie das Kribbeln gefühlt haben!

am Anfang

in der Mitte

am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie das Kribbeln gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie das Kribbeln im Moment?

JA

NEIN

21. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gejuckt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie das Jucken gefühlt haben!

am Anfang

in der Mitte

am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie das Jucken gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie das Jucken im Moment?

JA

NEIN

22. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gebrannt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie das Brennen gefühlt haben!

am Anfang

in der Mitte

am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie das Brennen gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie das Brennen im Moment?

JA

NEIN

23. Haben Sie während der Stimulation unter den Elektroden Schmerz gefühlt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte geben Sie an, wann Sie den Schmerz gefühlt haben!

am Anfang

in der Mitte

am Ende

- Falls ja, wie stark haben Sie den Schmerz gespürt?

1 = gering - 10 = sehr stark:

- Falls ja, verspüren Sie den Schmerz im Moment?

JA

NEIN

24. Waren Sie während der Stimulation nervös? (Ja/Nein)

Falls ja, wie nervös waren Sie? (1 = gering- 10 = sehr nervös):

25. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen wahrgenommen? (Ja/Nein)

Falls ja, wie stark waren Ihre Kopfschmerzen? (1 = gering - 10 = sehr stark):

26. Was denken Sie, hat die Stimulation Ihre Leistung verändert?

JA

NEIN

- Falls ja:

Verbessert

Verschlechtert

- Falls ja, was denken Sie, wie stark dieser Effekt war in Prozent?
(z.B. durch die Stimulation hat sich meine Leistung um 50 % verbessert/ verschlechtert)

27. Haben Sie während der Aufgabe eine Strategie benutzt?

JA

NEIN

- Falls ja, bitte beschreiben Sie:

28. Haben sie weitere Auffälligkeiten festgestellt?

7 Literaturverzeichnis

- Amanzio M, Benedetti F (1999): Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 19, 484–494
- Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F (2001): Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 90, 205–215
- Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, Sarp L, Antal A, Paulus W (2012): The fade-in – short stimulation – fade out approach to sham tDCS – reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul* 5, 499–504
- Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2001): External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 12, 3553–3555
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W (2004a): Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45, 702–707
- Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann K-P, Paulus W (2004b): Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 19, 2888–2892
- Aronson J (1999): Please, please me. *BMJ* 318, 716
- Ballou S, Kaptchuk TJ, Hirsch W, Nee J, Iturrino J, Hall KT, Kelley JM, Cheng V, Kirsch I, Jacobson E, Conboy L, Lembo A, Davis RB (2017): Open-label versus double-blind placebo treatment in irritable bowel syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 18, 234
- Bandura A (1977): Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84, 191–215
- Beecher H (1955): The powerful placebo. *JAMA* 159, 1602–1606
- Benedetti F (1996): The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 64, 535–543
- Benedetti F, Amanzio M, Maggi G (1995): Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 346, 1231
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I (2003a): Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal Placebo/Nocebo responses. *J Neurosci* 23, 4315–4323

- Benedetti F, Maggi G, Lopiano L, Lanotte M, Rainero I, Vighetti S, Pollo A (2003b): Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prev Treat* 6, 1a
- Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, Bergamasco B, Lopiano L (2004): Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 7, 587–588
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A (2011a): How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 36, 339–354
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C (2011b): Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 17, 1228–1230
- Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR (1964): Chemical and anatomical plasticity brain. *Science* 146, 610–619
- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT (1964): The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172, 369–382
- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C (2006): Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120, 8–15
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh RN, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011): The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid Remifentanyl. *Sci Transl Med* 3, 70ra14
- Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR (1972): Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1, 1279–1282
- Blair K, Marsh AA, Morton J, Vythilingam M, Jones M, Mondillo K, Pine DC, Drevets WC, Blair JR (2006): Choosing the lesser of two evils, the better of two goods: specifying the roles of ventromedial prefrontal cortex and dorsal anterior cingulate in object choice. *J Neurosci* 26, 11379–11386
- Blease C, Colloca L, Kaptchuk TJ (2016): Are open-label Placebos ethical? Informed consent and ethical equivocations. *Bioethics* 30, 407–414
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F (2006): Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 249, 31–38
- Boggio PS, Campanhã C, Valasek CA, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F (2010): Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci* 31, 593–597

- Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, Tadini L, Scarpini E, Fregni F, Priori A (2012): Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 5, 223–230
- Bostick NA, Sade R, Levine MA, Stewart D (2008): Placebo use in clinical practice: report of the American Medical Association council on ethical and judicial affairs. *J Clin Ethics* 19, 58-61
- Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O (2010): Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815–834
- Buckalew LW, Coffield KE (1982): An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J Clin Psychopharmacol* 2, 245–248
- Bundesärztekammer (Hrsg.): Placebo in der Medizin. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2011
- Carver CS, White TL (1994): Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *J Pers Soc Psychol* 67, 319-333
- Chaieb L, Antal A, Masurat F, Paulus W (2015): Neuroplastic effects of transcranial near-infrared stimulation (tNIRS) on the motor cortex. *Front Behav Neurosci* 9, 147
- Colagiuri B, Boakes RA (2010): Perceived treatment, feedback, and placebo effects in double-blind RCTs: an experimental analysis. *Psychopharmacology* 208, 433–441
- Colagiuri B, Livesey EJ, Harris JA (2011): Can expectancies produce placebo effects for implicit learning? *Psychon Bull Rev* 18, 399–405
- Colloca L, Benedetti F (2006): How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 124, 126–133
- Colloca L, Benedetti F (2009): Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144, 28–34
- Colloca L, Miller FG (2011): How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366, 1859–1869
- Colloca L, Tinazzi M, Recchia S, Le Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, Valeriani M (2008): Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain* 139, 306–314
- Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U (2013): Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154, 511–514
- Costa PT, McCrae R: Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, 1992
- Cullen W: Clinical Lectures. Edinburgh 1772, 299-300. Abgerufen von: <http://www.jameslindlibrary.org/cullen-w-1772/>; Zugriff am 25.02.2019

- de Craen AJ, Roos PJ, de Vries AL, Kleijnen J (1996): Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ* 313, 1624–1626
- de la Fuente-Fernandez R (2001): Expectation and dopamine release: mechanism of the Placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 293, 1164–1166
- de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ (2002): The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 25, 302–306
- de la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ (2002): Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res* 136, 359–363
- de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ (2004): Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 56, 67–71
- Delgado MR, Miller MM, Inati S, Phelps EA (2005): An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage* 24, 862–873
- De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E (2002): The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain* 96, 393–402
- DePasque S, Tricomi E (2015): Effects of intrinsic motivation on feedback processing during learning. *Neuroimage* 119, 175–186
- de Vries MH, Barth ACR, Maiworm S, Knecht S, Zwitserlood P, Flöel A (2010): Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *J Cogn Neurosci* 22, 2427–2436
- Dieckhöfer A, Waberski TD, Nitsche M, Paulus W, Buchner H, Gobbelé R (2006): Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 117, 2221–2227
- Dreher J-C, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubinow D, Berman KF (2007): Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 2465–2470
- Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, Büchel C (2009a): Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 63, 533–543
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C (2009b): Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 326, 404–404
- Exton M, Schult M, Donath S, Strubel T, Nagel E, Westermann J, Schedlowski M (1998): Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Transplant Proc* 30, 2033

- Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A (2007): Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *J Neurosci* 27, 12500–12505
- Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, Cogiamanian F, Barbieri S, Scarpini E, Priori A (2008): Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 71, 493–498
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F (2010): Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 375, 686–695
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003): Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299, 1898–1902
- Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjorkedal E (2011): The relation of emotions to placebo responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366, 1818–1827
- Flöel A (2014): tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 85, 934–947
- Flöel A, Suttrop W, Kohl O, Kürten J, Lohmann H, Breitenstein C, Knecht S (2012): Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging* 33, 1682–1689
- Foroughi CK, Monfort SS, Paczynski M, McKnight PE, Greenwood PM (2016): Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, 7470–7474
- Frank MJ (2005): Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci* 17, 51–72
- Frank MJ, O'Reilly RC (2006): A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol. *Behav Neurosci* 120, 497–517
- Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC (2004): By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306, 1940–1943
- Frank MJ, Moustafa AA, Haughey HM, Curran T, Hutchison KE (2007): Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 16311–16316
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MTA, Paulus W, Pascual-Leone A (2005): Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166, 23–30

- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006): Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 845–850
- Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ (2005): Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res* 58, 121–127
- Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR (2010): Dispositional optimism predicts Placebo analgesia. *J Pain* 11, 1165–1171
- Gelman A, Rubin DB (1992): Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statist Sci* 7, 457–472
- Gläscher J, Hampton AN, O’Doherty JP (2009): Determining a role for ventromedial prefrontal cortex in encoding action-based value signals during reward-related decision making. *Cereb Cortex* 19, 483–495
- Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, Canbay AE, Michel MC, Heemann U, Schedlowski M (2002): Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 16, 1869–1873
- Gooden BR, Smith MJ, Tattersall SJN, Stockier MR (2001): Hospitalised patients’ views on doctors and white coats. *Med J Aust* 175, 219–222
- Gorczynski RM (1990): Conditioned enhancement of skin allografts in mice. *Brain Behav Immun* 4, 85–92
- Grevert P, Albert LH, Goldstein A (1983): Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain* 16, 129–143
- Grochowicz PM, Schedlowski M, Husband AJ, King MG, Hibberd AD, Bowen KM (1991): Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Brain Behav Immun* 5, 349–356
- Hahnemann S: *Kleine Medizinische Schriften*. 2. unveränderter Nachdruck der Erstausgabe; Karl F. Haug Verlag, Heidelberg 1989
- Hahnemann S: *Die Chronischen Krankheiten: ihre eigentümliche Natur und homöopathische Heilung*. 5. unveränderter Nachdruck der 2. Auflage; Karl F. Haug Verlag, Heidelberg 1991
- Haltia LT, Rinne JO, Helin S, Parkkola R, Nägren K, Kaasinen V (2008): Effects of intravenous placebo with glucose expectation on human basal ganglia dopaminergic function. *Synapse* 62, 682–688
- Hashmi JT, Huang Y-Y, Osmani BZ, Sharma SK, Naeser MA, Hamblin MR (2010): Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *PM R* 2, 292–305

- Herrmann D: Amtlicher Bericht des Herrn D. Herrmann über die homöopathische Behandlung im Militärhospitale zu Tulzyn in Podolien, welche er auf Befehl Sr. Maj. des Kaisers Nicolaus I. unternommen; nebst einer Abhandlung über die Kur der Wechselfieber. In: Hartlaub D und Trinks D (Hrsg.): *Annalen der homöopathischen Klinik*. Zweiter Band; Zweites Stück; Verlag Friedrich Fleischer, Leipzig 1831, 380–399
- Hooper R: *Quincy's Lexicon - Medicum: a new medical dictionary*. E. & R. Parker, M. Carey & Sohn, Benjamin Warner, Philadelphia 1817. Abgerufen von: <https://archive.org/details/2557010R.nlm.nih.gov/page/n5>; Zugriff am 22.02.2019
- Huber A, Lui F, Porro CA (2013): Hypnotic susceptibility modulates brain activity related to experimental placebo analgesia. *Pain* **154**, 1509–1518
- Hull SC, Colloca L, Avins A, Gordon NP, Somkin CP, Kaptchuk TJ, Miller FG (2013): Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *BMJ* **347**, f3757
- Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M (2012): tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res* **216**, 1–10
- Jocham G, Klein TA, Ullsperger M (2011): Dopamine-mediated reinforcement learning signals in the striatum and ventromedial prefrontal cortex underlie value-based choices. *J Neurosci* **31**, 1606–1613
- Jocham G, Hunt LT, Near J, Behrens TE (2012): A mechanism for value-guided choice based on the excitation-inhibition balance in prefrontal cortex. *Nat Neurosci* **15**, 960–961
- Kandel ER, Siegelbaum SA: Prefrontal Cortex, hippocampus, and the biology of explicit memory storage. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (Hrsg.): *Principles of Neural Science*. 5. Auflage; McGraw Hill Education, New York 2012, 1487-1521
- Kandel ER, Siegelbaum SA: Language, thought, affect and learning. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (Hrsg.): *Principles of Neural Science*. 5. Auflage; McGraw Hill Education, New York 2012, 1462-1486
- Kandel ER, Siegelbaum SA, Südhof TC: Transmitter Release. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (Hrsg.): *Principles of Neural Science*. 5. Auflage; McGraw Hill Education, New York 2012, 260-288
- Kaptchuk TJ (1998): Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med* **72**, 389–433
- Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, Stone DA, Nam BH, Kirsch I, Goldman RH (2006): Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ* **332**, 391–397

- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ (2010): Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 5, e15591
- Karu T (1989): Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. *J Photochem Photobiol B* 3, 638–640
- Keitel A, Ferrea S, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L (2013a): Expectation modulates the effect of deep brain stimulation on motor and cognitive function in tremor-dominant Parkinson's disease. *PLoS One* 8, e81878
- Keitel A, Wojtecki L, Hirschmann J, Hartmann CJ, Ferrea S, Südmeyer M, Schnitzler A (2013b): Motor and cognitive placebo-/nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Behav Brain Res* 250, 199–205
- Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, Lipkin S, Fava M (2012): Open-label Placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 81, 312–314
- Kemenes I, Straub VA, Nikitin ES, Staras K, O'Shea M, Kemenes G, Benjamin PR (2006): Role of delayed nonsynaptic neuronal plasticity in long-term associative memory. *Curr Biol* 16, 1269–1279
- Kerr C, Milne I, Kaptchuk T (2008): William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J R Soc Med* 101, 89–92
- Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA (2010): Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? *Psychopharmacology* 211, 113–122
- Kirsch I, Weixel LJ (1988): Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behav Neurosci* 102, 319–323
- Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, Cramon DY von, Ullsperger M (2007): Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 318, 1642–1645
- Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M (2007): Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 128, 31–39
- Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H (2014): Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 155, 1055–1058
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits Nucleus accumbens. *J Neurosci* 21, RC159

- Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, Kaptchuk TJ (2006): Brain activity associated with expectancy-enhanced Placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 26, 381–388
- Konstantinović LM, Jelić MB, Jeremić A, Stevanović VB, Milanović SD, Filipović SR (2013): Transcranial application of near-infrared low-level laser can modulate cortical excitability. *Lasers Surg Med* 45, 648–653
- Kruschke JK: *Doing Bayesian data analysis: A tutorial with R, JAGS, and Stan*. 2. Auflage; Academic Press, Amsterdam 2014
- Kuo M-F, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA (2007): Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 27, 14442–14447
- Kuo M-F, Paulus W, Nitsche MA (2008): Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex* 18, 648–651
- Kuo M-F, Paulus W, Nitsche MA (2014): Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 85, 948–960
- Lampl Y, Zivin JA, Fisher M, Lew R, Welin L, Dahlof B, Borenstein P, Andersson B, Perez J, Caparo C, Ilic S, Oron U (2007): Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). *Stroke* 38, 1843–1849
- Levine JD, Gordon NC (1984): Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 312, 755–756
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL (1978): The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2, 654–657
- Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U (2004): The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics* 30, 551–554
- Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, de la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Stoessl AJ (2010): Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 67, 857–865
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W (2002): Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238–2247
- Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraber M, Warltier DC, Hogg N (2009): Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/near infrared radiation: potential role in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 47, 256–263
- Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA (2010): Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain* 151, 816–824

- Ly V, Bergmann TO, Gladwin TE, Volman I, Usberti N, Cools R, Roelofs K (2016): Reduced Affective Biasing of Instrumental Action With tDCS Over the Prefrontal Cortex. *Brain Stimul* **9**, 380–387
- Matsuoka S, Kawamura K, Honda M, Awazu M (2002): White coat effect and white coat hypertension in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* **17**, 950–953
- McRae C, Cherin E, Yamazaki TG, Diem G, Vo AH, Russell D, Ellgring JH, Fahn S, Greene P, Dillon S et al. (2004): Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind Placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 412–420
- McRoberts JW (1986): Cholecystokinin and Pain. *Anesth Prog* **33**, 87–90
- Medoff ZM, Colloca L (2015): Placebo analgesia: understanding the mechanisms. *Pain Manag* **5**, 89–96
- Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG (1971): Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg* **122**, 532–535
- Metz-Göckel H: Erwartung. In: M. A. Wirtz (Hrsg.): *Dorsch – Lexikon der Psychologie*, 18. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2019, Online abgerufen von: <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/erwartung/>; Zugriff am 24.02.2019
- Miller FG, Wendler D, Swartzman LC (2005): Deception in research on the Placebo effect. *PLoS Med* **2**, e262
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996): A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* **16**, 1936–1947
- Motherby G: *A new medical dictionary; or, general repository of physic*. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage; J. Johnson, G.G.J and J. Robinson, A. Hamilton, J. Murray, London 1785. Eighteenth Century Collections Online. Gale. SUB Göttingen. Abgerufen von: <http://find.galegroup.com/ecco/info-ark.do?&source=gale&prodId=ECCO&userGroupName=wib6055&tabID=T001&docId=CW108921552&type=multipage&contentSet=ECCOArticles&version=1.0&docLevel=FASCIMILE>; Zugriff am 25.02.2019
- Mora MS, Nestoriuc Y, Rief W (2011): Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **366**, 1879–1888
- Morton DL, Watson A, El-Deredy W, Jones AKP (2009): Reproducibility of placebo analgesia: effect of dispositional optimism. *Pain* **146**, 194–198
- Myers D: Lernen. In: Myers D (Hrsg.): *Psychologie*. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage.; Springer, Berlin 2014, 298-326

- Naeser MA, Saltmarche A, Krengel MH, Hamblin MR, Knight JA (2011): Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports. *Photomed Laser Surg* 29, 351–358
- Neurocare: DC-Stimulator. Abgerufen von: http://www.neurocaregroup.com/dc-stimulator_de.html; Zugriff am 26.10.2017
- Nitsche MA, Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633–639
- Nitsche MA, Paulus W (2001): Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899–1901
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F (2003a): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15, 619–626
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W (2003b): Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600–604
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003c): Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol (Lond)* 553, 293–301
- Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W (2004a): Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 14, 1240–1245
- Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F (2004b): GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 19, 2720–2726
- Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, Meyer B-U (2004c): MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 115, 2419–2423
- Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A et al. (2005): Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 568, 291–303
- Nitsche MA, Kuo M-F, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W (2009): Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 66, 503–508
- Nitzan U, Lichtenberg P (2004): Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ* 329, 944–946

- O'Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, Moseley GL, De Souza LH (2012): Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PLoS One* 7, e47514
- O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004): Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304, 452–454
- Oron A, Oron U, Chen J, Eilam A, Zhang C, Sadeh M, Lampl Y, Streeter J, DeTaboada L, Chopp M (2006): Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits. *Stroke* 37, 2620–2624
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB (2005): The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28, 377–401
- Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, Horvath JC, Halko M, Eldaief M, Bashir S, Vernet M, Shafi M, Westover B, Vahabzadeh-Hagh AM, Rotenberg A (2011): Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr* 24, 302–315
- Pavlov IP, Anrep GV: *Conditioned Reflexes*. Dover Publications, Mineola 2003. Abgerufen von: <https://books.google.de/books?isbn=0486430936>; Zugriff am 15.02.2019
- Peciña M, Azhar H, Love TM, Lu T, Fredrickson BL, Stohler CS, Zubieta J-K (2013): Personality trait predictors of Placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology* 38, 639–646
- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006): Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442, 1042–1045
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002): Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 295, 1737–1740
- Plato: Charmides. In: Schleiermacher F (Hrsg.): *Platons Werke (Ersten Theiles Zweiter Band)*. 3. Auflage; Georg Reimer Verlag, Berlin 1855, 3–34
- Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F (2001): Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 93, 77–84
- Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, Bergamasco B, Benedetti F (2002): Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport* 13, 1383–1386
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72, 208–214
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F (2008): A comprehensive review of the Placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 59, 565–590

- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M (1998): Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9, 2257–2260
- Purpura DP, Mcmurtry JG (1965): Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166–185
- Rakic P (2002): Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 3, 65–71
- Regan J, Hamer G, Wright A, Armour A, Fu J (2005): The placebo: promise and compromise. *Tenn Med* 98, 138–139
- Rief W, Glombiewski JA (2012): The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: an experimental investigation. *Pain* 153, 2473–2477
- Rivers WHR: The influence of alcohol and other drugs on fatigue. The Croonian lectures delivered at the Royal college of physicians in 1906. E. Arnold, London 1908
- Rivers WHR, Webber HN (1907): The action of caffeine on the capacity for muscular work. *J Physiol* 36, 33–47
- Roter DL, Hall JA, Aoki Y (2002): Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. *JAMA* 288, 756–764
- Sandler AD, Bodfish JW (2008): Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev* 34, 104–110
- Schacter DL, Wagner AD: Learning and memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (Hrsg.): *Principles of Neural Science*. 5. Auflage; McGraw Hill Education, New York 2012, 1441-1460
- Schafer SM, Colloca L, Wager TD (2015): Conditioned placebo analgesia persists when subjects know they are receiving a placebo. *J Pain* 16, 412–420
- Schapira K, McClelland HA, Griffiths NR, Newell DJ (1970): Study on the effects of tablet colour in the treatment of anxiety states. *Br Med J* 2, 446–449
- Scheier MF, Carver CS, Bridges MW (1994): Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the life orientation test. *J Pers Soc Psychol* 67, 1063–1078
- Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, Polcari A, Teicher MH, Webb RH, Hamblin MR (2009): Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Behav Brain Funct* 5, 46

- Schmidt L, Braun EK, Wager TD, Shohamy D (2014): Mind matters: Placebo enhances reward learning in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 17, 1793–1797
- Schönberg T, Daw ND, Joel D, O'Doherty JP (2007): Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J Neurosci* 27, 12860–12867
- Schultz W (1998): Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80, 1–27
- Schultz W (2002): Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36, 241–263
- Schultz W (2015): Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiol Rev* 95, 853–951
- Schweinhart P, Seminowicz DA, Jaeger E, Duncan GH, Bushnell MC (2009): The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the Placebo analgesic response. *J Neurosci* 29, 4882–4887
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K (2007): Individual differences in reward responding explain Placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 55, 325–336
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K (2008): Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 65, 220–231
- Skinner BF: About behaviorism. Vintage, New York 2011
- Stagg CJ, Nitsche MA (2011): Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 17, 37–53
- Sutton RS, Barto AG: Reinforcement learning: An introduction. Band 1; The MIT Press, Cambridge, 1998
- Thorndike EL: Animal intelligence : an experimental study of the associative processes in animals. Macmillan, New York 1898. Abgerufen von: <https://archive.org/details/animalintelligent00thoruoft/page/n3>; Zugriff am 15.02.2019
- Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG (2008): Prescribing “placebo treatments”: results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 337, a1938
- Tracey I (2010): Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* 16, 1277–1283
- Turi Z, Mittner M, Opitz A, Popkes M, Paulus W, Antal A (2015): Transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex increases randomness of choice in instrumental learning. *Cortex* 63, 145–154

- Turi Z, Mittner M, Paulus W, Antal A (2017): Placebo intervention enhances reward learning in healthy individuals. *Sci Rep* **7**, 41028
- Turi Z, Schäfer SA, Antal A, Paulus W, Mittner M (2018): Data from ‘Placebo enhances reward learning in healthy individuals’. *J Open Psych Data* **6**, 2
- Vase L, Robinson ME, Verne NG, Price DD (2005): Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain* **115**, 338–347
- Vroom VH: *Work and motivation*. John Wiley & Sons, New York 1964
- Wager TD (2004): Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* **303**, 1162–1167
- Wager TD, Scott DJ, Zubieta J-K (2007): Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 11056–11061
- Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK (2011): Predicting individual differences in Placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci* **31**, 439–452
- Watanabe S (2013): A widely applicable Bayesian information criterion. *J Mach Learn Res* **14**, 867–897
- Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, Cohen LG, Fregni F, Herrmann CS, Kappenman ES et al. (2016): A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* **127**, 1031–1048
- Wortman-Jutt S, Edwards DJ (2017): tDCS in post-stroke aphasia recovery. *Stroke* **48**, 820–826
- Wrobel N, Wiech K, Forkmann K, Ritter C, Bingel U (2014): Haloperidol blocks dorsal striatum activity but not analgesia in a placebo paradigm. *Cortex* **57**, 60–73
- Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, Chippendale T, Dahlof B, Devlin T, Fisher M, Hacke W, Holt W, Ilic S et al. (2009): Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* **40**, 1359–1364
- Zubieta J-K, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Nichols TE, Stohler CS (2005): Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J Neurosci* **25**, 7754–7762

Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Andrea Antal, für die Möglichkeit dieser Dissertation und ihre immer zügige und hilfreiche Beantwortung meiner Anliegen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Betreuer, Dr. Zsolt Turi, für seine Erklärungen und zeitintensive Unterstützung bei der Auswertung. Diesbezüglich bedanke ich mich auch bei Dr. Matthias Mittner.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Paulus für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Abteilung anfertigen zu dürfen.

Ich bedanke mich bei Dr. Stephani für die Durchführungen der neurologischen Untersuchungen und bei allen Probanden für ihre Studienteilnahme.