

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen)

## **Der Einfluss einer verbalen Suggestion auf den Koronardiameter: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie während der Koronarangiographie**

Nina Cornelia Oversohl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen
2. apl. Prof. Dr. M. Sack

Die Dissertation wurde am 05.06.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

*Für Cornelia*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Verzeichnis der Abkürzungen .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Placebo- und Noceboeffekte.....	8
1.1.1 Wirkmechanismen von Placebos .....	9
1.1.2 Zentrale Placeboeffekte .....	11
1.1.3 Periphere Placeboeffekte .....	15
1.1.3.1 Überblick.....	15
1.1.3.2 Placebowirkungen auf das kardiovaskuläre System.....	18
1.2 Koronarregulation und koronare Herzkrankheit.....	21
1.3 Psychokardiologie .....	23
<b>2. Zielsetzung .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Material und Methodik .....</b>	<b>28</b>
3.1 Genehmigung der Studie .....	28
3.2 Studienpopulation.....	28
3.2.1 Einschlusskriterien.....	28
3.2.2 Ausschlusskriterien .....	29
3.3 Studiendesign.....	29
3.4 Studiendurchführung.....	30
3.5 Medizinische Basisdokumentation.....	31
3.6 Endpunkte der Studie .....	32
3.6.1 Quantitative Koronarangiographie (primärer Endpunkt) .....	32
3.6.2 Intraarterielle Blutdruckmessung und Herzfrequenzmessung (sekundäre Endpunkte) .....	32
3.6.3 Subjektive psychische Belastung und Brustschmerzen (sekundäre Endpunkte) .....	33
3.7 Erfassung von psychischen Beschwerden, Angst, Depression und Stress	33
3.8 Erfahrung mit nitrathaltigen Pharmaka .....	34

3.9	Inhalt der Suggestion .....	35
3.10	Statistische Verfahren.....	35
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
4.1	Studienteilnehmer/innen .....	36
4.1.1	Vergleichbarkeit der demographischen Daten .....	36
4.1.2	Vergleichbarkeit der Persönlichkeitsmerkmale der Studienteilnehmer...37	
4.1.3	Vergleichbarkeit der kardiovaskulären Faktoren .....	37
4.1.4	Primäre und sekundäre Endpunkte zum Ausgangszeitpunkt .....	39
4.2	Veränderung der Endpunkte nach Intervention.....	40
4.2.1	Veränderung der primären Endpunkte .....	40
4.2.2	Veränderung der sekundären Endpunkte .....	44
4.3	Explorative Analysen .....	49
4.3.1	Subgruppenanalysen.....	49
4.3.2	Korrelationen der Veränderung des Minimalen Lumendurchmessers ....	51
4.3.2.1	Korrelation der Veränderung des Minimalen Lumendurchmessers mit Vitalparametern.....	53
4.3.2.2	Korrelation der Veränderung des Minimalen Lumendurchmessers mit psychometrischen Parametern.....	56
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	64
5.2	Methodendiskussion .....	64
5.3	Interpretation .....	66
5.3.1	Autonome Koronarregulation .....	66
5.3.2	Psychologische Erklärungsansätze .....	67
5.3.3	Explorative Analysen .....	69
5.4	Limitationen und Ausblick.....	70
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>84</b>

<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>87</b>
10.1	Checkliste zur Studieneignung.....	87
10.2	Case Report Form.....	88
10.3	Psychometrischer Fragebogen.....	91
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>94</b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>95</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

ACD	Arteria coronaria dextra
Anz.	Anzahl
AP	Angina pectoris
BMI	Body Mass Index
CRF	Case Report Form
CVRF	Cardiovaskuläre Risikofaktoren
DHZ	Deutsches Herzzentrum
FEV1	Einsekundenkapazität
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HF	Herzfrequenz
j/n	Ja/Nein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
MTA	Medizinisch technische Assistentin
MW	Mittelwert
PCI	Perkutane koronare Intervention
PHQ-D	Patient Health Questionnaire Gesundheitsfragebogen für Patienten
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCX	Ramus circumflexus
RD	Referenzdurchmesser
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Blutdruck
SD	Stenosediameter
SSRI	Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer
Stabw.	Standardabweichung

STAI	State-Trait-Anxiety-Inventory State-Trait-Angstinventar
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
Sugg.	Suggestion
SUGO-KO	SUGgestiOn und KORonardiameter

## 1. Einleitung

Seit Jahren halten sich Herz- und Kreislauferkrankungen auf Platz eins in der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes (N.N., 2010a). Im Jahr 2009 ließen sich 41,7% aller Todesfälle auf Krankheiten des Kreislaufsystems zurückführen, davon verstarben, bezogen auf 100.000 Einwohner, 165,4 Menschen an ischämischen Herzerkrankungen (N.N., 2010b). Hohe Behandlungskosten spiegeln sich volkswirtschaftlich wider. Steigende Gesundheitskosten (N.N., 1995-2008) zeigen die intensive Forschung in Analyse und Therapie der koronaren Herzerkrankung. Zunehmend werden auch psychosoziale Einflussfaktoren erforscht, da sie Gesundheit, Krankheit und Therapie des Koronarsystems (Rozanski, Blumenthal, Davidson, Saab, & Kubzansky, 2005), nachhaltig beeinflussen (Herrmann-Lingen, von Troschke, & Gaebel, 2004). Wie in diesem Zusammenhang psychische Faktoren und im speziellen Fall Suggestion auf Koronargefäße wirken, kann paradigmatisch sein, um psychokardiologische Wirkmechanismen besser zu verstehen. Die vorliegende Studie verbindet die Bereiche Koronarphysiologie und Placeboforschung und bemüht sich um Erkenntnisse im Bereich psychosozialer Faktoren und Koronarsystem.

### 1.1 Placebo- und Noceboeffekte

Über 55 Jahre ist es her, dass sich Henry K. Beecher mit Placeboeffekten („The powerful placebo“) beschäftigte (Beecher, 1955). Damals erlangte er keine besondere Aufmerksamkeit im medizinwissenschaftlichen Diskurs (Wagner, 2005). Seitdem hat die Placeboforschung stark an Interesse gewonnen und die Suche bei der für medizinwissenschaftliche Literatur gängigen Internetsuchmaschine *PubMed* unter dem Begriff „Placebo“ liefert heute 145.442 Ergebnisse (N.N., 2011a). Im Juli 2007 richtete die Bundesärztekammer einen eigenständigen Arbeitskreis „Placebo“ ein. Anfang März 2011 äußerte sich die Bundesärztekammer erstmals in einer Pressekonferenz, um über Erkenntnisse der Placeboforschung zu informieren und den Placeboeffekt unter gewissen

Voraussetzungen besser in die Therapie von Patienten zu integrieren (N.N., 2011b).

Um Placeboeffekte zu untersuchen, muss in der Regel gewährleistet sein, dass die vorgetäuschte Behandlung der echten möglichst ähnlich ist. Wenn die Scheinbehandlung appliziert wird, geht der Patient von einem Verum aus und erwartet eine Besserung seiner Symptome. Beim sogenannten Noceboeffekt, dem negativen Effekt des Placebo, erwartet der Patient umgekehrt eine Verschlechterung der Symptome nach Placeboapplikation. Es sind die Rituale der Therapieanwendung und die damit verbundene Erwartung, die zum Placebo- oder Noceboeffekt führen. Frühere Erfahrungen mit Medikamenten oder Therapien können ebenfalls Placebo- und Noceboeffekte auslösen oder verstärken. Somit stellt die Erforschung des Placeboeffekts immer auch eine Untersuchung des psychosozialen Umfelds des Patienten dar (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler, & Zubieta, 2005).

### 1.1.1 Wirkmechanismen von Placebos

Die Potenz von Placebos ist wesentlich höher als gemeinhin angenommen und beeinflusst auch den klinischen Alltag (P. Enck, Benedetti, & Schedlowski, 2008), wobei die dahinterliegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind. Einig ist man sich darüber, dass der Placeboeffekt neuroanatomische Korrelate aufweist (N.N., 2011b; Scott et al., 2008). Ebenso akzeptiert ist die Erkenntnis, dass die Entstehung des Placeboeffektes auf Kognition und Motivation sowie auf persönlichkeitspezifische Merkmale des Patienten zurückzuführen ist. Unter den verschiedenen Modellen, die bislang den Mechanismus zu erklären versuchen, haben sich vor allem lerntheoretische und kognitivistische Modelle durchgesetzt (P. Enck, et al., 2008; P. Enck, Zipfel, S., Klosterhafen, S., 2009; Jütte, 2011; Kirsch, 2004). Das lerntheoretische oder assoziative Modell hält unbewusste Lernerfahrungen als ursächlich für Placeboeffekte. Die Konditionierung auf eine physische oder psychische Reaktion stellt die Lernerfahrung dar, welche mit der Gabe von Verum oder Placebo verbunden ist. Placeboeffekte bei Schmerz,

Depression, Parkinson und Immunmodulation lassen sich mit Hilfe klassischer Konditionierung erklären (Ader, 2003; Benedetti, et al., 2005): Der Placeboeffekt kommt infolge der Auslösung einer konditionierten Reaktion aufgrund eines konditionierten Stimulus zustande. Entscheidend sind das therapeutische Setting bei Applikation des Placebos sowie die damit verknüpften umgebenden und persönlichkeitspezifischen Faktoren. Die erzeugten Effekte sind interindividuell verschieden. In einigen Fällen kann die konditionierte Reaktion infolge einer einmaligen Exposition mit einem unkonditionierten Stimulus erfolgen. Man geht davon aus, dass zur Aufrechterhaltung einer konditionierten Reaktion eine Verstärkung notwendig ist. Andernfalls kommt es zur Löschung der Reaktion. Wider diese Erwartung erwiesen sich lerntheoretische Vorgänge, bei denen die Intervention für den Patienten von essentieller Bedeutung war, als über längere Zeit lösungsresistent (Benedetti, et al., 2005; Jütte, 2011; Olshansky, 2007). Dieser assoziative Placeboeffekt ist nicht unabhängig von der Interpretation des Patienten, obschon er unbewusst vor sich geht. Deshalb spielt die Kognition des Patienten auch bei diesem Ansatz eine Rolle (Jütte, 2011). Entscheidend für das Ausmaß des Placeboeffektes bei bewusst erlebten Körpervorgängen ist neben Kognition auch die Motivation des Patienten. Bei diesem mentalistischen oder kognitivistischen Modell geht man von einem direkten Zusammenhang zwischen der Erwartung des Patienten und dem resultierenden Placeboeffekt aus. Die Erwartungen werden in Form von Informationen vor der Intervention oder indirekt durch die Art der Intervention ausgelöst. Die erste Variante (die auch in dieser Studie verwendet wurde) verlässt sich auf die Fähigkeit zur Selbstwahrnehmung des Patienten und wird mit den nach der Intervention empfundenen Veränderungen in Beziehung gesetzt (Benedetti, et al., 2005; Jütte, 2011; Olshansky, 2007). Kognitionspsychologen hingegen fanden heraus, dass das Erleben der Patienten nicht unbedingt mit bewussten Denkprozessen korrelieren muss. Dies bedeutet nicht, dass keinerlei Zusammenhang zwischen der Erwartung des Patienten und dem Placeboeffekt besteht, relativiert aber die Annahme des linearen Zusammenhangs zwischen den genannten Parametern (Jütte, 2011). Bei der indirekten Messung der Erwartung im Rahmen des mentalistischen Ansatzes wird auf die Selbstauskunft der Patienten gänzlich verzichtet. Das Design einer solchen Studie und deren Resultate lassen auf die Erwartung des Patienten rückschließen. Geht der Patient davon aus, dass er ein Placebo erhält, lässt sich die

resultierende Wirkung auf die pharmakologische Komponente des Medikaments reduzieren. Im umgekehrten Fall ist die Erwartung des Patienten an das Placebo sehr hoch, da er glaubt, ein Verum zu erhalten. Hier lässt sich aus dem Effekt auf die Erwartung des Patienten schließen. Es werden jedoch selten Nullkontrollen durchgeführt, was zur Überbewertung des eigentlichen Placeboeffektes führt (Hrobjartsson & Gotzsche, 2004, 2006, 2010; Jütte, 2011).

Uneinigkeit besteht über die Tatsache, wie es zur Entstehung der interindividuellen Diversität in der Antwort auf Placebo kommt. Menschen, die pessimistisch gestimmt waren, riefen eher eine Noceboantwort hervor als Menschen, die positiver eingestellt waren. Genauso konnte festgestellt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine positive Placeboantwort bei Menschen mit einer positiven Lebenseinstellung höher war als mit negativer. Die Antwort auf die positive Placeboerwartung stieg an, je stärker der Optimismus der Patienten ausgeprägt war. Gleichzeitig kam es in Abhängigkeit vom Optimismus zu einer Abnahme der Erwartung einer Noceboantwort (Geers, Kosbab, Helfer, Weiland, & Wellman, 2007).

### 1.1.2 Zentrale Placeboeffekte

Wie bereits erwähnt, können Placeboeffekte nicht auf einen einzelnen Mechanismus reduziert werden (Benedetti, et al., 2005). Der Großteil der neurobiologischen Mechanismen, wie beispielhaft erwartungsinduzierte Aktivierung dopaminerger Belohnungsmechanismen und Konditionierung, die hinter dem Placeboeffekt stehen, sind auf dem Gebiet des Schmerzes nachgewiesen worden. Die Verabreichung pharmakologisch inaktiver Substanzen kann Vorgänge initiieren, die den Wirkungen der pharmakologischen Medikation sehr ähneln. Dies suggeriert eine Vergleichbarkeit von psychosozialen und pharmakologischen Mechanismen und ändert die Einstellung zu Placebos, da die neurobiologischen Vorteile im medizinischen Alltag genutzt werden können (Colloca & Benedetti, 2005).

Ende der 70er Jahre fanden Levine und Kollegen heraus, dass die placeboinduzierte Analgesie durch körpereigene Endorphine vermittelt wird. Den Patienten wurde postoperativ Naloxon verabreicht. Patienten, die initial Placebo erhalten hatten und darauf mit Schmerzabnahme oder gleichbleibendem Schmerz reagierten, wurden als Placeboresponder bezeichnet. Bei den anderen Patienten kam es zum Schmerzanstieg, sie wurden als Non-Responder klassifiziert. Die anschließende Naloxongabe führte bei den Respondern zu einem Schmerzanstieg. Bei den Non-Respondern kam es hingegen nicht zu einer weiteren Schmerzzunahme durch die Opioidantagonisierung. Die Placeboanalgesie wurde bei den postoperativen Patienten durch die Freisetzung von Endorphin induziert (Levine, Gordon, & Fields, 1978). Der Placeboeffekt in Form einer Analgesie konnte nur dann mit Naloxon antagonisiert werden, wenn zuvor die Erwartung an eine Wirkung suggeriert wurde. Auch eine lokal begrenzte Placeboantwort, die durch Naloxon antagonisiert werden kann, konnte in verschiedenen Körperregionen nachgewiesen werden. Dies weist auf eine somatotopische Organisation der placeboabhängigen Opioidausschüttung hin (Amanzio & Benedetti, 1999). Zubieta und Kollegen konnten ferner zeigen, dass die placeboinduzierte Analgesie neuroanatomische Korrelate aufweist. Bei Schmerzen konnten Placebos eine Opioidausschüttung im anterioren Cingulum, im orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, der anterioren sowie posterioren Insula, in Nucleus accumbens, Amygdala, Thalamus, Hypothalamus und der periduktalen grauen Substanz induzieren. Die Ausschüttung der Opioide ging mit einer reduzierten Schmerzwahrnehmung und einem positiveren emotionalen Wohlbefinden einher. Hierdurch konnte nachgewiesen werden, dass Placebointerventionen zu biochemischen transmittervermittelten Änderungen führen können (Zubieta & Stohler, 2009).

Neben der Analgesie, die durch die placeboinduzierte Opioidausschüttung erfolgt, kommt es durch die Aktivierung der Opioide auch zu einer Atemdepression, eine typische Nebenwirkung unter Opioidtherapie. Nach Konditionierung mit dem Opioid Buprenorphin konnte mittels Placebogabe eine Atemdepression bei den Patienten hervorgerufen werden. Diese Placeboantwort konnte mit Naloxon antagonisiert werden, was auf die Beteiligung von endogenen Opioiden hinweist. Die Patienten wurden nicht auf eine Atemdepression angesprochen und haben

diese auch nicht bemerkt. Somit kann der Placeboeffekt hier nicht durch Erwartung, sondern eher durch Konditionierung erklärt werden (Benedetti, Amanzio, Baldi, Casadio, & Maggi, 1999).

Scott und Kollegen fanden 2007 heraus, dass die Reaktion auf Placebo von der Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens abhängt. Bei den Probanden, die eine Belohnung erwarteten, verstärkte sich die synaptische Aktivität des Nucleus accumbens proportional zur Dopaminausschüttung und zur Größe der erwarteten Belohnung. Je größer die Dopaminausschüttung in Erwartung der Belohnung war, desto größer war auch die Dopaminausschüttung bei Placebogabe. Es bestand somit ein Zusammenhang zwischen der Wirkung von Placebos und dem dopaminergen körpereigenen Belohnungssystem des Patienten. Dies liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die unterschiedliche Wirkung von Placebos bei Respondern und Non-Respondern (Scott et al., 2007). Wenig später konnte mittels Positronenemissionstomographie (PET) die Ausschüttung von Opioiden und Dopamin, die durch Placebo hervorgerufen wurden, neuroanatomisch weitergehend lokalisiert werden. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der empfundenen Wirksamkeit des Placebos, also der Schmerzangabe der Patienten, mit der Ausschüttung von Dopamin und Opioiden. Zudem korrelierte eine starke Reaktion auf das Placebo mit einer stärkeren Dopamin- und Opioidausschüttung im Nucleus accumbens. Im Gegensatz dazu verhinderten Nocebo-Reaktionen die Aktivierung von Dopamin und Opioiden. Die bei dieser Studie lokalisierten Hirnareale, die für die Placeboantwort verantwortlich waren, spielen eine Rolle bei Belohnung und Motivation (Scott, et al., 2008).

Interessant für den klinischen Alltag ist auch die Erkenntnis, dass bei Schmerz-, Angst- und Parkinsonpatienten die heimliche Gabe von pharmakologisch wirksamen Medikamenten zu einem weniger wirksamen Ergebnis führt als bei offener Applikation. Auf diese Weise konnte der Placeboeffekt quantifiziert werden, da er die Differenz zwischen dem Ergebnis bei offener abzüglich der heimlichen Therapie darstellt. Hierdurch wird deutlich, dass das Wissen um eine Therapie und die Erwartung des Patienten die Therapieergebnisse beeinflussen (Colloca, Lopiano, Lanotte, & Benedetti, 2004).

Bei Kokainabhängigen konnte nachgewiesen werden, dass die Wirkung der Drogen nicht allein auf die Pharmakologie der Stoffe, sondern auch auf die Erwartung des Konsumenten zurückzuführen ist. Mittels PET konnte die Wirkung von Methylphenidat quantifiziert werden. Die Aktivität des Gehirns, gemessen anhand des Glucoseverbrauchs, war nach Medikamentenkonsum wesentlich höher, wenn die Patienten die Substanz erwartet hatten. Ebenso war die Empfindung der Patienten „high“ zu sein, 50% höher, wenn sie die Wirkung erwarteten. Dies belegt die Beeinflussung der Wirkung der Droge durch die Erwartungshaltung des Konsumenten (de la Fuente-Fernandez, Schulzer, & Stoessl, 2002; Volkow et al., 2003).

In anderen medizinischen Bereichen, wie medikamentöse Therapie und Tiefenhirnstimulation von Parkinsonpatienten konnte die Wirkung von Placebos ebenso nachgewiesen werden. Die Ausschüttung von Dopamin aus dem dorsalen und ventralen Striatum korrelierte mit der Placeboantwort: Bei Patienten, die eine Verbesserung ihrer motorischen Beschwerden erwarteten, kam es zur vermehrten Ausschüttung von Dopamin im Striatum (de la Fuente-Fernandez et al., 2001). Ähnlich konnten bei Patienten mit elektrodenbedingter Stimulation des Nucleus subthalamicus Unterschiede im Ergebnis festgestellt werden, je nach Erwartungshaltung der Patienten. Je positiver die Erwartung des Patienten an die Therapie, desto erfolgreicher war die Behandlung (Pollo et al., 2002).

Auch bei depressiven Patienten konnten Erkenntnisse zur Wirkung von Placebo gewonnen werden. Im Jahr 1998 veröffentlichten Kirsch und Sapirstein eine Metaanalyse mit 2.318 Patienten, aus der hervorging, dass sich die Wirkung der Antidepressiva nicht von der Wirkung der aktiven Medikation, die nicht zu den Antidepressiva gehörten, unterschied. In beiden Fällen führte das inaktive Placebo zu einer Verbesserung, die an 75 % der Wirkung des aktiven Medikaments heranreichte (Kirsch & Sapirstein, 1998). Elf Jahre später zeigten Kirsch und Kollegen, dass Placebo und Verum nur bei leicht- und mittelgradigen, nicht jedoch bei schweren Depressionen eine gleiche Wirkung erzielen (Kirsch, 2009). Dennoch sollte vorsichtig mit diesen Ergebnissen umgegangen werden, da auch Phänomene wie zum Beispiel „Regression to the Mean“, ein statistisches Phänomen, oder auch eine spontanen Besserung bedacht werden sollten (Rief et al., 2009) . Eine später

veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass der Großteil der untersuchten Studien bei depressiven Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Medikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und pharmakologisch inaktiven Substanzen nachweisen konnte (Kirsch, 2009; Quitkin, Rabkin, Gerald, Davis, & Klein, 2000). Eine weitere Metaanalyse von 96 Studien mit insgesamt 9.566 Patienten kam zu dem Schluss, dass 67% der Verbesserungen in den Gruppen mit aktiver Medikation auf Verbesserungen in den Placebogruppen zurückzuführen war. Es zeigte sich eine bemerkenswerte Diskrepanz zwischen der Wahrnehmung der behandelnden Ärzte und der Patienten. Die Patienten beschrieben die Veränderungen nicht derartig positiv. Auch gab es Wirkungsunterschiede in Abhängigkeit der Diagnose der Patienten: Patienten mit Dysthymie sprachen weniger auf Placebos an als schwer depressiv Erkrankte (Rief, et al., 2009).

Khan und Kollegen haben herausgefunden, dass die Rate an Suiziden und Suizidversuchen der Patienten mit antidepressiver Verumbehandlung bei klinischen Studien nicht signifikant von der Suizidrate der Patienten in der Placebogruppe abweicht. Auch in Bezug auf eine Besserung der Symptome der depressiven Patienten erzielte die Placebogruppe mit der Verumgruppe vergleichbare Ergebnisse. Bei schwergradig depressiven Patienten konnte ebenfalls eine Wirkung durch Placebo nachgewiesen werden (Khan, Warner, & Brown, 2000).

### 1.1.3 Periphere Placeboeffekte

#### 1.1.3.1 Überblick

In einer Metaanalyse von Meissner und Kollegen, in der die Effekte von Placebobehandlungen auf objektiv messbare Parameter peripherer Organe untersucht wurden, wurden die Parameter in physikalische (z.B. Blutdruck, Forcierte Expiratorische Einsekunden-Kapazität (FEV1)) und biochemische (z.B. Cortisol, Cholesterol) Parameter untergliedert. In den Studien, die die

physikalischen Veränderungen erfassten, zeigte sich im Mittel eine Verbesserung in den Placebogruppen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen, während sich die biochemischen Parameter im Mittel verschlechterten (Meissner, Distel, & Mitzdorf, 2007).

Kemeny und Kollegen zeigten bei Patienten mit Asthma und bronchialer Hyperreagibilität eine Linderung der Beschwerden durch Placebo. Durch die Applikation eines Placebo-Bronchodilatators kam es zu einer signifikanten Abnahme der unspezifischen bronchialen Hyperresponsibilität, gemessen anhand der FEV<sub>1</sub>. Bei möglichst vollständiger Reduktion der zwischenmenschlichen Effekte zeigte das Placebo 29% der Wirkung des Verums. Zu den Respondern konnten 18% der Studienteilnehmer gerechnet werden. Zusätzlich führte eine Beeinflussung der Patienten durch den behandelnden Arzt lediglich zu einer veränderten Wahrnehmung des Arztes. Die Erwartungshaltung der Patienten und die Atemwegsresponsibilität änderten sich jedoch nicht im Vergleich zu den Patienten, die nicht beeinflusst wurden (Kemeny et al., 2007). Kürzlich fanden Wechsler und Kollegen heraus, dass die Applikation eines  $\beta$ -Sympathomimetikums der Placebothherapie bei Asthmapatienten objektiv überlegen war. Die FEV<sub>1</sub> besserte sich signifikant nach Inhalation mit Albuterol, nicht jedoch nach einer Inhalation mit Placebo sowie einer scheinbar durchgeführten Akupunktur. Die subjektive Empfindung der Patienten war jedoch anders: Sie empfanden die Placeboapplikationen als gleichwertig bronchodilatativ wie die Inhalation mit einem Verum (Wechsler et al., 2011).

Zur Untersuchung der autonomen Regulationsprozesse durch Placebos untersuchte Meissner 2009 die Wirkung von Placebo auf die Magenmotilität. Die Verabreichung des Placebos erfolgte in Kombination mit verbaler Suggestion. Hierdurch kam es zu Veränderungen der Magenmotilität. Gemäß der suggerierten Wirkung kam es zur Entspannung oder Anregung mit einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Zuständen. Eine allgemeine autonome Aktivierungsänderung, gemessen an Herzfrequenzvariabilität und Hautleitfähigkeit blieb aus. Dies führte zu der Annahme, dass die Wirkung des Placebos weniger generalisiert, sondern eher organspezifisch erfolgt (Meissner, 2009; Meissner & Ziep, 2011). In einer Metaanalyse an 9.989 Patienten mit gastro-

ösophagealer Refluxkrankheit (GERD) zeigte sich, dass GERD auf Placebobehandlung anspricht. Das Ansprechen war bei Patienten mit erosiver Ösophagitis nicht-signifikant geringer als bei Patienten ohne diese Diagnose. Eine signifikant bessere Wirkung erzielte das Placebo bei Patienten unter H2-Rezeptorinhibitoren verglichen mit der Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (Cremonini et al., 2010).

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom wurde untersucht, ob ein experimentell verursachter Darmdehnungsschmerz und schmerzhaftes Hitzeempfinden auf die Haut mittels Placebo gelindert werden können. Je nach Randomisierung wurden die Studienteilnehmer mit Placebo rektal, Nocebo rektal, Lidocain rektal, Lidocain oral, oder gar nicht therapiert. Zusätzlich wurde den Patienten die Schmerzlinderung durch die Intervention verbal suggeriert. Im Vergleich zu der unbehandelten Kontrolle zeigten sich nach rektaler Placeboapplikation sowie oraler oder rektaler Applikation von Lidocain ein deutlicher Rückgang der Schmerzen und des unangenehmen Charakters der Schmerzen. Innerhalb dieser drei Gruppen waren die Unterschiede in der Wirkung allerdings nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass auch die Erwartung der Patienten an die Stärke der Schmerzen und die von der Behandlung erhoffte Schmerzlinderung das Ausmaß der Analgesie beeinflussen (Vase, Robinson, Verne, & Price, 2003). Eine weitere Studie bei Reizdarmsyndrom verglich eine mit Placebo behandelte Patientengruppe mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Obwohl die Patienten wissentlich mit Placebo behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Besserung der Schwere der Symptome und Entlastung der Patienten. Die Verbesserung der Lebensqualität erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. Dennoch war dies ein überraschendes Ergebnis, da man bisher davon ausging, dass Placebos nur wirken, wenn sie den Patienten ohne ihr Wissen verabreicht werden (Kaptchuk et al., 2010; Miller & Colloca, 2009).

Bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie wurden die Wirkungen von Placebo in nicht-experimentellen Settings untersucht. Je nach Studie betrug die Wirkung des Placebos auf 6-72%. Die Diversität der Ergebnisse lässt sich vermutlich neben der Fallzahl der untersuchten Patienten auch auf das psychosoziale Umfeld wie

den behandelnden Arzt und das Geschlecht der Patienten zurückführen (Choi, 2010).

### 1.1.3.2 Placebowirkungen auf das kardiovaskuläre System

Zur Untersuchung des Placeboeffekts auf das kardiovaskuläre System stellten Dimond und Kollegen 1960 ein paradigmatisches Experiment vor. Die zu dieser Zeit routinemäßig durchgeführte Operation der Ligatur der Arteria mammaria zur Behandlung von Angina pectoris führten Dimond und Kollegen an einem Teil der Patienten mit Beschwerden durch. Die Kontrollgruppe ging ebenso von einer Operation aus, erhielt jedoch ausschließlich eine Hautinzision ohne Ligatur der A. mammaria. Nach der Intervention kam es bei allen Studienpatienten zu einer sofortigen Besserung der subjektiv empfundenen Symptome, die bis zu einem Jahr anhielt. Auch die Patienten, die die Scheinoperation erhalten hatten, berichteten über eine deutliche Verbesserung ihres Wohlbefindens, ihrer Arbeitskraft und benötigten weniger Nitroglycerin verglichen mit der Zeit vor der Operation. Das Elektrokardiogramm unter Belastung veränderte sich in beiden Gruppen nicht (Dimond, Kittle, & Crockett, 1960).

In den späten 80er Jahren entwickelten sich zunehmend ethische Bedenken, herzkranken Patienten in Placebokontrollen zu randomisieren, da sie zeitweise keine Medikamente bekommen würden (Bienenfeld, Frishman, & Glasser, 1996). Glasser und Kollegen wollten Anfang der 90er Jahre aufklären, ob die Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris mit Placebos als Kontrollgruppe in Bezug auf die Sicherheit der Patienten ethisch vertretbar ist. Sie kamen bei 3161 Patienten zu dem Ergebnis, dass bei Kurzzeitstudien bis zu 10 Wochen die Zahl der kardiovaskulären Zwischenfälle zwischen der Placebo- und der Verumgruppe nicht differierte. Somit konnte für die untersuchte Population gezeigt werden, dass die Behandlung der Patienten mit Placebo in der Kontrollgruppe von Kurzzeitstudien nicht mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Zwischenfälle korrelierte (Glasser, Clark, Lipicky, Hubbard, & Yusuf, 1991). In placebokontrollierten kardiologischen Untersuchungen konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome der Patienten in den Placebogruppen von ca. 30%

verzeichnet werden. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris traten die Beschwerden unter Placebothherapie seltener auf, bei herzinsuffizienten Patienten erhöhte sich die Ejektionsfraktion um 5% (Amsterdam, Wolfson, & Gorlin, 1969; Bienenfeld, et al., 1996; Packer, 1990).

Auch für die Diagnose Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Placebos wirksam sind. Eine dreimonatige Placebothherapie führte sowohl zu einer Reduktion der Symptome bei ca. 30% der Patienten als auch zu einer erhöhten Ejektionsfraktion, einem reduzierten Pulmonalarterienverschlussdruck sowie zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit, wobei die Wirkmechanismen nicht klar waren. (Packer, 1990). Die Wirkung von Placebos bei Patienten mit mittelschwerer Herzinsuffizienz bestätigten auch Archer und Kollegen. Die langfristige Anwendung von Placebos führte gegenüber der unbehandelten Patientengruppe zu einer Steigerung der Ausdauer und Leistungsfähigkeit der Patienten. Die linksventrikuläre Funktion veränderte sich jedoch nicht. Zudem stellten sie fest, dass auch durch Verum hervorgerufene Wirkungen einen Placeboeffekt inkludierten (Archer & Leier, 1992).

Auch für die Hypertonie und ventrikuläre Arrhythmien konnten Wirkungen durch Placebo nachgewiesen werden. Zwischen der Compliance der Patienten bei Placebobehandlungen und der Häufigkeit des Auftretens von Myokardinfarkten wurde ein direkter Zusammenhang nachgewiesen (Bienenfeld, et al., 1996). Meissner und Ziep konnten zeigen, dass der systolische Blutdruck infolge einer Placebointervention im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe signifikant abnahm. Andere physiologische Parameter veränderten sich nicht. Es ist somit von einer organspezifischen Wirkung auszugehen (Meissner & Ziep, 2011).

Pollo und Kollegen konnten 2003 einen Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und dem kardiovaskulären System nachweisen. Nach Applikation eines Schmerzreizes führte das Placebo neben der Analgesie zu einer Abnahme der Herzfrequenz (HF) und reduzierter  $\beta$ -adrenerger Aktivierung. Beide Effekte konnten durch Naloxon aufgehoben werden (Pollo, Vighetti, Rainero, & Benedetti, 2003).

Die Implantation eines Schrittmachers bei Patienten mit rezidivierenden schwerwiegenden vasovagalen Synkopen ist gelegentlich indiziert, um das Risiko weiterer Synkopen zu reduzieren. Connolly und Kollegen führten eine Studie bei Patienten mit vasovagalen Synkopen durch, die den bei allen Patienten implantierten Zweikammerschrittmacher in einer Gruppe aktivierte und in der Kontrollgruppe deaktivierte, ohne dass die Patienten darüber informiert waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Intervention mit dem Schrittmacher keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe für die Prävention weiterer Synkopen hatte (Connolly et al., 2003).

Placeboeffekte können zeitlich begrenzt, wie bei der Hypertonie, oder langfristig, wie bei Synkopen, wirksam sein. Auch bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie konnte eine Wirkung durch Placebo sowohl auf objektive als auch auf subjektive Parameter nachgewiesen werden (Linde, Gadler, Kappenberger, & Ryden, 1999). Das Ausmaß der Wirkung variiert je nach Art der Intervention. So sind beispielshalber invasive Placeboapplikationen wirksamer als nicht-invasive (de Craen, Tijssen, de Gans, & Kleijnen, 2000; Kaptchuk et al., 2006), wiederholte Applikationen besser als singuläre (de Craen et al., 1999; Kaptchuk, Goldman, Stone, & Stason, 2000).

Nocebo-Effekte, die aus der Erwartung der Patienten an die Nebenwirkung einer durchzuführenden Therapie entstehen, können auch direkt in Medikamentennebenwirkungen eingehen. Sie können im klinischen Alltag auf sehr unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein, wie zum Beispiel emotionale Konflikte oder eine dysfunktionale Arzt-Patientenbeziehung (Olshansky, 2007). Ein weiteres Beispiel ist die „Broken-Heart-Kardiomyopathie“: Koronargesunde können durch emotionalen Stress (wie beispielshalber Trauer oder Verluste) und eine überschießende sympathische Aktivierung eine meist reversible, schwere linksventrikuläre Dysfunktion entwickeln, die unter dem Namen Tako-Tsubo-Kardiomyopathie viel diskutiert wird (Golabchi & Sarrafzadegan, 2011; Wittstein et al., 2005).

## 1.2 Koronarregulation und koronare Herzkrankheit

Metabolische, physikalische, endotheliale, und neurohumorale Faktoren sind bei Herzarbeit nötig, um den Koronarfluss zu regulieren (Duncker & Bache, 2008; Klinke, 2005). Im Gegensatz zu anderen Organsystemen zeichnet sich das Herz durch seine starke Sauerstoff-Extraktionsrate aus. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigt bei Belastung um das 4- bis 5- fache des Ruhewertes an. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens, erkennbar an der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz, ist auch in Ruhe mit 140 ml Sauerstoff pro Liter Blut bereits hoch. Aus diesem Grund erfolgt die gesteigerte Durchblutung unter Belastung vor allem durch den gesteigerten Koronarfluss. Es konnte gezeigt werden, dass metabolische Substanzen wie Kohlendioxid, Stickstoffmonoxid und Adenosin auf die Myokardzellen wirken und eine Vasodilatation bewirken (Klinke, 2005).

Daneben beeinflusst der Druck in der Aorta die Koronardurchblutung auf physikalischer Ebene. Der Druckgradient über den koronaren Gefäßen legt den tatsächlichen Perfusionsdruck fest. Das Zusammenspiel von intravaskulärer Spannkraft und extravaskulären Kräften ist in der Systole von größerer Bedeutung als in der Diastole. In der Systole wird der Blutfluss aufrechterhalten, indem der durch das sich komprimierende Myokard hervorgerufene intravaskuläre Druck die koronaren Mikrogefäße zusammendrückt (Duncker & Bache, 2008). Bei Belastung ändert sich das Verhältnis von koronarem Druck zu koronarem Fluss. Dazu trägt zum einen die erhöhte Herzfrequenz bei, die die absolute Zeit der Systole erhöht und so die maximalen Koronarflussraten verringert. Andererseits führt die erhöhte Kontraktilität zu einer vermehrten Kompression der intramuralen Koronargefäße in der Systole. Gleichzeitig bewirkt die Kontraktilitätserhöhung eine verlängerte diastolische Perfusionszeit, indem sie die Myokardentspannung initiiert. Zusätzlich wird der maximale Koronarfluss durch eine Erhöhung des diastolischen Füllungsdruckes des linken Ventrikels reduziert. Der Anstieg der extravaskulären Kompressionskräfte während körperlicher Belastung hat wohl für die reguläre Koronardurchblutung keine Bedeutung, da die koronare vasodilatierende Reservekapazität auch bei maximaler Arbeit erhalten bleibt. Wenn Anämie und Hypoxie die Sauerstoffbindung des Blutes reduzieren oder arteriosklerotische Plaques den Koronardiameter verengen, können die bei Belastung erhöhten

extravaskulären Kräfte zu einer signifikanten, funktionellen Einschränkung des koronaren Blutflusses führen (Duncker & Bache, 2008).

Gefäßendothel und glatte Gefäßmuskulatur sind entscheidend für die endotheliale Regulierung. Acetylcholin, Noradrenalin, Histamin und Adenosintriphosphat vermitteln die Ausschüttung von Stickstoffmonoxid aus Endothelzellen und führen über die Aktivierung von zyklischem Guanosinmonophosphat aus Guanosintriphosphat zur Vasodilatation. Darüber hinaus bewirken die Endothelzellen eine Dilatation über Prostaglandin und Adenosin. Auch die Aktivierung von Thrombozyten kann über Adenosintriphosphat, Adenosindiphosphat und Serotonin eine Dilatation der glatten Muskulatur der Gefäße und somit eine Koronardilatation hervorrufen (Klinke, 2005)

Umstritten ist die Rolle des Parasympathikus an den Koronarien, weil diese von verschiedenen Faktoren wie der Größe der Gefäße, dem myokardialen metabolischen Bedarf und der endothelialen Fehlfunktion abhängt. Bei Barorezeptor- und Chemorezeptorreflexen der Karotiden kommt es zu parasympathischer Vasodilatation. Der Koronarfluss und die epikardiale Koronararteriendilatation verstärken sich bei Gesunden infolge des Einflusses von Acetylcholin. In arteriosklerotischen epikardialen Gefäßen kommt es hingegen zur Vasokonstriktion (Yasue, Matsuyama, Okumura, Morikami, & Ogawa, 1990). Auch auf endothelialer Ebene ist ein zunehmender Verlust der endothelvermittelten Vasodilatation bei progredienter Arteriosklerose zu beobachten (Vrints, Bult, Bosmans, Herman, & Snoeck, 1992; Zeiher, Drexler, Wollschlager, & Just, 1991).

Neurohumoral wirken Adrenalin und Noradrenalin auf die Koronarien (Klinke, 2005). Die koronare Vasokonstriktion, die durch  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren mittels Noradrenalin aktiviert wird, ist ein weiterer Bestandteil der autonomen Regulation. Obwohl zu erwarten wäre, dass Vasodilatation bei Tachykardie den koronaren Blutfluss erhöht, wird sie um 20% bis 30% von der Vasokonstriktion reduziert. Hierdurch wird der Koronarfluss bei Gesunden aufrecht erhalten (Feigl, 1987).

Bei Koronargesunden führt die Sympathikusaktivierung durch Exposition von unter Laborbedingungen erzeugtem Stress insgesamt zur Vasodilatation (Dakak, Quyyumi, Eisenhofer, Goldstein, & Cannon, 1995).  $\beta$ -Adrenozeptoren, die während sympathischer Aktivierung des Herzens eine Vasodilatation vermitteln, haben geringen Einfluss in Ruhe und größeren bei Belastung (Duncker & Bache, 2008). An kleinen Arteriolen wirken vor allem die  $\beta$ -Rezeptoren zur Vasodilatation, während Vasokonstriktion durch  $\alpha$ -Rezeptoren hauptsächlich an kleinen Gefäßen wirkt, die größer als 100  $\mu\text{m}$  sind. Die kombinierte Rückkopplung führt zu einer Verknüpfung des Koronarflusses mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch (Feigl, 1998). Es wurde ein vasokonstriktiver Effekt bei Gesunden beschrieben, der wohl auf die Inhibition der vasodilatierenden,  $\beta$ -adrenergen Aktivität zurückzuführen ist.

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist gekennzeichnet durch Einschränkungen in der Koronardurchblutung, deren häufigste Ursache eine Arteriosklerose der großen oder Mikroangiopathie der kleinen Koronararterienäste ist (Klinke, 2005). Dies führt zu einer Zunahme des koronaren Gefäßwiderstands und einer verminderten Perfusion. Meist verursachen arteriosklerotische Plaques eine Verringerung des Gefäßdurchmessers. Bei Belastung kommt es zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung mit unzureichender Pumpfunktion des Herzens und den klinischen Symptomen von Angina pectoris und Dyspnoe (Klinke, 2005).

### 1.3 Psychokardiologie

Das auch als „Psychokardiologie“ bezeichnete Wissenschaftsgebiet befasst sich mit den Wechselwirkungen zwischen psychosozialen Faktoren und der Entstehung und dem Verlauf kardialer Erkrankungen. Es gibt Hinweise auf das Zusammenspiel zwischen Psyche und Herz auf der Basis u.a. vegetativer, inflammatorischer, neuroendokriner und behavioraler Mediatoren (Proietti et al., 2011; Samuels, 2007; Singh, Kartik, Otsuka, Pella, & Pella, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass es in psychosozialer Hinsicht protektive und schädigende Faktoren gibt. Diese Einflussfaktoren werden zunehmend erforscht und führen zu einer Betrachtung

der koronaren Herzerkrankung im Kontext mit psychosozialen Faktoren (Ladwig, Marten-Mittag, & Baumert, 2005; Rozanski, et al., 2005). Nicht nur pharmakologische Behandlung und die sekundärprophylaktische Einstellung von Risikofaktoren haben einen nachgewiesenen positiven Effekt auf den Verlauf der KHK. In einer groß angelegten Studie von Yusuf und Kollegen zur Untersuchung der kardiovaskulären Risikofaktoren der KHK erwiesen sich psychosoziale Faktoren wie Stress ebenso als Risikofaktor für einen Myokardinfarkt wie Hyperlipidämie, Nikotin, Hypertonus, Diabetes, Adipositas. Diese These konnte in einer internationalen Multicenterstudie mit 52 teilnehmenden Ländern bestätigt werden (Yusuf et al., 2004).

Nach anfänglich kontroverser Studienlage (Nicholson, Kuper, & Hemingway, 2006) stellte sich heraus, dass schwere depressive Störungen das Auftreten und den Progress der koronaren Herzkrankheit negativ beeinflussen (Ladwig, Emeny, Hafner, & Lacruz, 2011; Lesperance & Frasure-Smith, 2007; Rozanski, et al., 2005; Whooley, 2006). Depressionen erhöhen somit bei Koronarerkrankten sowohl die kardiale als auch die Gesamtmortalität (Carney et al., 2003; Carney et al., 1988; Lett et al., 2004). Barth und Kollegen konnten in einer Metaanalyse anhand von 20 Studien zeigen, dass depressive Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Verdopplung der Mortalitätsrate innerhalb von zwei Jahren gegenüber nichtdepressiven Patienten aufweisen (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004). Auch Orth-Gomér wies in den Stockholmer Studien vor allem bei Frauen nach, dass Patienten nach Herzinfarkt ein höheres Mortalitätsrisiko hatten, wenn sie psychosozial belastet waren (Orth-Gomer, 2007). Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen Auftreten und Schwere von Depression und linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt festgehalten werden. Je eingeschränkter die linksventrikuläre Funktion, desto schwerwiegender die Depression (van Melle et al., 2005).

Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde festgestellt, dass psychosoziale Faktoren Symptome und Prognose beeinflussen. Psychosoziale Stressbedingungen und Depression führten zu Verschlechterung des Verlaufs der Herzinsuffizienz. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als ein Kennzeichen der Schwere der

Herzinsuffizienz war in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten weniger beeinträchtigend als die psychische Komorbidität (Herrmann-Lingen, 2011).

Anhand einer Analyse von 43 Studien zeigten Linden und Kollegen, dass psychotherapeutische Behandlungen bei kardial Erkrankten die Mortalität und Rezidivhäufigkeit senken. Dies bezog sich jedoch nur auf männliche Patienten (Linden, Phillips, & Leclerc, 2007). Zwei Jahre später konnten Orth-Gomér und Kollegen zeigen, dass auch bei Frauen mit KHK psychosoziale Interventionen unabhängig von anderen Risikofaktoren zu einer Lebensverlängerung führten (Orth-Gomer et al., 2009). Eine Verbesserung des Verlaufs der KHK durch Therapie psychosozialer Risikofaktoren konnten andere Arbeitsgruppen in den großen US-amerikanischen Interventionsstudien bislang nicht bestätigen. Eine Therapie mit Antidepressiva führte in der Arbeitsgruppe van Melle nicht zu einer Verbesserung der kardialen Prognose nach Myokardinfarkt (van Melle et al., 2007). Berkman und Kollegen untersuchten 2481 Patienten und zeigten, dass bei Patienten nach einem Myokardinfarkt mit kognitiver Verhaltenstherapie und SSRI keine Verbesserung von Mortalität und Infarktrezidiv erzielt werden konnte. Es konnte durch die psychosoziale Intervention zwar eine Verbesserung von Depression und sozialer Isolation erreicht werden, jedoch weniger als erwartet (Berkman et al., 2003).

Glassmann und Kollegen zeigten, dass Sertralin eine sichere und effektive Therapieoption bei Patienten mit instabiler ischämischer Herzkrankheit ohne weitere Risikofaktoren darstellt (Glassman et al., 2002). Lesperance und Kollegen konnten die Wirksamkeit der Behandlung mit Citalopram als SSRI und klinischem Management nachweisen. Eine parallel angewandte Psychotherapie zeigte keine zusätzlichen Erfolge (Lesperance et al., 2007). Ein weiteres Antidepressivum sei Mirtazapin, dessen Wirksamkeit sich in primären und sekundären Depressionsskalen nachweisen ließ (Honig et al., 2007). Bei Post-Myokard-Patienten, die nicht auf eine antidepressive Therapie ansprechen, stieg das Risiko für kardiale Zwischenfälle im Vergleich zu den Patienten, deren Depression sich verbesserte (de Jonge et al., 2007).

Patienten, die nach einem Myokardinfarkt eine Depression entwickeln, wiesen vor allem eine erhöhte frühe kardiale Morbidität und Mortalität auf, die besonders bei

Patienten mit somatisierter Depression stark anstiegen. Die kardiale Prognose könnte somit am ehesten mit psychosozialen Interventionen verbessert werden, deren Hauptaugenmerk auf somatischen Symptomen der Depression liegt (Bekke-Hansen, Trockel, Burg, & Taylor, 2011). Aufgrund der signifikanten Zusammenhänge zwischen Depression und kardialer Prognose nach Myokardinfarkt wird für den klinischen Alltag von verschiedenen Autoren gefordert, depressionsgefährdete Patienten früh zu erkennen und eine spezifische Behandlung zu indizieren (van Melle et al., 2006).

## 2. Zielsetzung

Im Lichte der zunehmend klinisch und wissenschaftlich nutzbaren psychokardiologischen Zusammenhänge und dem Wissen über die Organspezifität der Placebowirkung wurde aufbauend auf die einleitenden Ausführungen die Rationale dieser Untersuchung entwickelt. Hinsichtlich eines spezifischen Placeboeffekts auf die Koronarien bestehen bislang keine Erkenntnisse, so dass die Zielsetzung war, eine psychosoziale Intervention im Sinne einer Placebobehandlung zu entwickeln, welche direkte Effekte auf die Koronarien untersuchbar machen ließ.

Zu diesem Zweck wurde ein randomisiert-kontrolliertes und doppelt verblindetes Placeboexperiment im Rahmen der klinischen Routine einer Herzkatheteruntersuchung entwickelt. Hierfür wurden insgesamt 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. Jeweils 15 Patienten wurden in eine Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Als primäre Endpunkte definierten wir Messwerte der quantitativen Koronarangiographie, als sekundäre Endpunkte wurden hämodynamische Parameter sowie Brustschmerz und subjektive psychische Belastung definiert. Zusätzlich setzten wir zwei psychometrische Instrumente ein, um zu ermitteln, ob psychosoziale Parameter einen Einfluss auf die Wirkung der Placebointervention haben.

### **3. Material und Methodik**

#### 3.1 Genehmigung der Studie

Die Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligte die Durchführung der Studie. Diese wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki in der überarbeiteten Fassung von 2004 (N.N., 2004) durchgeführt.

#### 3.2 Studienpopulation

Die stationären und ambulanten Patienten des Deutschen Herzzentrums München wurden einem Screening unterzogen, das die für die Studie möglicherweise in Frage kommenden Teilnehmer aufzeigte. Neben den Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch verschiedene andere patientenbezogene Daten erhoben. Die Patienten, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten und eine Einverständniserklärung unterschrieben, wurden in die Studie eingeschlossen.

##### 3.2.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden:

- Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung aus medizinischer Indikation
- Alter zwischen 18 und 80 Jahren

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

Die folgenden Faktoren führten zum Ausschluss aus der Studie.

- Interventionspflichtige Koronarstenose
- Akuter Myokardinfarkt (non STEMI, STEMI) oder Herzenzymerhöhung
- Prinz Metall Angina
- Regelmäßige Einnahme von Nitraten
- Nitrat-Unverträglichkeit (laut Patientenakte)
- Intrakoronare Injektion von Nitroglycerin im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung
- Hypotonie
- Schwangerschaft
- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Schilddrüsenerkrankungen
- Akute behandlungspflichtige psychiatrische Erkrankungen
- Kognitive Einschränkungen (laut Patientenakte)

### 3.3 Studiendesign

Die Studie wurde prospektiv, uni-zentrisch und randomisiert-kontrolliert durchgeführt. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte doppelblind, so dass weder die behandelnden Kardiologen und die Studienassistentinnen, noch die Patienten wussten, woraus die Injektionssubstanz bestand. Die Doppelverblindung war nur möglich, da parallel eine andere Untersuchung durchgeführt wurde, welche eine zweite Studienmedikation notwendig machte. Auf diese Arbeit kann hier nicht näher eingegangen werden. Im Interventionsarm wurde die Wirkung einer pharmakologisch unwirksamen Substanz in Form physiologischer Kochsalzlösung mit Suggestion zur Gefäßerweiterung verabreicht. Im Kontrollarm wurde die Injektion ohne Suggestion zur Gefäßerweiterung durchgeführt.

### 3.4 Studiendurchführung

Im Rahmen der Untersuchung erfolgte zu Beginn die routinemäßige Anlage von Elektroden zur Überwachung der Herzfrequenz. Die Herzkatheteruntersuchung wurde entsprechend der Standardabläufe im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Patienten ohne interventionsbedürftige Stenosen und sonstige Ausschlusskriterien wurden randomisiert und in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte mithilfe einer in Excel generierten Zufallsreihenfolge. Jede Randomisierungsnummer wurde einer der beiden Interventionsmöglichkeiten zugeteilt. Die Zuteilung von Patienten zur jeweiligen Interventionsgruppe erfolgte mit Hilfe von verschlossenen, undurchsichtigen, sequentiell nummerierten Umschlägen. Gemäß der Randomisierung bereitete die medizinisch technische Assistentin die Studienmedikation vor, welche eine Kochsalzlösung aus 5 ml Natriumchlorid 0,9% zur intrakoronaren Applikation enthielt. Dem Kardiologen wurde ein Schaubild vorgelegt, aus dem hervorging, ob eine Suggestion erfolgen sollte oder nicht. Kurz vor Durchführung der Intervention wurde der Patient nach dem Grad der subjektiven psychischen Belastung und der Stärke der aktuellen Brustschmerzen auf einer Skala von 1 bis 10 gefragt. In der zuletzt vorgenommenen radiologischen Aufnahme wurde das Referenzgefäß zum Zeitpunkt  $t_0$  definiert. Wurde der Patient in den Interventionsarm randomisiert, wurde die Suggestion zur Erweiterung der Koronargefäße anschließend durchgeführt. Der Kardiologe applizierte den Patienten die bereitgestellte Studienmedikation in das koronare Referenzgefäß. 60 Sekunden später, zum Zeitpunkt  $t_1$ , erfolgte der zweite Scan um Unterschiede der Diameter zu erfassen. Vom Zeitpunkt  $t_0$  bis  $t_1$  wurden im Abstand von jeweils 30 Sekunden Herzfrequenz und intraarteriell gemessener Blutdruck protokolliert. Zudem wurden der Name des suggerierenden Kardiologen sowie die Qualität der Suggestion notiert. Bei unverständlicher Suggestion wurde die Qualität als „niedrig“ eingestuft. Bei unkomplizierter und verständlicher Suggestion wurde die Qualität als „hoch“ beurteilt, um trotz der Verschiedenartigkeit der Suggestion eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu erreichen. Nach Beendigung der Intervention erfolgte eine erneute Befragung der Patienten nach dem Grad der aktuellen subjektiven psychischen Belastung und der Stärke der Brustschmerzen. Innerhalb der folgenden sechs Stunden wurden die Studienteilnehmer zu ihren

Vorerfahrungen mit Nitroglycerin befragt und gebeten, zwei psychometrische Fragebögen selbstständig auszufüllen. Die Daten für die Basisdokumentation wurden dem klinischen Anamnesebogen und anderen medizinischen Aktenunterlagen sowie dem Katheterbericht und der Auswertung der QCA (Quantitative Koronarangiographie) entnommen.

### 3.5 Medizinische Basisdokumentation

Nach dem Herzkatheter wurde eine medizinische Basisdokumentation durchgeführt. Als Vergleichsparameter dienten kardiologische Befunde, Medikamenteneinnahme und körperliche Kennwerte in Form der unten gelisteten Merkmale.

- Form der Angina pectoris (stabil/ instabil)
- Bekannte KHK j/n; wenn ja:
  - Z.n. Infarkt j/n
  - Z. n. Bypass j/n
  - Z.n. Perkutaner koronarer Intervention (PCI) j/n
- Aktuelle Medikation
- Größe
- Gewicht
- Alter
- Geschlecht
- Aktueller Aufnahmegrund

### 3.6 Endpunkte der Studie

#### 3.6.1 Quantitative Koronarangiographie (primärer Endpunkt)

Der katheterisierende Kardiologe legte eine Koronararterie, wenn möglich den Ramus interventricularis anterior (RIVA), als Zielgefäß fest. War dieses Gefäß stenosiert, wählte der Kardiologe alternativ die Arteria coronaria dextra (ACD) oder den Ramus circumflexus (RCX). Die Auswertung der QCA wurde mit Hilfe des automatischen Kantenentdeckungssystems CMS (Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Niederlande) durchgeführt. Die nicht verengende Spitze des kontrastmittelgefüllten Katheters diente der Kalibrierung. Im Zielgefäß wurden der minimale Lumendurchmesser (MLD), der Referenzdurchmesser (RD) und der Durchmesser der Stenose [ $DS = (1 - MLD/RD) * 100$ ] durch die QCA dokumentiert (Holm, Hojdahl, Lassen, Thuesen, & Maeng, 2011; Kufner et al., 2011). Ebenfalls festgehalten wurden die prozentualen Differenzen dieser Parameter vor und nach der Intervention, entsprechend den Zeitpunkten t0 und t1. Die relativen Diameterveränderungen in Prozent zwischen t0 und t1 wurden als kombinierte primäre Endpunkte definiert:

- $[RD(t0) * 100] / RD(t1) \rightarrow$  Änderung des Referenzdurchmessers in Prozent
- $[MLD(t0) * 100] / MLD(t1) \rightarrow$  Änderung des minimalen Lumendurchmessers in Prozent
- $[DS(t0) * 100] / DS(t1) \rightarrow$  Änderung des Stenosediometers in Prozent

Die QCA-Analysen wurden von Kardiologen aus dem Deutschen Herzzentrum München durchgeführt.

#### 3.6.2 Intraarterielle Blutdruckmessung und Herzfrequenzmessung (sekundäre Endpunkte)

Zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 und drei Minuten danach wurden alle 30 Sekunden die Blutdruck- und Herzfrequenzwerte aufgenommen und protokolliert.

### 3.6.3 Subjektive psychische Belastung und Brustschmerzen (sekundäre Endpunkte)

Kurz vor sowie unmittelbar nach der Herzkatheteruntersuchung wurden die Studienteilnehmer gebeten, zum aktuellen Zeitpunkt die subjektive psychische Belastung und Stärke der Brustschmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 anzugeben. Hierbei entsprach 0 „überhaupt keine Belastung bzw. Schmerz“ und 10 „extrem belastet bzw. extremer Schmerz“. In Anlehnung an ein validiertes psychometrisches Kurzverfahren erlaubte die Schätzung der aktuellen Belastung Rückschlüsse auf die Ausprägung der pektanginösen Beschwerden (Wolpe, 1958).

### 3.7 Erfassung von psychischen Beschwerden, Angst, Depression und Stress

Nach der Herzkatheteruntersuchung füllten die Patienten den Gesundheitsfragebogen für Patienten, die deutsche Fassung des *Patient Health Questionnaire* (PHQ-D) (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001; Lowe et al., 2003; Lowe et al., 2004; Spitzer, Kroenke, & Williams, 1999); siehe Anlage) und den State-Fragebogen des State-Trait-Angstinventars (STAI) (Laux, 1981) aus.

Der PHQ-D ist zum Screening, zur Schweregradbeurteilung sowie zur Verlaufsmessung von verschiedenen psychischen Störungen anwendbar. In der Kompletversion können depressive Störungen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Alkoholabhängigkeit diagnostiziert werden. Der PHQ-D wurde speziell zur Anwendung im Bereich der somatischen Medizin entwickelt. Er zeichnet sich durch geringen Zeitaufwand von wenigen Minuten bei gleichzeitig hoher diagnostischer Sicherheit, gute Praktikabilität, internationale Verfügbarkeit sowie eine hohe testtheoretische Güte aus und wurde als Selbstbeurteilungsinstrument entwickelt (Gräfe, 2004). Der PHQ-D ist in Module untergliedert, die individuell zusammenstellbar sind. Somit konnten flexibel die relevanten Module angewendet werden. Für diese Untersuchung wurden die Module 1 (Somatisierung), 2 (Depression), 3-5 (Ängste), 12 (aktuelle Belastungen)

und 15 (psychopharmakologische Behandlung). Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme standardisierter Schablonen.

Das STAI wurde auf Grundlage der Unterscheidung von Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft entwickelt. Wir verwendeten den deutschsprachigen State-Anxiety-Fragebogen (Fragebogen zur Zustandsangst), der auf die Erfassung der Angst als aktuellen emotionalen Zustand (State) abzielt. Der Fragebogen enthält 20 Fragen zur Beschreibung des aktuellen Zustands, deren gesamte Bearbeitung maximal 15 Minuten dauert. Darunter finden sich zehn positive und zehn negativ formulierte Aussagen, die die momentan vorherrschenden Gefühle der Patienten beschreiben sollen. Dieses Verfahren wird im klinischen Bereich sowie in der experimentellen Angst- und Stressforschung häufig eingesetzt und ist ebenfalls sehr gut validiert (Kendall, Finch, Auerbach, Hooke, & Mikulka, 1976; Laux, 1981).

### 3.8 Erfahrung mit nitrathaltigen Pharmaka

Für die Ausbildung von Placeboeffekten sind Vorerfahrungen mit Medikamenten entscheidend. Nach Colloca und Benedetti kann die Einnahme von Medikamenten zu einer klassischen Konditionierung sowohl in Bezug auf die Arzneimittelwirkung als auch auf die Erwartung einer Medikamentenwirkung führen (Colloca & Benedetti, 2006). Die konditionierte Reaktion kann bei späteren Arzneimittelgaben in Form von Placeboeffekten wieder auftreten. Zur Untersuchung dieses Phänomens wurden die Patienten nach früheren Einnahmen nitrathaltiger Medikamente, dem Zeitpunkt der letzten Einnahme, der Einschätzung der Medikamentenwirkung im Allgemeinen und bei der letzten Einnahme befragt.

### 3.9 Inhalt der Suggestion

Die standardisierte Suggestion zur Koronarerweiterung sollte angelehnt an folgenden Wortlaut durchgeführt werden. Die Suggestion wurde nach Diskussion mit dem Hypnoseexperten Professor Dirk Revenstorf (Tübingen) entwickelt und enthielt gezielte Kennworte, welche körperliches Erleben verstärken:

*„Herr/Frau (XYZ), wir verabreichen Ihnen jetzt ein Mittel, das Ihre Herzkranzarterien weiterstellt. Es verbessert die Durchblutung Ihres Herzmuskels. Das Mittel ist sehr wirksam, und die Wirkung tritt sehr schnell ein. Innerhalb weniger Sekunden werden Sie ein angenehmes Wärmegefühl und Kribbeln um die Herzgegend spüren.“*

### 3.10 Statistische Verfahren

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms SPSS durchgeführt. Eine einstufige Varianzanalyse mit dem zweistufigen Faktor „Intervention“ überprüfte die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich normalverteilter Variablen vor Intervention. Nicht normalverteilte Variablen wurden mit Hilfe nonparametrischer Tests auf Vergleichbarkeit vor Intervention hin überprüft. Die Änderungen der primären Endpunkte (Änderungen der Koronardiameter RD, MLD und deren Differenz vom Zeitpunkt t<sub>0</sub> zum Zeitpunkt t<sub>1</sub>) wurden mittels einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor „Zeit“ (t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub>) und dem Zwischensubjektfaktor „Suggestion“ (mit Suggestion, ohne Suggestion) auf Suggestionseffekte hin analysiert. Auf dieselbe Weise wurden die normalverteilten sekundären physiologischen Endpunkte, also Blutdruck und Puls, auf Suggestionseffekte hin untersucht. Die gruppenspezifischen Änderungen nicht-normalverteilter Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests analysiert. Des Weiteren wurden Korrelationen und Varianzanalysen verwendet, um mögliche Zusammenhänge zwischen Suggestionseffekten, psychometrischen Testergebnissen und Befragungen zu eruieren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienteilnehmer/innen

In den Monaten Juli und August 2008 wurden insgesamt 30 Patienten in die beiden Studienarme des hier berichteten Experiments randomisiert, wovon jeweils 15 dem Interventionsarm und 15 dem Kontrollarm zugeteilt wurden. Die Studie konnte ohne Studienabbrüche beendet werden. In der Interventionsgruppe gab es zwei Protokollverstöße. Bei einem Studienteilnehmer wurde der Katheter irrtümlich schon vor dem Experiment entfernt und wieder eingeführt, bei einem anderen Patienten erfolgte die Suggestion erst nach der Verabreichung des Placebos. Die Auswertung der Studie erfolgte gemäß Protokoll („per-Protocol Analysis“) an 13 Patienten in der Interventionsgruppe und 15 Patienten in der Kontrollgruppe.

#### 4.1.1 Vergleichbarkeit der demographischen Daten

Die Teilnehmer beider Gruppen waren bezüglich der demographischen Parameter Alter und Geschlecht vergleichbar. In der Interventionsgruppe nahmen 2 Frauen und 11 Männer teil, die Kontrolle enthielt 3 Frauen und 12 Männer. Der Altersmedian betrug in beiden Gruppen 67 Jahre (*Table 1*). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

*Table 1: Demographische Daten im Vergleich*

	<b>Mit Suggestion</b>		<b>Ohne Suggestion</b>		<b>P-Wert</b>
	<b>Anz. / MW</b>	<b>Stabw.</b>	<b>Anz. / MW</b>	<b>Stabw.</b>	
Alter (Jahre)	62,15	+/- 13,11	65,87	+/- 11,53	0,432 (t-Test)
Geschlecht (w/m)	2 / 11		3 / 12		1,00 (Fisher's exact test)

#### 4.1.2 Vergleichbarkeit der Persönlichkeitsmerkmale der Studienteilnehmer

*Tabelle 2* zeigt einen Vergleich der Persönlichkeitsmerkmale der Patienten aus beiden Studienarmen. Die Daten wurden aus den binnen sechs Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung ausgefüllten Fragebögen STAI und PHQ-D entnommen. Bei der Erhebung der Parameter „Somatisierung“ und „Psychopharmaka“ zeigte sich ein statistischer Trend ( $p=0,090$ ) für Unterschiede zwischen beiden Gruppen: in der Interventionsgruppe gab es etwas mehr Patienten mit „Somatisierung“ und „Psychopharmaka“.

*Tabelle 2: Fragebögen STAI und PHQ*

##### Psychologische Parameter

	Mit Suggestion		Ohne Suggestion		P-Wert
	Anz. / MW	Stabw.	Anz. / MW	Stabw.	
Zustandsangst (Score)	38,69	+/- 9,20	37,14	+/- 7,10	0,627 (t-Test)
Somatisierung (j/n)	4 / 9		1 / 14		0,090 (Likelihood-Quotienten-Test)
Depression major (j/n)	0 / 13		2 / 13		0,105 (Likelihood-Quotienten-Test)
Depression andere (j/n)	5 / 8		4 / 11		0,505 (Likelihood-Quotienten-Test)
Panik (j/n)	0 / 13		0 / 15		-
Angst (j/n)	0 / 13		0 / 15		-
Stress (Skala 0-10)	5,23	+/- 3,56	4,40	+/- 2,23	0,460 (t-Test)
Psychopharmaka (j/n)	4 / 9		1 / 14		0,090 (Likelihood-Quotienten-Test)

#### 4.1.3 Vergleichbarkeit der kardiovaskulären Faktoren

Die kardiovaskulären Ausgangsparameter der Patienten in beiden Gruppen zeigten sich vergleichbar. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die kardiovaskuläre Anamnese und kardiovaskulären Diagnosen, Risikofaktoren sowie die kardiovaskulären Medikamente. (*Tabelle 3*).

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF)

**Anamnese**

	<b>Mit Suggestion</b>	<b>Ohne Suggestion</b>	<b>P-Wert</b>
	<u>Anzahl</u>	<u>Anzahl</u>	
Infarkt (j/n)	2 / 11	2 / 13	0,877 (Likelihood-Quotienten-Test)
Bypass (j/n)	0 / 13	0 / 15	-
PCI (j/n)	5 / 8	7 / 8	0,661 (Likelihood-Quotienten-Test)

PCI=Perkutane koronare Intervention

**Diagnose**

	<b>Mit Suggestion</b>	<b>Ohne Suggestion</b>	<b>P-Wert</b>
	<u>Anzahl</u>	<u>Anzahl</u>	
AP-Form (keine/stab./atyp.)	1 / 1 / 11	3 / 2 / 10	0,524 (Likelihood-Quotienten-Test)
LV-Funktion (1 / 2 / 0)*	1 / 2 / 10	1 / 0 / 14	0,210 (Likelihood-Quotienten-Test)
CAD (j/n)	5 / 8	7 / 8	0,661 (Likelihood-Quotienten-Test)

AP= Angina pectoris; stab.=stabil; atyp.= atypisch; CAD= Coronary Artery Disease

\*) 1 = leicht eingeschränkte LV-Funktion, 2 = eingeschränkte LV-Funktion, 0 = normale LV-Funktion

**Risikofaktoren**

	<b>Mit Suggestion</b>	<b>Ohne Suggestion</b>	<b>P-Wert</b>
	<u>Anzahl</u>	<u>Anzahl</u>	
Raucher (j/Ex-Raucher/n)	3 / 3 / 7	6 / 1 / 8	0,370 (Likelihood-Quotienten-Test)
Hypertonus (j/n)	10 / 3	10 / 5	0,547 (Likelihood-Quotienten-Test)
Hypercholesterinämie (j/n)	9 / 4	10 / 5	0,885 (Likelihood-Quotienten-Test)
Diabetes (j/n)	0 / 13	0 / 15	-
Adipositas (j/n)	4 / 9	4 / 11	0,881 (Likelihood-Quotienten-Test)

**Medikamente**

	<b>Mit Suggestion</b>	<b>Ohne Suggestion</b>	<b>P-Wert</b>
	<u>Anzahl</u>	<u>Anzahl</u>	
Nitroglyzerin (j/n)	2 / 11	3 / 12	0,750 (Likelihood-Quotienten-Test)
Beta-Blocker (j/n)	9 / 4	7 / 8	0,226 (Likelihood-Quotienten-Test)

#### 4.1.4 Primäre und sekundäre Endpunkte zum Ausgangszeitpunkt

Bei der Herzkatheteruntersuchung gab es hinsichtlich der Art des Zielgefäßes und der Gefäßlänge keine signifikanten Gruppenunterschiede (*Tabelle 4*).

*Tabelle 4: Gefäßauswahl und Gefäßlänge*

	Mit Suggestion		Ohne Suggestion		P-Wert
	Anz. / MW	Stabw.	Anz. / MW	Stabw.	
Gefäß (RVA/RCX/ACD)	10 / 1 / 2		7 / 4 / 4		0,224 (Likelihood-Quotienten-Test)
Gefäßlänge (mm)	17,63	+/- 7,48	17,64	+/- 5,37	0,997 (t-Test)

Des Weiteren zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei den primären und sekundären Endpunkten zum Ausgangszeitpunkt t0. Der MLD war in der Gruppe mit Suggestion etwas größer, der Unterschied zeigte einen Trend zur Signifikanz (p=0,092) (*Tabelle 5, Tabelle 6*).

*Tabelle 5: Primäre Endpunkte zum Zeitpunkt t0*

	Mit Suggestion		Ohne Suggestion		P-Wert
	MW	Stabw.	MW	Stabw.	
MLD (mm)	2,91	+/- 0,64	2,55	+/- 0,47	0,092 (t-Test)
RD (mm)	3,25	+/- 0,67	3,00	+/- 0,69	0,338 (t-Test)
Stenosediameter (%)	10,54	+/- 4,95	14,00	+/- 8,00	0,188 (t-Test)

*Tabelle 6: Sekundäre Endpunkte zum Zeitpunkt t0*

	Mit Suggestion		Ohne Suggestion		P-Wert
	MW	Stabw.	MW	Stabw.	
RR systolisch (mmHg)	153,77	+/- 22,77	144,47	+/- 25,05	0,316 (t-Test)
RR diastolisch (mmHg)	76,62	+/- 10,17	73,93	+/- 10,07	0,490 (t-Test)
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	66,92	+/- 9,46	72,80	+/- 11,80	0,162 (t-Test)

#### Psychometrische Tests t0

	Mit Suggestion		Ohne Suggestion		P-Wert
	MW	Stabw.	MW	Stabw.	
Brustschmerz (Skala 0-10)	1,15	+/- 1,72	0,73	+/- 1,58	0,675 (Mann-Whitney-U-Test)
Psych. Belast. (Skala 0-10)	1,92	+/- 3,04	2,17	+/- 2,46	0,386 (Mann-Whitney-U-Test)

Psych. Belast.= Psychische Belastung

## 4.2 Veränderung der Endpunkte nach Intervention

Nach Durchführung der Suggestion, bei der sich keine signifikanten Qualitätsunterschiede zwischen den Gruppen zeigten, und Verabreichung des Medikaments erfolgte die erneute Messung der primären und sekundären Endpunkte (Tabelle 7, Tabelle 8 sowie Abbildung 1 bis Abbildung 9).

### 4.2.1 Veränderung der primären Endpunkte

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Veränderungen der primären Endpunkte.

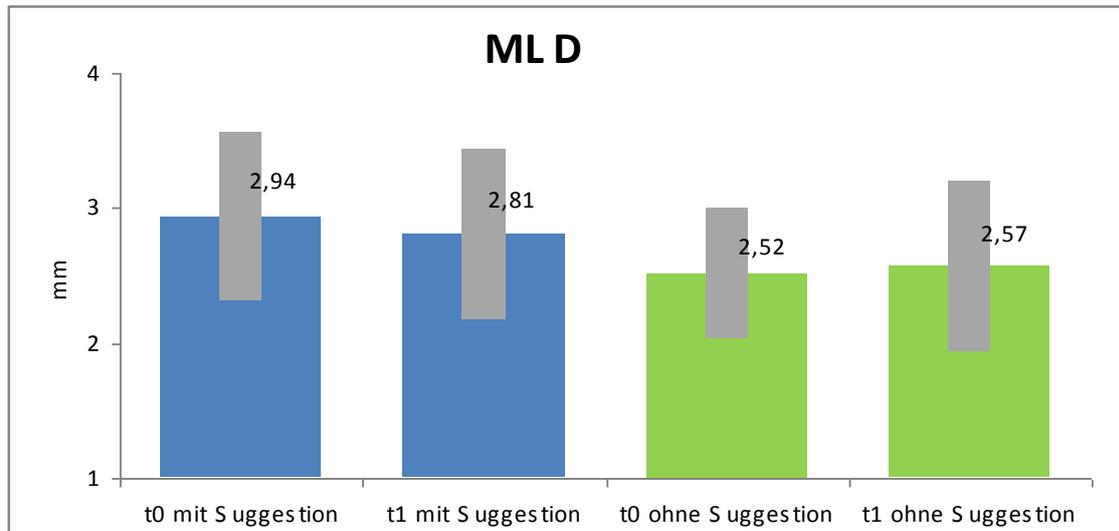
*Tabelle 7: Primäre Endpunkte zum Zeitpunkt t1*

#### Primäre Endpunkte t1

	Mit Suggestion			Ohne Suggestion			P-Wert*
	MW	Stabw.	Stabw. t1-t0	MW	Stabw.	Stabw. t1-t0	
MLD (mm)	2,73	+/- 0,63	0,32	2,60	+/- 0,63	0,23	0,029 (ANOVA)
RD (mm)	3,16	+/- 0,71	0,32	2,98	+/- 0,74	0,27	0,495 (ANOVA)
Stenosediameter (%)	13,71	+/- 6,08	6,32	12,31	+/- 6,72	6,80	0,062 (ANOVA)

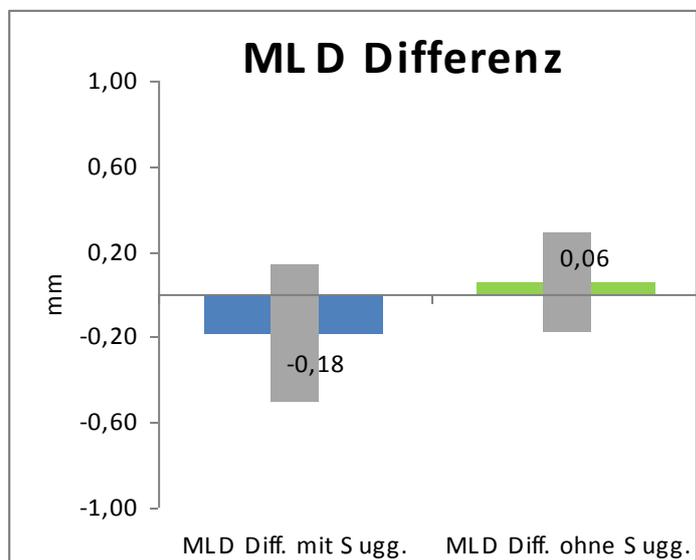
\*) Die p-Werte beziehen sich auf die Interaktionseffekte zwischen „Intervention“ und „Subgruppe“ in der univariaten Varianzanalyse (ANOVA), sofern nicht anders angegeben.

Wider Erwarten reduzierte sich der Minimale Lumen Diameter (MLD) von t0 zu t1 in der Interventionsgruppe und erweiterte sich leicht in der Kontrollgruppe; der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,029$ ) (*Abbildung 1* und *Tabelle 7*).



*Abbildung 1: MLD zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)*

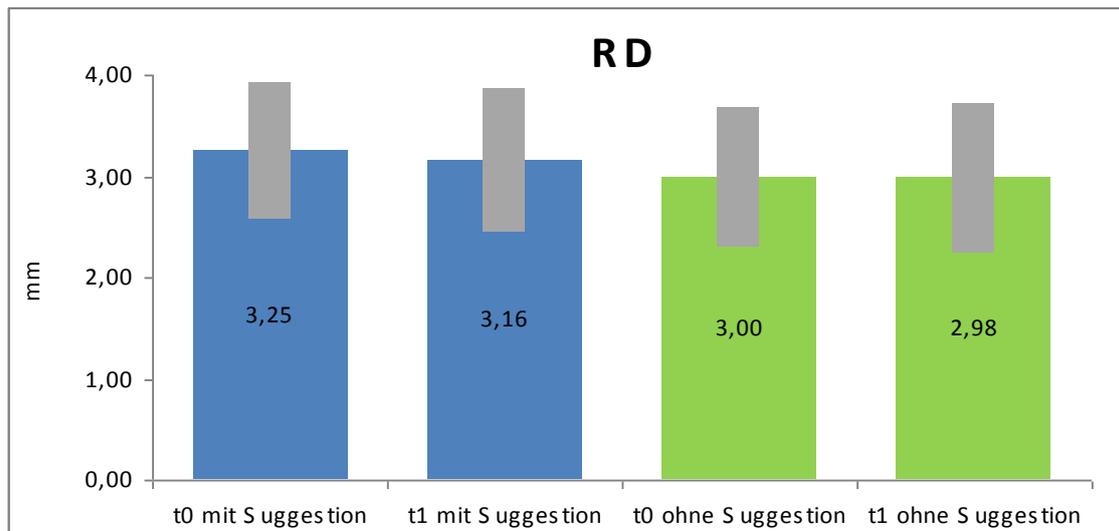
Die Differenz des MLD zwischen t0 und t1 betrug in der Gruppe mit Suggestion  $-0,18 \pm 0,32$  mm und ohne Suggestion  $0,06 \pm 0,23$  mm (*Abbildung 2*).



Diff.= Differenz; Sugg.= Suggestion

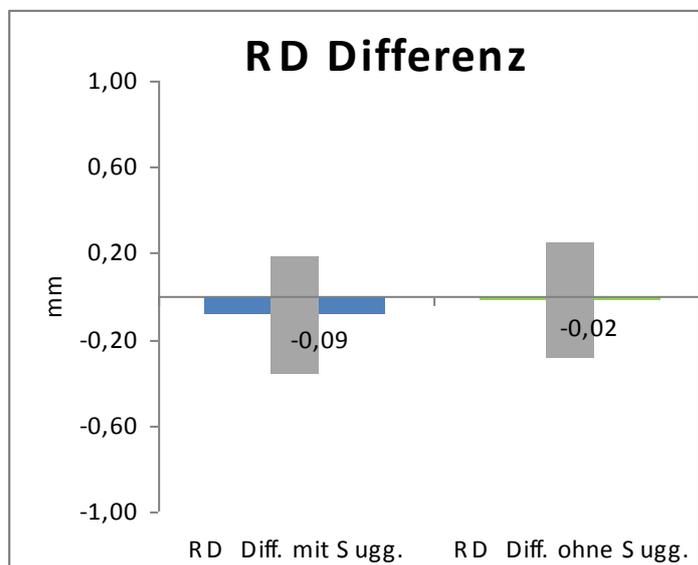
*Abbildung 2: MLD Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)*

Der Referenzdurchmesser (RD) nahm in beiden Gruppen im Zeitverlauf leicht ab (*Abbildung 3*).



*Abbildung 3: RD zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)*

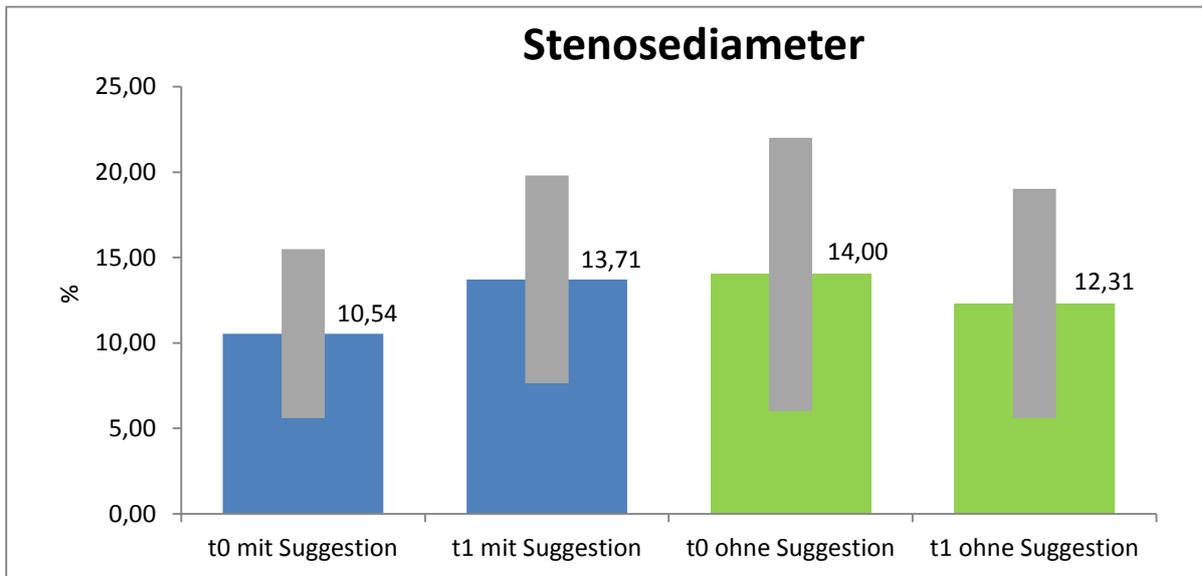
Die Differenz des RD ergab in der Interventionsgruppe  $-0,09 \pm 0,32$  mm und in der Kontrollgruppe  $-0,02 \pm 0,27$  mm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant (*Abbildung 4* und *Tabelle 7*).



Diff.= Differenz; Sugg.= Suggestion

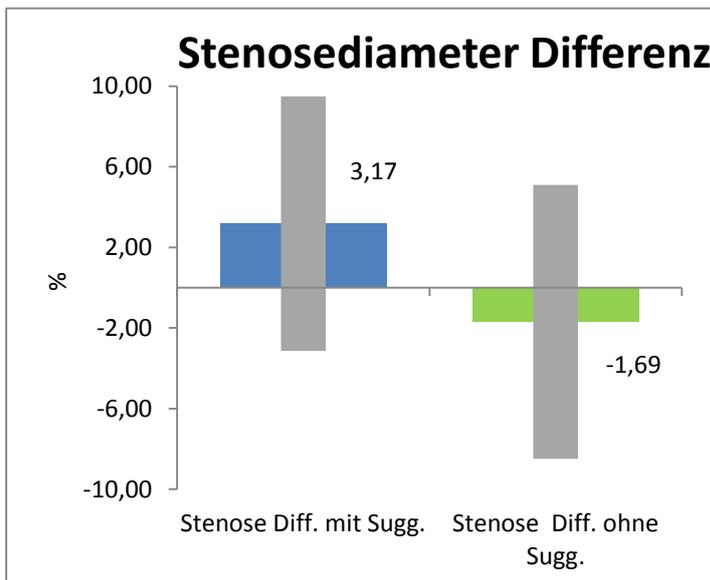
*Abbildung 4: RD Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)*

Der Stenosediameter (SD) stieg in der Interventionsgruppe an und sank in der Kontrollgruppe (*Abbildung 5*).



*Abbildung 5: Stenose zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)*

Die Differenz betrug  $3,17 \pm 6,32\%$  in der Interventionsgruppe und  $-1,69 \pm 6,80\%$  in der Kontrollgruppe, der Unterschied zeigte einen statistischen Trend zur Signifikanz (*Abbildung 6* und *Tabelle 7*).



Diff.= Differenz; Sugg.= Suggestion

*Abbildung 6: Stenose Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)*

## 4.2.2 Veränderung der sekundären Endpunkte

Die unten stehende *Tabelle 8* zeigt die Veränderungen der sekundären Endpunkte Blutdruck und Herzfrequenz in den beiden Gruppen.

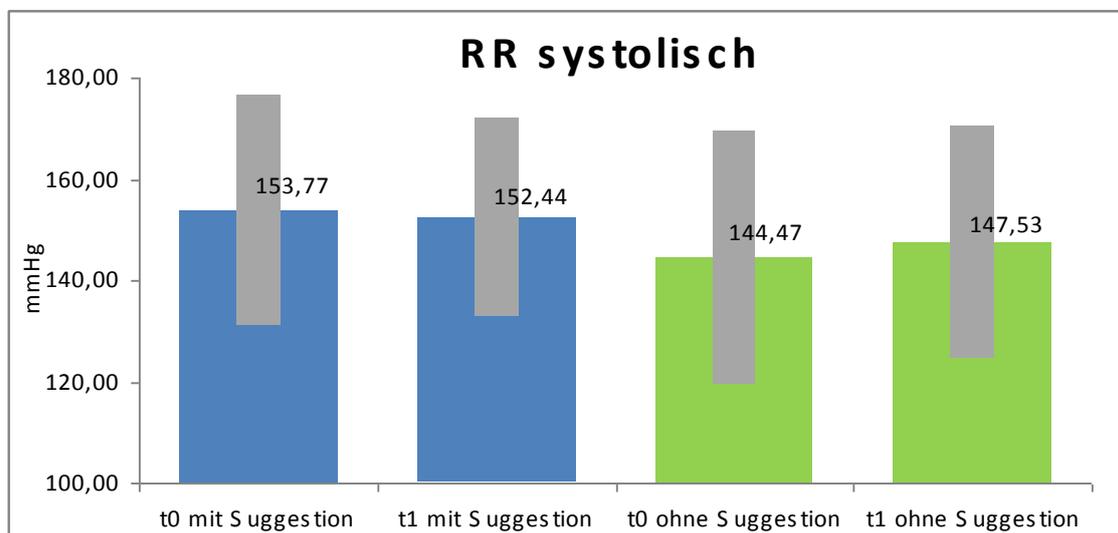
*Tabelle 8: Blutdruck und Herzfrequenz zum Zeitpunkt t1*

### Sekundäre Endpunkte t1

	Mit Suggestion			Ohne Suggestion			P-Wert*
	MW	Stabw.	Stabw. t1-t0	MW	Stabw.	Stabw. t1-t0	
RR systolisch (mmHg)	152,44	+/- 19,60	19,64	147,53	+/- 23,03	6,83	0,178 (ANOVA)
RR diastolisch (mmHg)	77,18	+/- 7,71	12,98	72,54	+/- 6,50	6,87	0,409 (ANOVA)
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	66,38	+/- 7,59	3,48	69,98	+/- 11,01	13,13	0,307 (ANOVA)

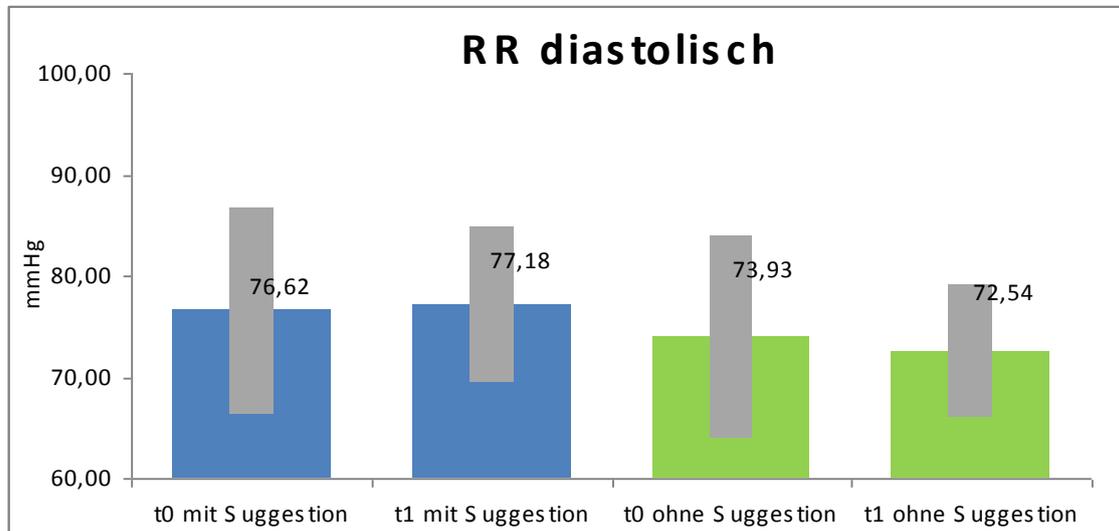
\*) Die p-Werte beziehen sich auf die Interaktionseffekte zwischen „Intervention“ und „Subgruppe“ in der univarianten Varianzanalyse (ANOVA), sofern nicht anders angegeben.

Der systolische Blutdruck wies in der Interventionsgruppe eine leichte Verminderung und in der Kontrollgruppe eine Erhöhung auf. Die Differenz lag in der Interventionsgruppe bei  $-3,62 \pm 19,64$  mmHg und in der Kontrollgruppe bei  $3,67 \pm 6,83$  mmHg, der Unterschied war nicht signifikant (*Tabelle 8* und *Abbildung 7*).



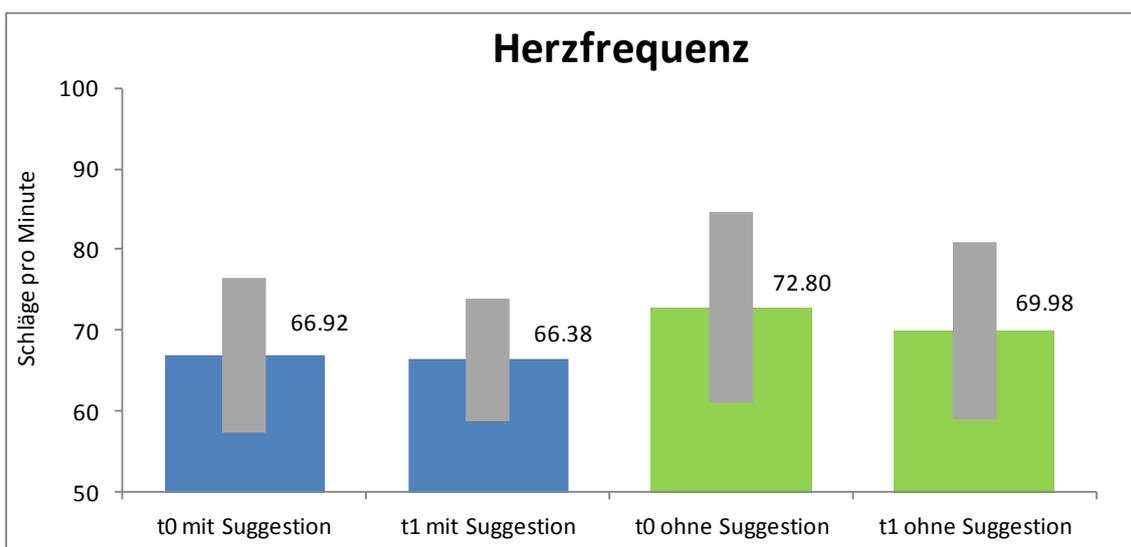
*Abbildung 7: Blutdruck systolisch zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)*

Der diastolische Blutdruck stieg in der Interventionsgruppe leicht an und sank in der Kontrollgruppe ab. Die Differenz zwischen t0 und t1 betrug mit Suggestion  $4,00 \pm 12,98$  mmHg und ohne Suggestion  $-1,40 \pm 6,87$  mmHg, der Unterschied war nicht signifikant (*Abbildung 8* und *Tabelle 8*).



*Abbildung 8: Blutdruck diastolisch zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)*

Die Herzfrequenz zeigte eine Reduktion in beiden Gruppen. Die Differenz betrug in der Interventionsgruppe  $-0,46 \pm 3,48$  /min und in der Kontrollgruppe  $-5,47 \pm 13,13$  /min. Auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz für den Unterschied zwischen den Gruppen (*Abbildung 9* und *Tabelle 8*).



*Abbildung 9: Herzfrequenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)*

Neben den oben genannten Parametern gehörten auch psychometrische Daten zu den sekundären Endpunkten. Die Veränderungen dieser zeigt Tabelle 9.

*Tabelle 9: Psychometrische Angaben zum Zeitpunkt t1*

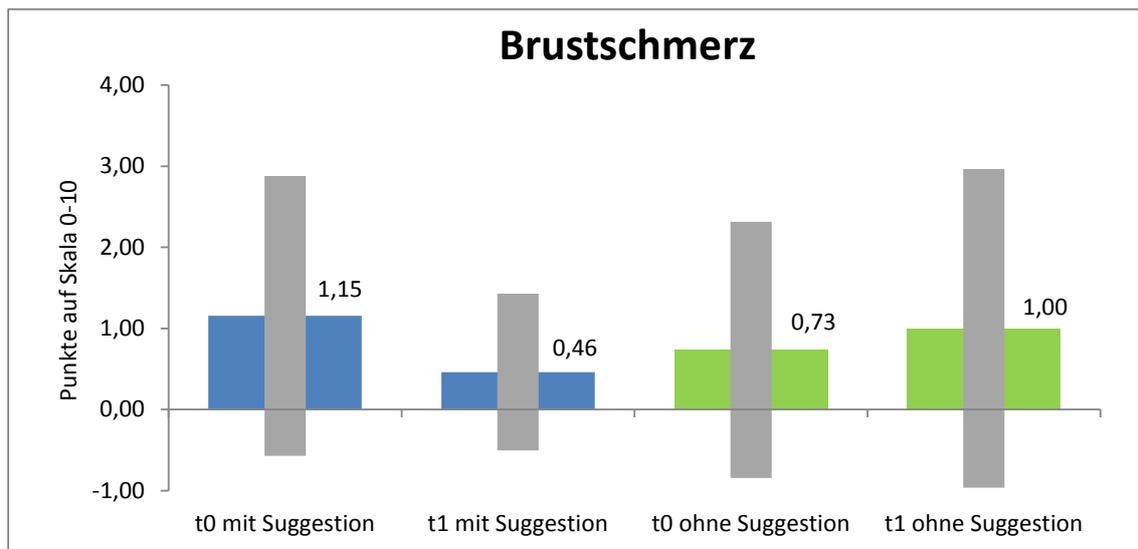
**Psychometrische Tests t1**

	Mit Suggestion			Ohne Suggestion			P-Wert*
	MW	Stabw.	Stabw. t1-t0	MW	Stabw.	Stabw. t1-t0	
Brustschmerz (Skala 0-10)	0,46 +/-	0,97	1,25	1,00 +/-	1,96	1,28	0,024 (Mann-Whitney-U-Test)
Psych. Belast. (Skala 0-10)	1,08 +/-	1,80	2,94	1,47 +/-	2,03	2,02	0,604 (Mann-Whitney-U-Test)

Psych. Belast.= Psychische Belastung

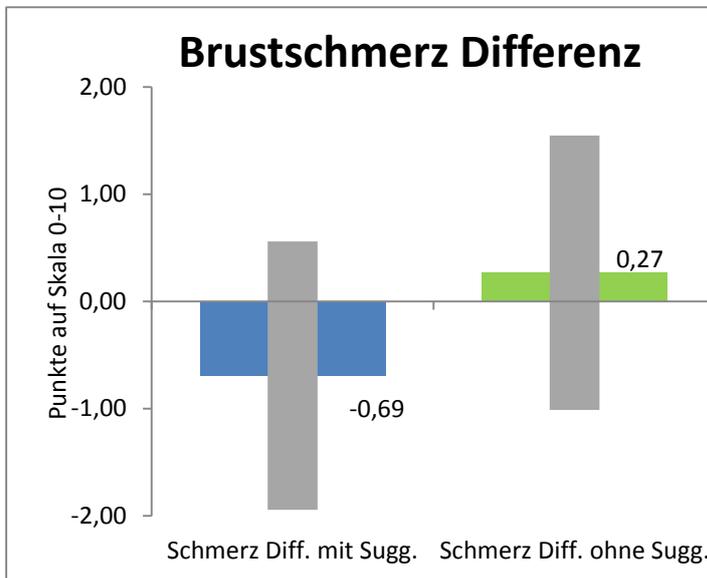
\*) Die p-Werte beziehen sich auf die Differenz zwischen t1 und t0 und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Abbildung 10 veranschaulicht die Abnahme des wahrgenommenen Brustschmerzes nach Suggestion im Gegensatz zu einer Zunahme des Schmerzes ohne Suggestion.



*Abbildung 10: Brustschmerz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte ± Standardabweichung)*

Die Differenz betrug in der Interventionsgruppe  $-0,69 \pm 1,25$  Punkte und in der Kontrollgruppe  $0,27 \pm 1,28$  Punkte auf einer Skala von 0-10. Diese Veränderung unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ( $p=0,024$ ) (Abbildung 11 und Tabelle 9).



Diff.= Differenz; Sugg.= Suggestion

Abbildung 11: Brustschmerz Differenz zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)

Die subjektiv empfundene psychische Belastung der Patienten nahm unabhängig von der Suggestion in beiden Gruppen ab (Abbildung 12).

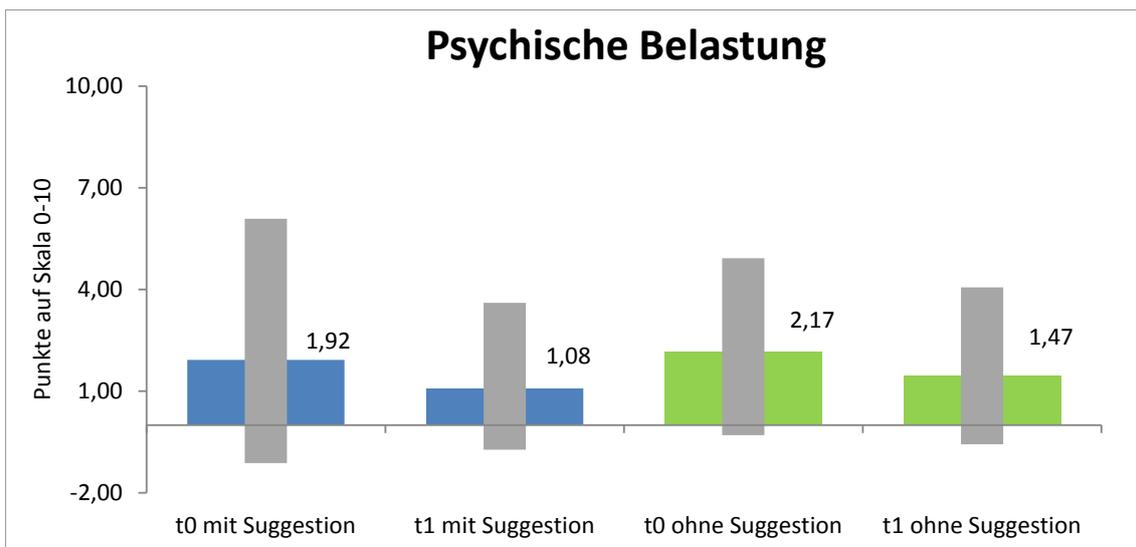
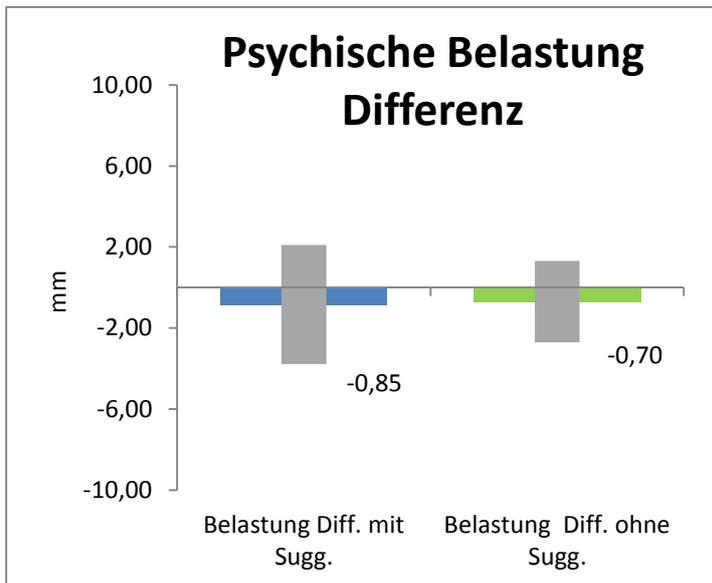


Abbildung 12: Psychische Belastung zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

Die Differenz zwischen den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  lag im Suggestionarm bei  $-0,85 \pm 2,94$  Punkte und im Kontrollarm bei  $-0,70 \pm 2,02$  Punkte auf einer Skala von 0-10. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (*Abbildung 13*).



Diff.= Differenz; Sugg.= Suggestion

*Abbildung 13: Psychische Belastung Differenz zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)*

## 4.3 Explorative Analysen

### 4.3.1 Subgruppenanalysen

Zur explorativen Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf Änderungen des MLD führten wir einige Subgruppenanalysen durch.

*Table 10* illustriert die Anzahl der Patienten in den untersuchten Subgruppen.

*Table 10: Überblick über die Subgruppen*

Subgruppen-Überblick - Anzahl	<u>Mit Suggestion</u>	<u>Ohne Suggestion</u>
	Anzahl	Anzahl
Mittelwert Frauen	2	3
Mittelwert Männer	11	12
Alter≤67	7	8
Alter>67	6	7
β-Blocker ja	9	7
β-Blocker nein	4	8
Nitraterfahrung Ja	2	3
Nitraterfahrung Nein	11	12
Psychopharmaka Ja	4	1
Psychopharmaka Nein	9	14
Qual.Sugg.Hoch	8	---
Qual.Sugg.Niedrig	5	---
Hypercholesterinämie ja	9	10
Hypercholesterinämie nein	4	5
Hypertonus ja	10	10
Hypertonus nein	3	5
Raucher ja	3	6
Raucher nein/Ex-Raucher	12	9
Adipositas ja	4	4
Adipositas nein	9	11
LV-Funktion normal	10	14
LV-Funktion eingeschränkt	3	1
PCI ja	5	6
PCI nein	8	9
Somatisierung ja	4	1
Somatisierung nein	9	14
Depression andere ja	5	4
Depression andere nein	8	11
CAD ja	5	7
CAD nein	8	8

Qual. Sugg.= Qualität der Suggestion; PCI= Perkutane koronare Intervention; CAD= Coronary Artery Disease

Die Varianzanalysen in Bezug auf Veränderungen des MLD zeigten keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen den Faktoren „Suggestion“ (mit Suggestion, ohne Suggestion) und der jeweils untersuchten Subgruppe (siehe Tabelle 11). Der Unterschied der MLD-Veränderungen zwischen den beiden Interventionsgruppen war etwas ausgeprägter für Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer (LV) -Funktion, die Interaktion zeigte einen statistischen Trend zur Signifikanz ( $p=0,068$ ) (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Veränderung des MLD in den einzelnen Subgruppen*

**Subgruppen-Überblick - MLD**

	Mit Suggestion		Ohne Suggestion		P-Werte*
	MW	Stabw.	MW	Stabw.	
Mittelwert Frauen	0,02	+/- 0,00	-0,01	+/- 0,19	0,26
Mittelwert Männer	-0,22	+/- 0,34	0,04	+/- 0,26	
Alter<=67	-0,18	+/- 0,39	0,13	+/- 0,23	0,21
Alter>67	-0,18	+/- 0,25	-0,08	+/- 0,21	
β-Blocker ja	-0,21	+/- 0,35	0,19	+/- 0,21	0,16
β-Blocker nein	-0,14	+/- 0,27	-0,11	+/- 0,18	
Nitraterfahrung Ja	-0,04	+/- 0,08	0,10	+/- 0,27	0,69
Nitraterfahrung Nein	-0,21	+/- 0,34	0,01	+/- 0,24	
Psychopharmaka Ja	0,01	+/- 0,23	-0,01	+/- ---	0,29
Psychopharmaka Nein	-0,27	+/- 0,33	0,03	+/- 0,25	
Qual.Sugg.Hoch	-0,12	+/- 0,29	---	+/- ---	0,367 (t-Test)
Qual.Sugg.Niedrig	-0,29	+/- 0,37	---	+/- ---	
Hypercholesterinämie ja	-0,10	+/- 0,30	0,13	+/- 0,22	0,78
Hypercholesterinämie nein	-0,38	+/- 0,31	-0,17	+/- 0,15	
Hypertonus ja	-0,15	+/- 0,33	0,04	+/- 0,26	0,39
Hypertonus nein	-0,30	+/- 0,33	0,01	+/- 0,23	
Raucher ja	-0,36	+/- 0,27	0,04	+/- 0,26	0,2
Raucher nein/Ex-Raucher	-0,13	+/- 0,33	0,02	+/- 0,24	
Adipositas ja	-0,34	+/- 0,22	-0,03	+/- 0,20	0,63
Adipositas nein	-0,11	+/- 0,34	0,05	+/- 0,26	
LV-Funktion normal	-0,12	+/- 0,28	0,00	+/- 0,23	0,07
LV-Funktion eingeschränkt	-0,40	+/- 0,40	0,38	+/- ---	
PCI ja	-0,14	+/- 0,36	0,13	+/- 0,22	0,76
PCI nein	-0,21	+/- 0,32	-0,06	+/- 0,25	
Somatisierung ja	-0,11	+/- 0,38	0,00	+/- 0,00	0,44
Somatisierung nein	-0,22	+/- 0,31	0,00	+/- 0,00	
Depression andere ja	0,01	+/- 0,38	0,19	+/- 0,27	0,56
Depression andere nein	-0,30	+/- 0,23	-0,03	+/- 0,21	
CAD ja	-0,14	+/- 0,36	0,13	+/- 0,20	0,76
CAD nein	-0,21	+/- 0,32	-0,06	+/- 0,25	

Qual. Sugg.= Qualität der Suggestion; PCI= Perkutane koronare Intervention; CAD= Coronary Artery Disease

\*) Die p-Werte beziehen sich auf die Interaktionseffekte zwischen „Intervention“ und „Subgruppe“ in der univarianten Varianzanalyse (ANOVA), sofern nicht anders angegeben.

### 4.3.2 Korrelationen der Veränderung des Minimalen Lumendurchmessers

Um zu untersuchen, ob kontinuierliche Einflussvariablen den Suggestionseffekt beeinflusst haben könnten, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Veränderung des MLD korrelierte in der Gruppe mit Suggestion schwach mit dem Alter der Patienten, die Korrelation war jedoch nicht signifikant. Ohne Suggestion bestand kein Zusammenhang zwischen beiden Faktoren. Diese Korrelationen waren in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (Abbildung 14 und Abbildung 15).

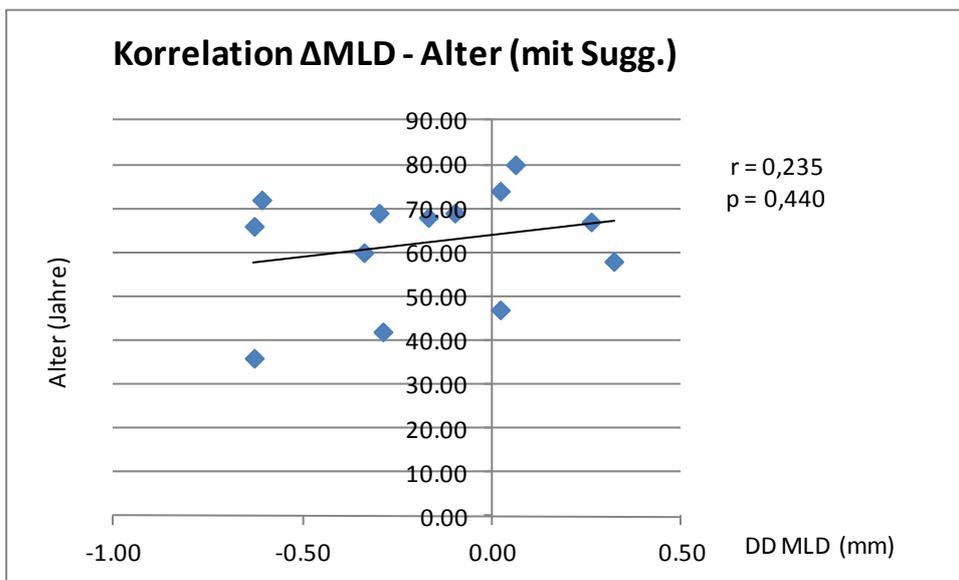


Abbildung 14: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem Alter in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

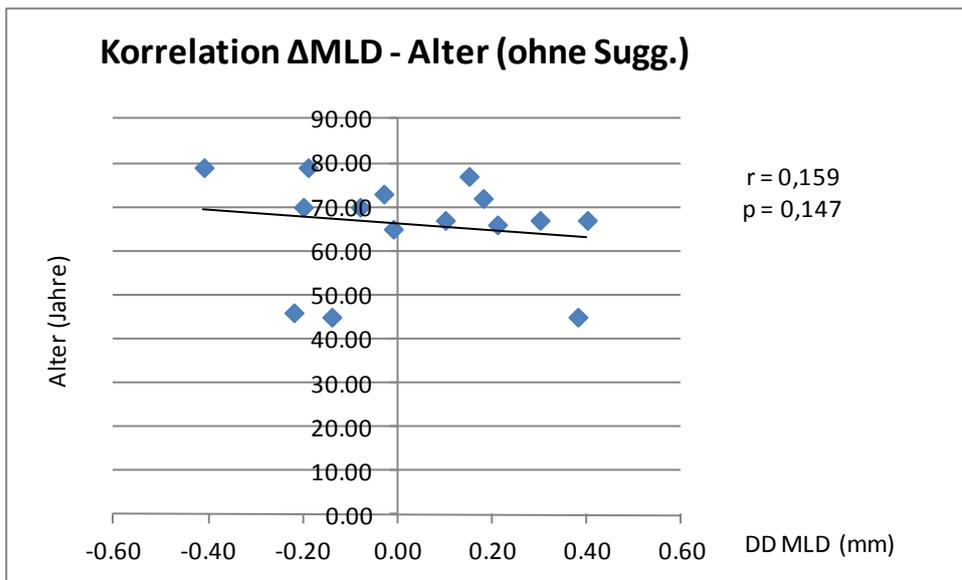


Abbildung 15: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem Alter in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

#### 4.3.2.1 Korrelation der Veränderung des Minimalen Lumendurchmessers mit Vitalparametern

Zwischen der Veränderung des MLD und der Herzfrequenz der Patienten bestand weder mit noch ohne Suggestion ein signifikanter Zusammenhang. (Abbildung 16 und Abbildung 17).

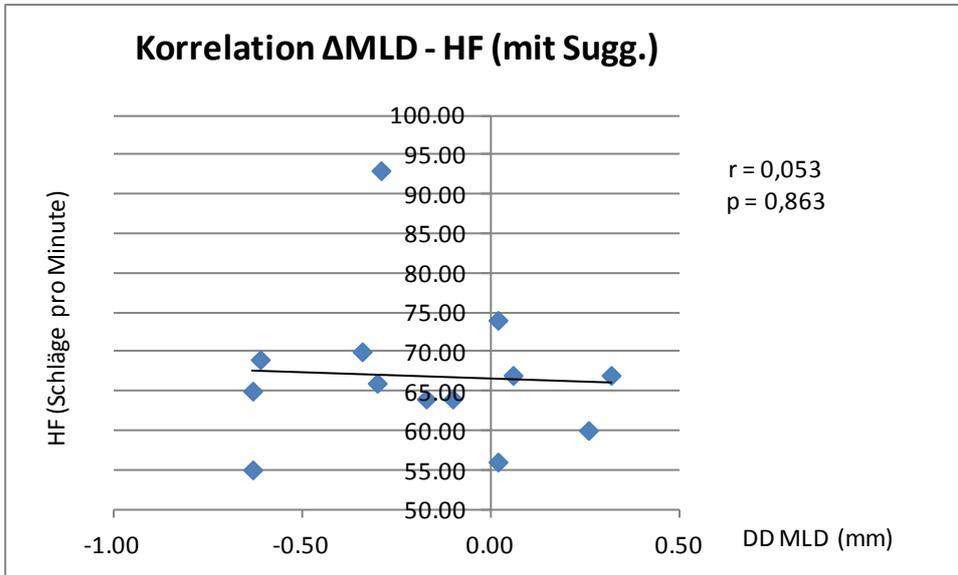


Abbildung 16: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit der HF in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

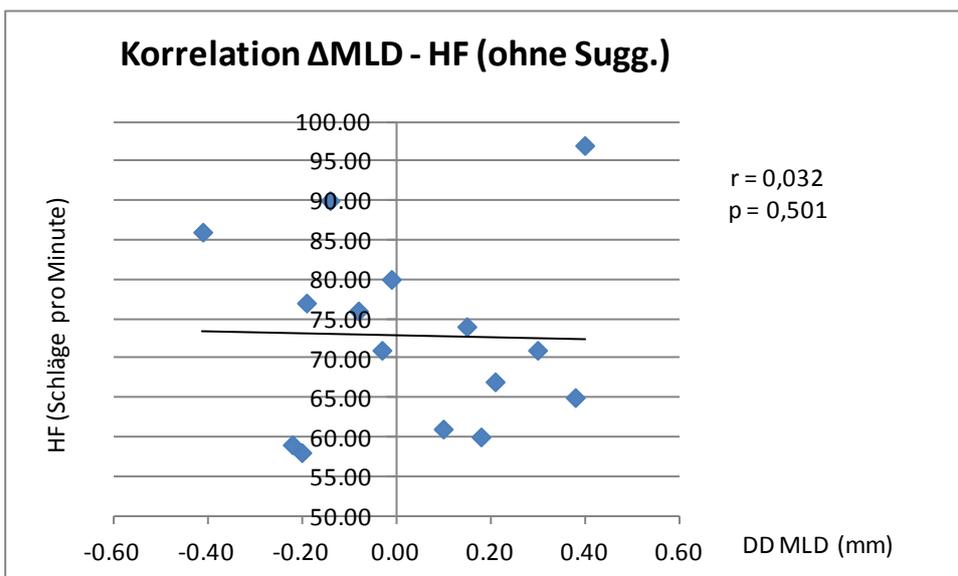
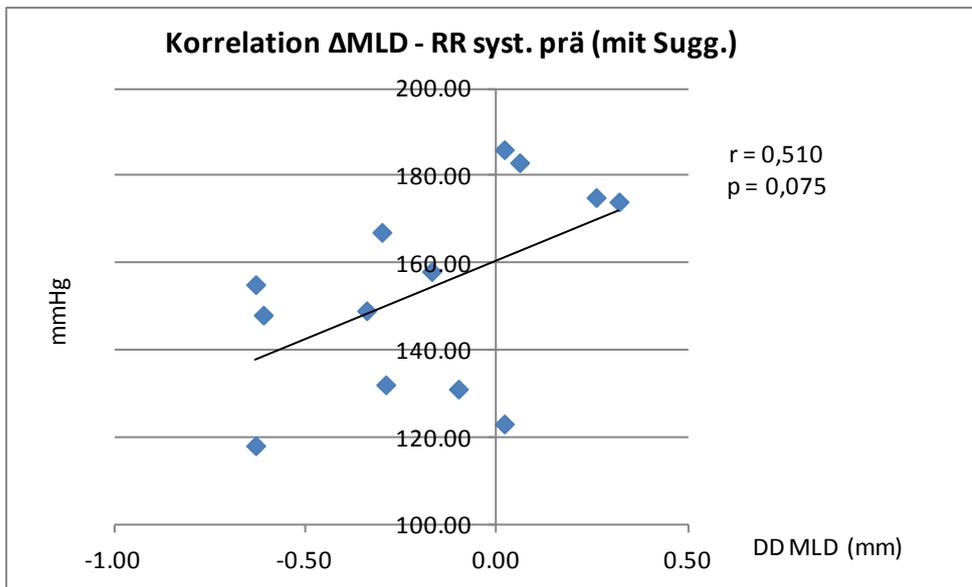
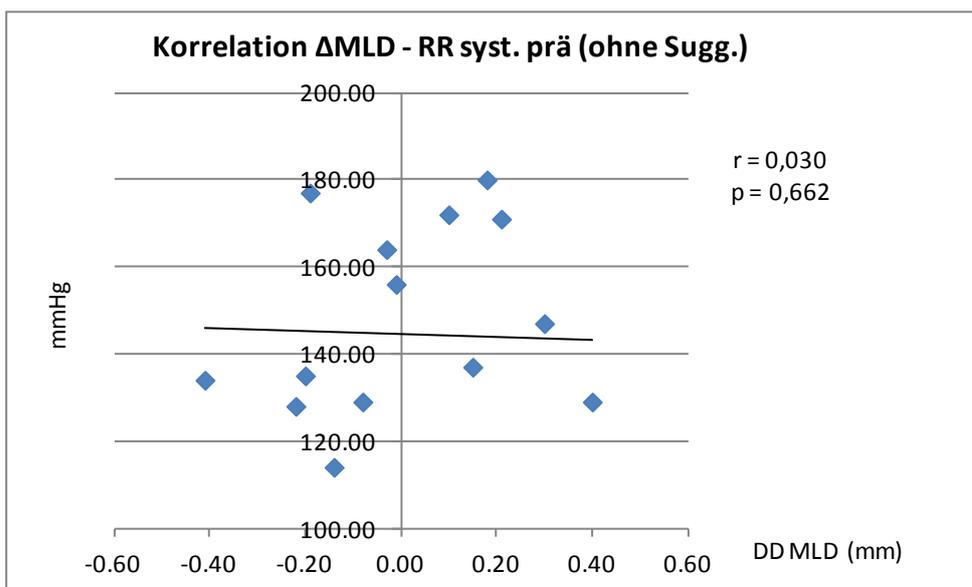


Abbildung 17: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit der HF in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

Zwischen dem systolischen Blutdruck vor Intervention und der Veränderung des MLD zeigte sich mit Suggestion eine mittelstarke positive Korrelation, die einen statistischen Trend zur Signifikanz aufwies. Eine größere Verengung des MLD zeigten somit Patienten mit einem niedrigeren systolischen Ausgangsblutdruck. Ohne Suggestion ergaben sich kein Zusammenhang und keine statistische Signifikanz (*Abbildung 18* und *Abbildung 19*).

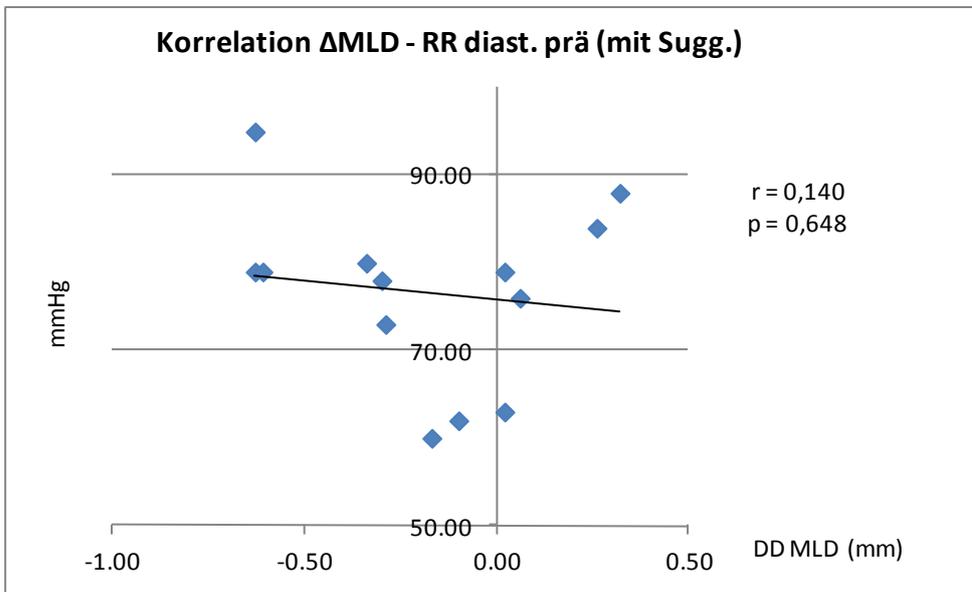


*Abbildung 18: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem RR systolisch (vor Intervention) in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*

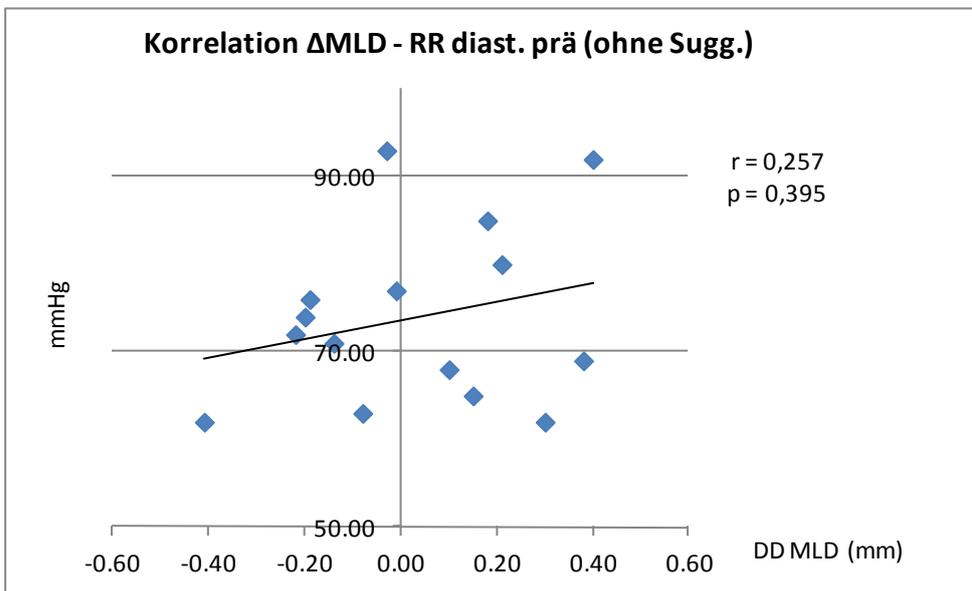


*Abbildung 19: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem RR systolisch (vor Intervention) in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*

Der diastolische Blutdruck stand in der Interventionsgruppe in keinem Zusammenhang mit der Veränderung des MLD. Ohne Suggestion ergab sich eine schwache, nicht signifikante Korrelation (*Abbildung 20* und *Abbildung 21*):



*Abbildung 20: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem RR diastolisch (vor Intervention) in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*



*Abbildung 21: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem RR diastolisch (vor Intervention) in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*

#### 4.3.2.2 Korrelation der Veränderung des Minimalen Lumendurchmessers mit psychometrischen Parametern

Bei der Korrelation des Brustschmerzes zum Zeitpunkt t0 mit der Veränderung des MLD zeigte sich in der Gruppe mit Suggestion kein Zusammenhang, in der Gruppe ohne Suggestion hingegen eine schwache Korrelation. Beide Ergebnisse wiesen keine statistische Signifikanz auf (*Abbildung 22* und *Abbildung 23*).

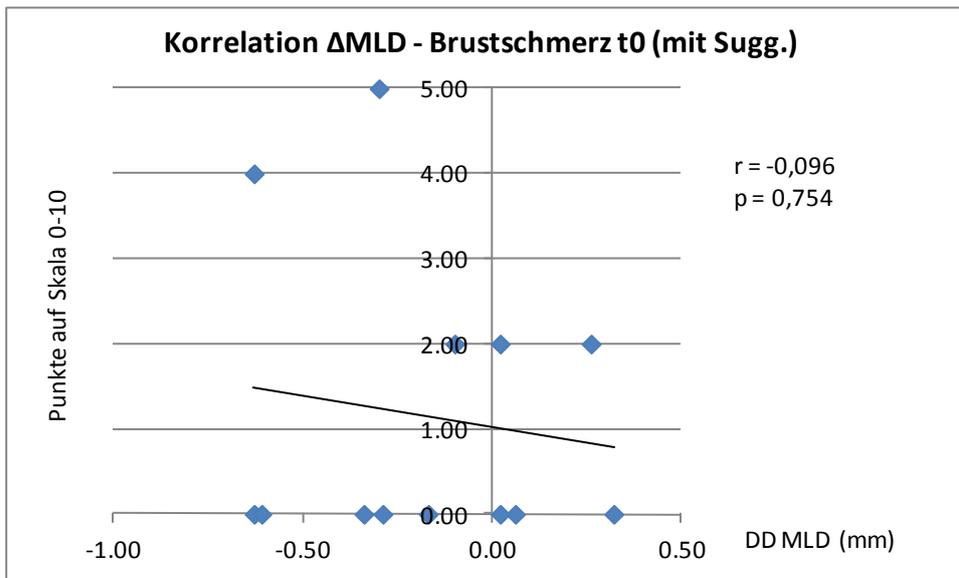


Abbildung 22: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem Brustschmerz in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)

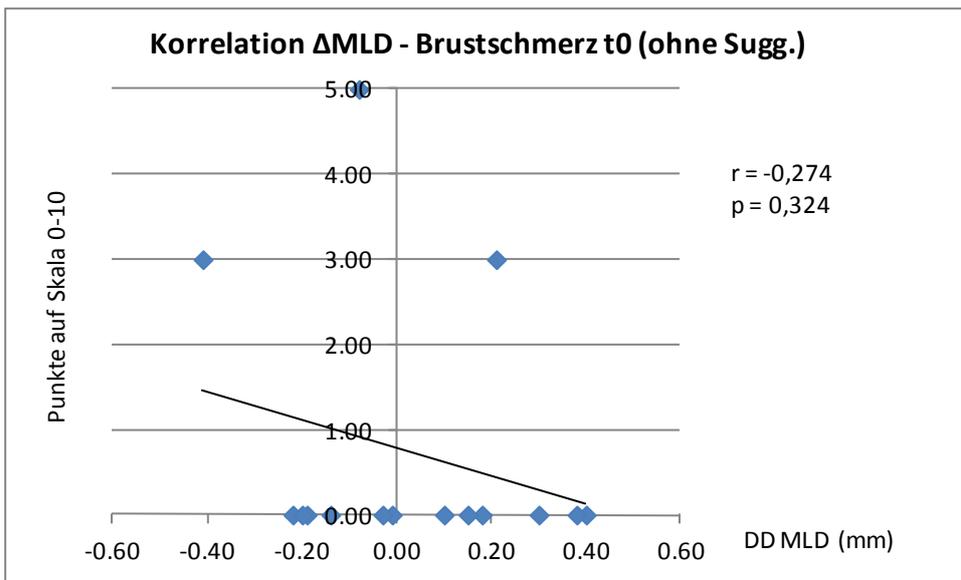
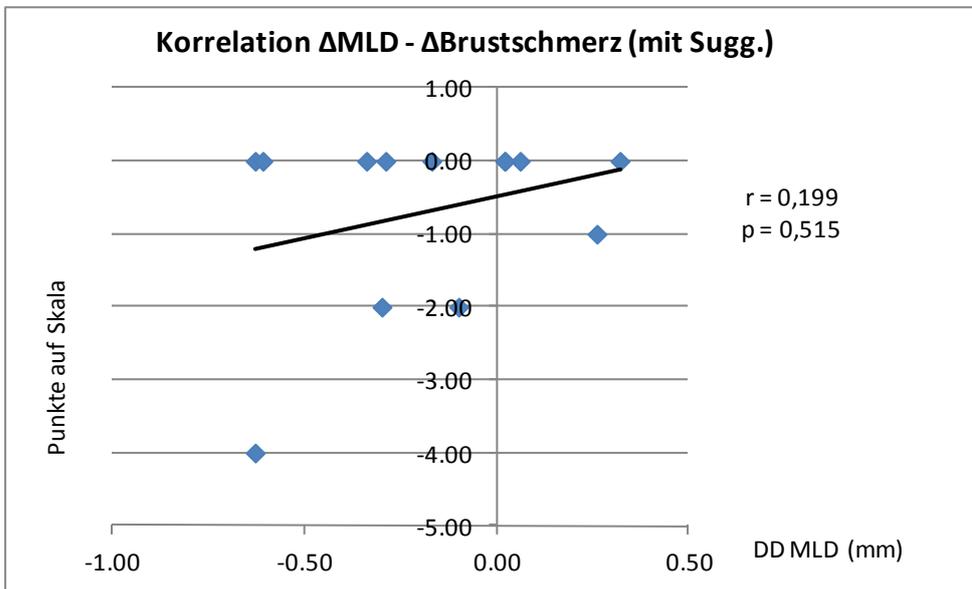
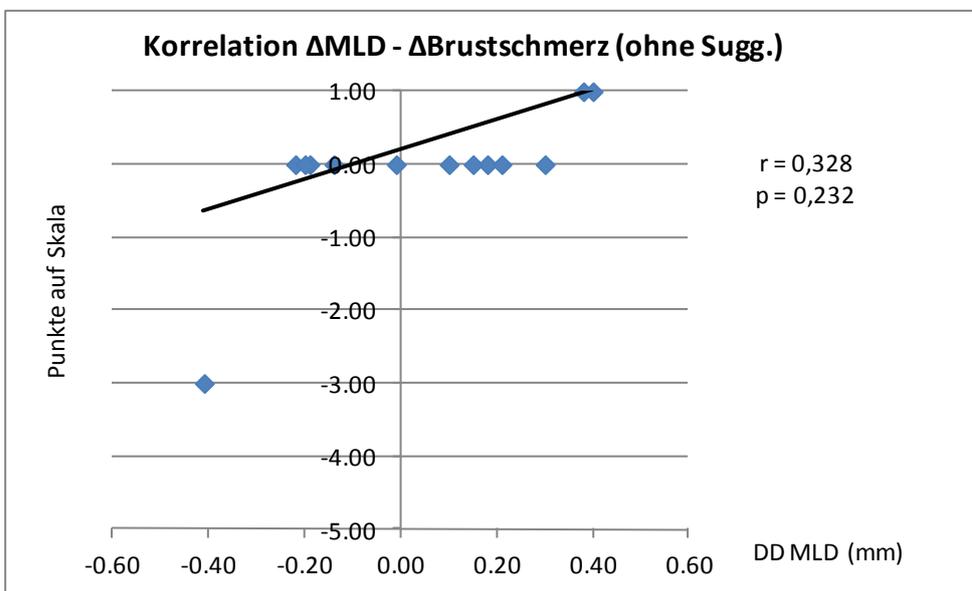


Abbildung 23: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem Brustschmerz in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)

Die Veränderung des MLD korrelierte in der Gruppe mit Suggestion nicht und in der Gruppe ohne Suggestion schwach mit der Veränderung des Brustschmerzes. Dies war statistisch nicht signifikant (*Abbildung 24* und *Abbildung 25*).



*Abbildung 24: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit  $\Delta$ Brustschmerz in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)*



*Abbildung 25: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit  $\Delta$ Brustschmerz in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)*

Die Veränderung des MLD korrelierte nicht mit der subjektiven psychischen Belastung der Patienten sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne Suggestion und war statistisch nicht signifikant (Abbildung 26 und Abbildung 27).

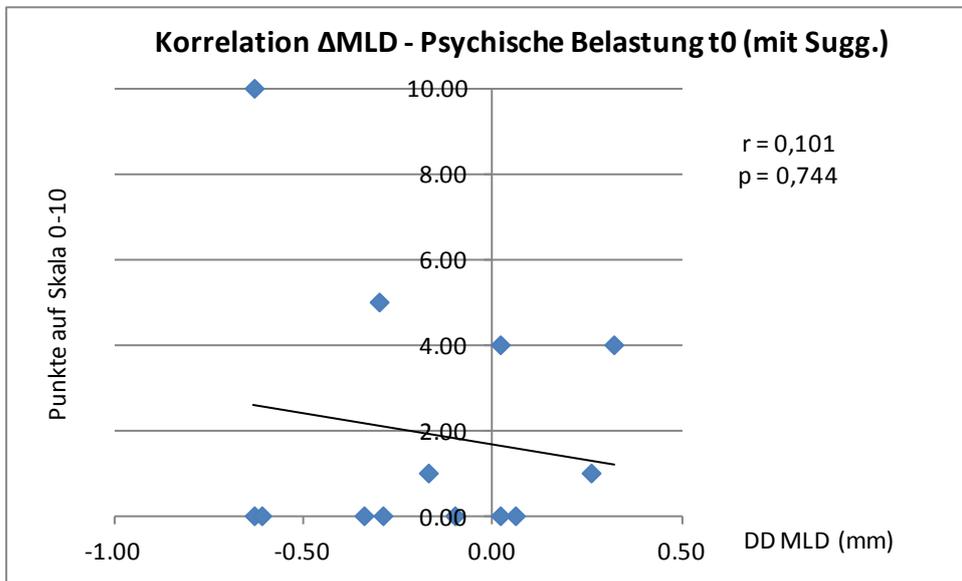


Abbildung 26: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit der psychischen Belastung in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)

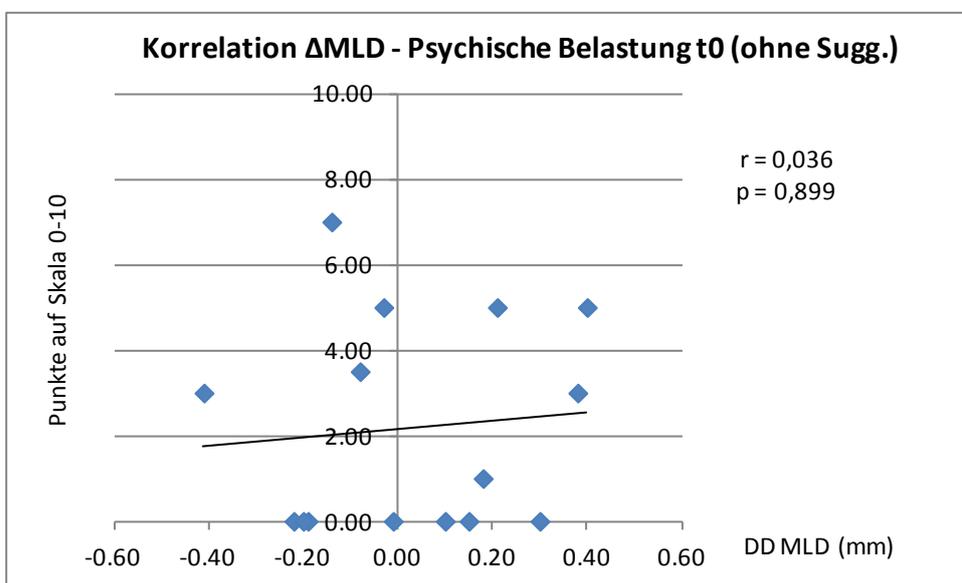
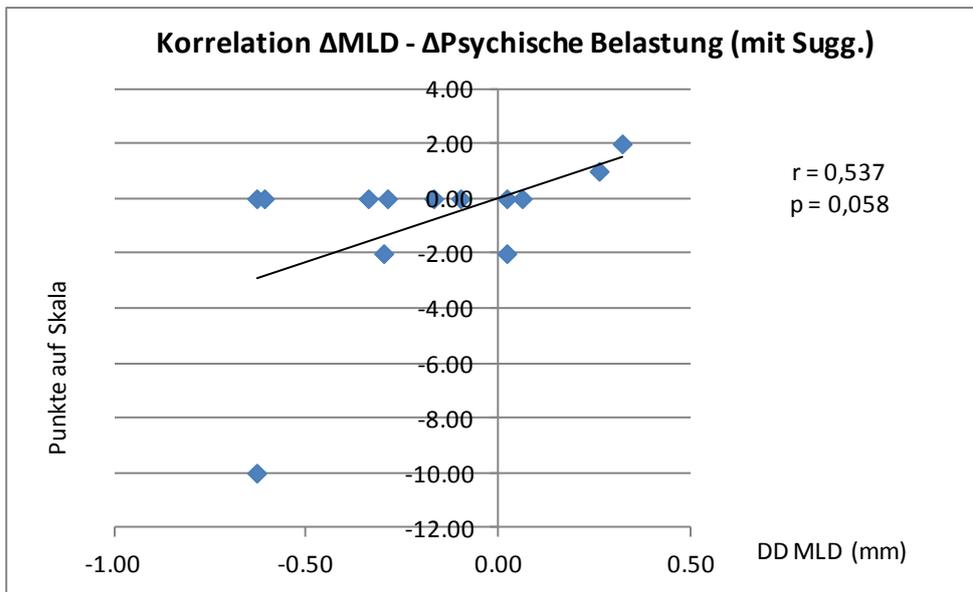
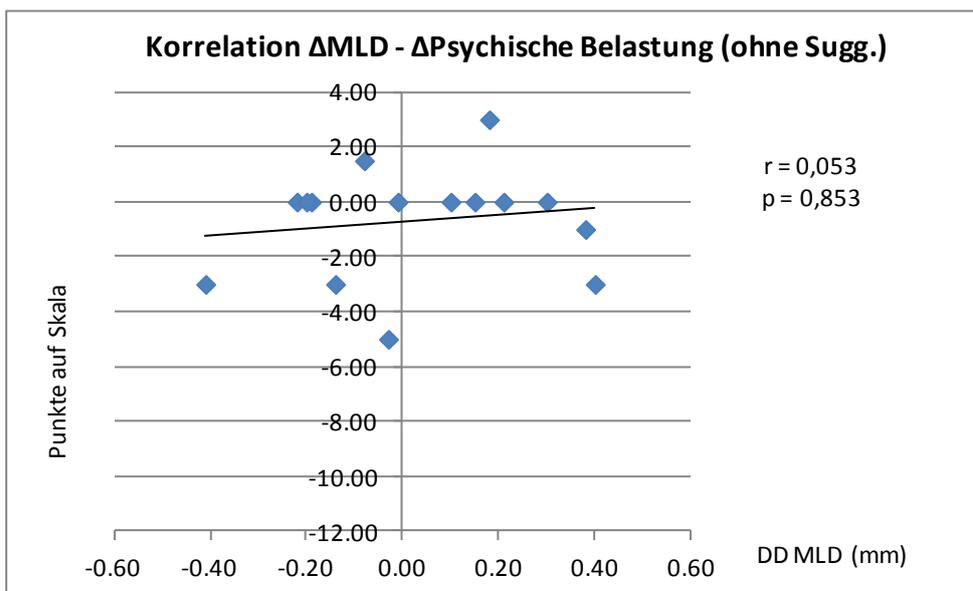


Abbildung 27: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit der psychischen Belastung in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)

Zwischen der Veränderung des MLD und der Veränderung der subjektiven psychischen Belastung ergab sich eine mittelstarke positive Korrelation in der Interventionsgruppe. Eine statistische Signifikanz wurde allerdings knapp nicht erreicht. In der Kontrollgruppe lagen keine Korrelation und keine statistische Signifikanz vor (*Abbildung 28* und *Abbildung 29*).

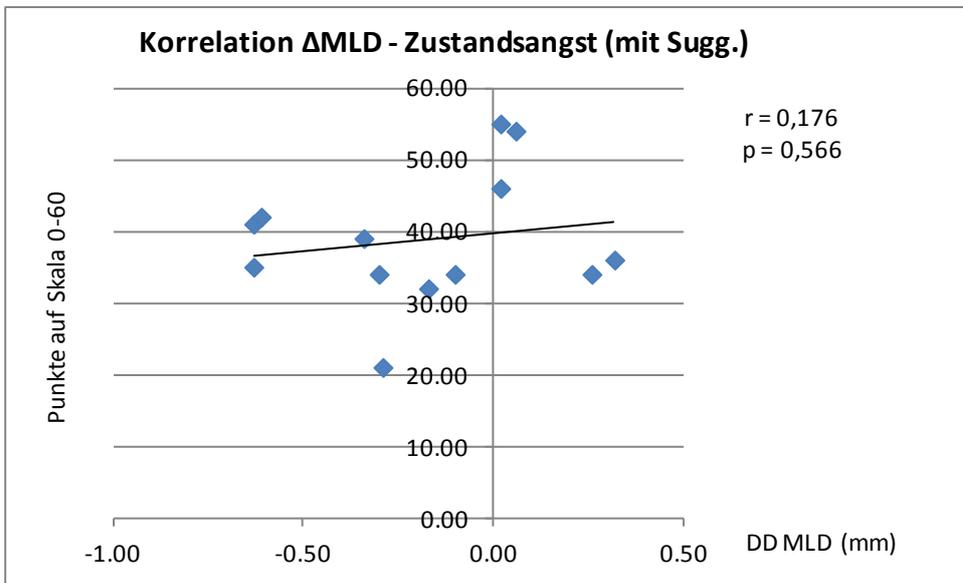


*Abbildung 28: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit  $\Delta$ Psychische Belastung in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)*

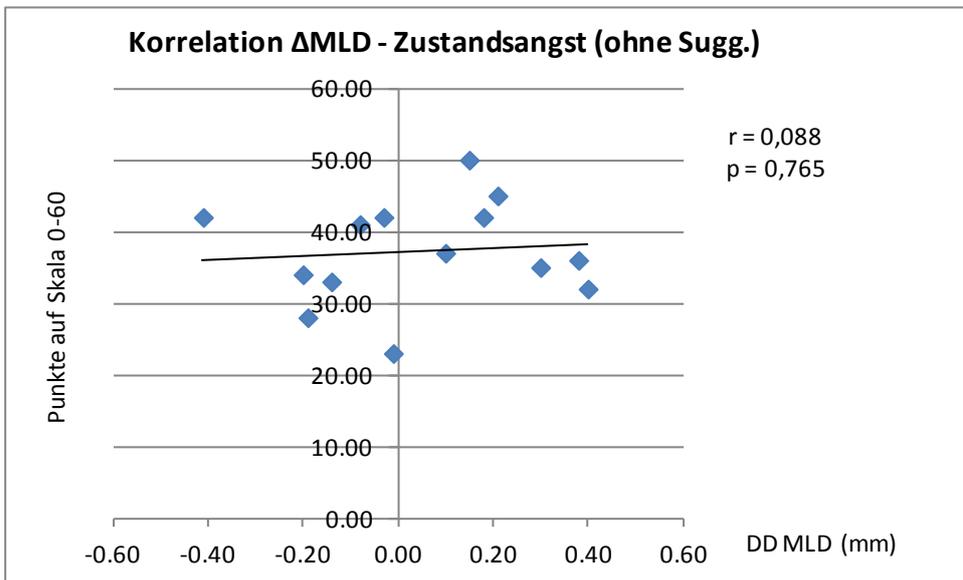


*Abbildung 29: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit  $\Delta$ Psychische Belastung in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman)*

Auch zwischen der Zustandsangst und der Veränderung des MLD konnte in beiden Gruppen keine Korrelation und keine statistische Signifikanz festgestellt werden (*Abbildung 30* und *Abbildung 31*).

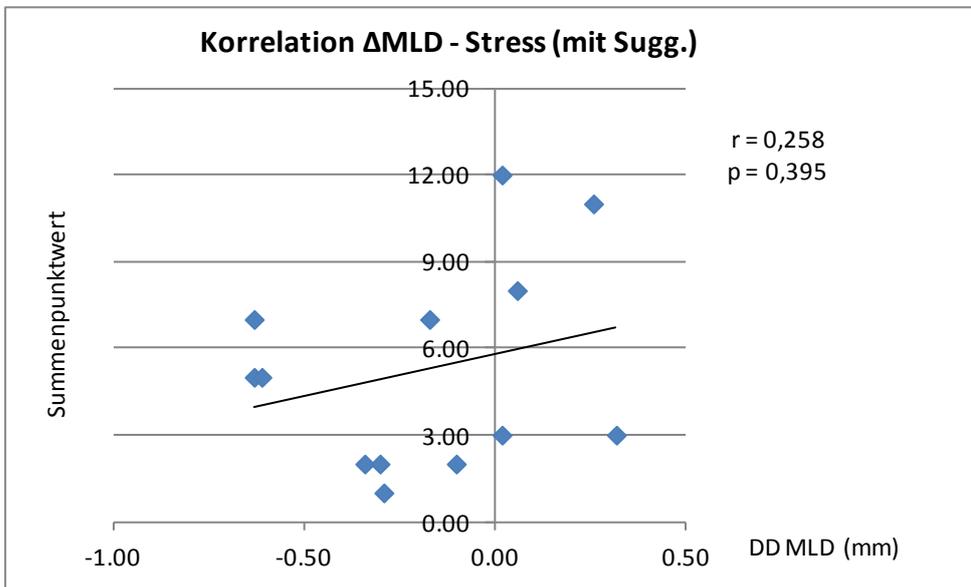


*Abbildung 30: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit der Zustandsangst in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*

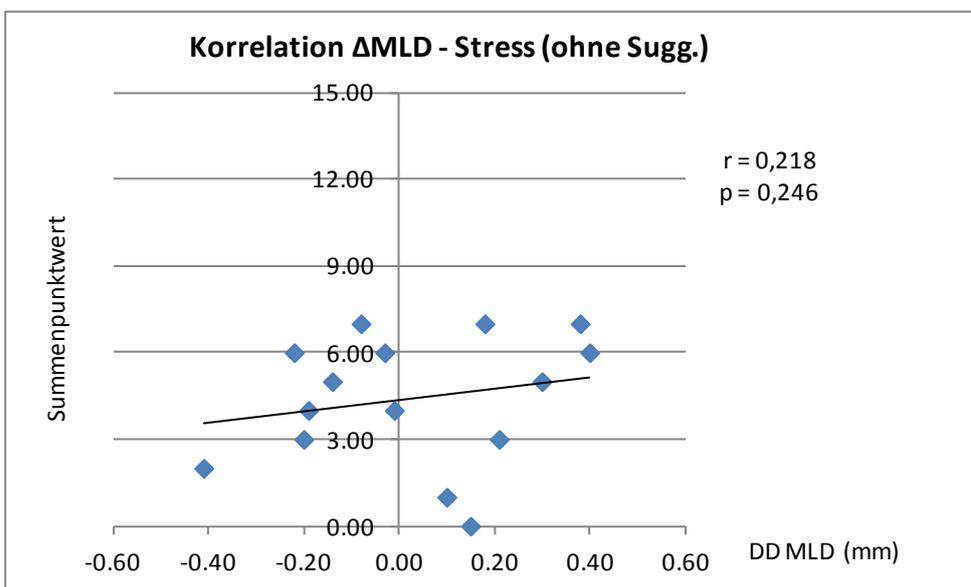


*Abbildung 31: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit der Zustandsangst in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*

Die Veränderung des MLD stand in der Interventionsgruppe in schwachem Zusammenhang mit dem Stress der Patienten. In der Gruppe ohne Suggestion war die Korrelation sehr schwach. Beide Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant (*Abbildung 32* und *Abbildung 33*).



*Abbildung 32: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem Stress in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*



*Abbildung 33: Korrelation von  $\Delta$ MLD mit dem Stress in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)*

Zusammenfassend lässt sich im Hinblick auf die explorativen Analysen feststellen, dass wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Änderungen des MLD in der Interventions- und Kontrollgruppe und möglichen kontinuierlichen Einflussvariablen fanden. Die Subgruppenanalyse nach LV-Funktion zeigte einen Trend zur Signifikanz. Zudem ergab sich eine tendenziell signifikante Korrelation zwischen der Veränderung des MLD in der Interventionsgruppe und dem Ausgangsblutdruck (je niedriger der Ausgangsblutdruck der Patienten war, desto stärker nahm der MLD ab) sowie der subjektiven psychischen Belastungsabnahme von t0 zu t1 (je stärker die Belastung der Teilnehmer abnahm, desto stärker war auch die Reduktion des MLD).

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die von uns in zwei Gruppen randomisierten Patienten waren hinsichtlich demographischer, kardiovaskulärer und persönlichkeitspezifischer Parameter vergleichbar. Die Intervention (Kochsalzinjektion in Verbindung mit Suggestion) führte dazu, dass der Koronardiameter, gemessen am MLD, entgegen der suggerierten Vasodilatation signifikant abnahm. Die Veränderungen der übrigen primären Endpunkte wie Stenosediameter und Referenzdurchmesser waren nicht signifikant, bei der Veränderung des Stenosediameters zeigte sich jedoch analog ein statistischer Trend. Gleichzeitig konnte eine signifikante Abnahme in dem subjektiv empfundenen Brustschmerz der Patienten vor und nach Applikation der Suggestion festgestellt werden. Die Änderungen der übrigen sekundären Endpunkte subjektive psychische Belastung, Blutdruck und Herzfrequenz zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die explorativen Subgruppenanalysen ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem MLD und verschiedenen möglichen Einflussfaktoren. Es zeigten sich statistische Trends abhängig von der LV-Funktion, dem systolischen Ausgangsblutdruck und der subjektiven psychischen Belastung. Alle anderen untersuchten Einflussfaktoren wiesen keine Zusammenhänge mit den Änderungen des MLD auf. Ebenso konnten wir keine persönlichkeitspezifischen Faktoren als Einflüsse auf die Placeboantwort eruieren.

### 5.2 Methodendiskussion

Diese Studie wurde randomisiert, unizentrisch und doppelblind durchgeführt. Das Experiment wurde, wie bereits beschrieben, parallel zu einer hier nicht dargestellten weiteren Erhebung durchgeführt, bei der als Studienmedikation niedrig dosiertes Nitroglycerin verwendet wurde. Die gemeinsame Durchführung der Studien ermöglichte die Doppelverblindung der Kardiologen und Patienten.

Nach Einweisung der Kardiologen und medizinisch technischen Assistent/innen durch die Studienleitung und einem Probedurchlauf verlief die Erhebung insgesamt protokollgerecht. Kochsalzinjektion und Suggestion wurden von dem katheterisierenden Kardiologen durchgeführt. Keiner der 30 Studienteilnehmer musste die Studie vorzeitig abbrechen. Aufgrund grober Protokollverstöße mussten zwei Patienten der Interventionsgruppe von der Auswertung ausgeschlossen werden: Bei einem Teilnehmer wurde der Katheter nach der Intervention entfernt und musste vor dem zweiten Scan wieder eingeführt werden; im anderen Fall wurde die Kochsalzinjektion bereits vor der Suggestion appliziert. Nach Möglichkeit führten zumeist dieselben Kardiologen die Suggestion durch, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit bei minimalen Störeffekten zu gewährleisten. Die Qualität der Suggestion zeigte sich unterschiedlich. In einer Folgestudie ist deshalb zu überlegen, ob die Suggestion von einem hypnotherapeutisch geschulten Studienmitarbeiter durchgeführt werden sollte, um die Homogenität der Suggestionswirkung zu gewährleisten. Eine andere Option wäre es, die behandelnden Kardiologen hypnotherapeutisch zu schulen.

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit 100% hoch. Zur besseren Beurteilbarkeit der persönlichkeitspezifischen Faktoren wäre es günstiger gewesen, den Fragebogen zur Erfassung von Zustandsangst und Ängstlichkeit (STAI (Laux, 1981)) bereits vor Beginn der Untersuchung auszufüllen. Da die Entscheidung zur Randomisierung aber erst im Laufe der Untersuchung fiel, war es organisatorisch nicht möglich, den Fragebogen an alle in Frage kommenden Patienten vorab zu verteilen. Die Beantwortung der Fragen nach der Untersuchung könnte zur Folge gehabt haben, dass der Ausgang der Untersuchung das Ausfüllen des Fragebogens beeinflusste. Denkbar wäre, dass sich einige Patienten nach der Untersuchung erleichtert gefühlt haben und dies die psychometrische Bewertung beeinflusste.

## 5.3 Interpretation

### 5.3.1 Autonome Koronarregulation

Wie bereits einleitend besprochen, wird die parasympathische Rolle der Koronarregulation kontrovers diskutiert. Eine Parasympathikusaktivierung führt am ehesten bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen zu Vasokonstriktion. In der hier dargestellten Erhebung schlossen wir arteriosklerotische Veränderungen an den Zielgefäßen aus, so dass parasympathische Mechanismen nicht für die messbaren Veränderungen verantwortlich sind.

Teil der sympathischen Regulation ist die durch Noradrenalin über  $\alpha$ -Rezeptoren vermittelte Vasokonstriktion, die die Vasodilatation einschränkt. In unserem Fall könnte eine adrenerge Vasokonstriktion auf die subjektive psychische Belastung durch die verbale Suggestion im Herzkatheterlabor zurückzuführen sein. Statt der Entspannung, die suggeriert werden sollte, könnte es also auch zu einer Stresssituation für die Patienten gekommen sein, da diese einen pharmakologischen Effekt erwarteten und die Realität der Herzkatheteruntersuchung als belastendes Ereignis wahrnehmen könnten. Eine Stresssituation hätte allerdings einen generalisierten Anstieg von Stressparametern des Körpers zur Folge gehabt. Stattdessen konnten wir keine Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz nach der Intervention verzeichnen, so dass nicht von einer noradrenergen Reaktion auszugehen ist. Die Bestimmung des sensitiven Stresshormons Cortisol, der Katecholaminausschüttung sowie die Messung der Herzfrequenzvariabilität hätte zur weiteren Klärung beigetragen, konnte aber aufgrund der Gegebenheiten nicht erhoben werden.

Die bei sympathischer Aktivierung insgesamt überwiegende Vasodilatation bei Stress (Dakak, et al., 1995) liefert eine mögliche Erklärung für die zunächst kontraintuitiv überraschende Koronarkonstriktion durch die verbale Suggestion. Überträgt man dies auf unser Experiment könnte somit bei erfolgreich durchgeführter Suggestion mit konsekutiver vegetativer Entspannung am ehesten mit Vasokonstriktion gerechnet werden. Die verbale Suggestion könnte zu einer Reduktion der subjektiven psychischen Belastung der Patienten geführt haben. Die

hierdurch bewirkte reduzierte Sympathikusaktivierung könnte aufgrund eines verminderten Sauerstoffbedarfs des Herzens zur Vasokonstriktion geführt haben. So könnte auch die Abnahme des Brustschmerzes in der Interventionsgruppe erklärt werden. Unklar bleibt, weshalb es nicht ebenfalls zu einer Abnahme von Herzfrequenz und systolischem sowie diastolischem Blutdruck kam, die in der Regel mit Reduktion der sympathischen Aktivität einhergehen.

In Anbetracht des vasokonstriktiven Effekts bei Gesunden durch Inhibition der vasodilatierenden,  $\beta$ -adrenergen Aktivität und da unser Patientenkollektiv nur Koronargesunde einschloss, lässt sich unser Ergebnis somit gut mit einer Herunterregulierung des Sympathikotonus, insbesondere der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren am Herzen erklären.

### 5.3.2 Psychologische Erklärungsansätze

Die parallel beobachtete Reduktion der in keinem Fall kardial bedingten Brustschmerzen in der Interventionsgruppe ist für die Interpretation der erhobenen Resultate wesentlich, da es sich um einen Effekt handelt, der nicht explizit in der Suggestion erwähnt wurde. Möglicherweise kam dieser zustande, da die Patienten über die analgetische Wirkung von gefäßerweiternden Medikamenten wie Nitroglycerin Bescheid wussten. Dieses Wissen könnte zum einen durch die Kenntnis des Medikaments durch vergangene Eigennutzung oder durch den Gebrauch von Nitroglycerin durch Bekannte entstanden sein. Die Schmerzabnahme als Reaktion auf das Placebo könnte im lerntheoretischen Sinn auf die positive Erwartung der Wirkung zurückzuführen sein (Ader, 2003; Benedetti, et al., 2005; Jütte, 2011; Olshansky, 2007). Auch Konditionierung könnte diesem Phänomen zugrunde liegen. Dabei ist davon auszugehen, dass die Patienten durch die wiederholte Applikation von Nitroglycerin nach Konditionierung auch ohne die Verabreichung des Verums eine Linderung erfuhren. Diese Möglichkeit spiegelt sich in unseren explorativen Subgruppenanalysen allerdings nicht wider (Siehe hierzu auch Tabelle 11, *Nitraterfahrung ja/nein*) und war nur bedingt zu erwarten, da die Applikationsart von Nitroglycerin normalerweise oral und nicht

intrakoronar ist. Im Unterschied zu Pollo und Kollegen führte die von uns festgestellte Schmerzreduktion nicht zu einer gleichzeitigen Abnahme der Herzfrequenz. Vergleichbar ist die, wie weiter oben beschrieben, bei uns eventuell auch aufgetretene Reduzierung der  $\beta$ -adrenergen Aktivierung, die zu einer Vasokonstriktion geführt haben könnte (Pollo, et al., 2003).

Eine andere Erklärung könnte sein, dass die Suggestion zu psychologischen Veränderungen geführt hat, die am ehesten zentral bedingt, eine sekundäre Schmerzlinderung der ätiologisch nicht kardialen Beschwerden hervorriefen. Die beruhigenden Worte des intervenierenden Kardiologen bewirkten möglicherweise eine Entspannung der Patienten, die wiederum zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung geführt haben könnte.

Eine weitere mögliche Erklärung wäre eine organspezifische Wirkung der Suggestion. So könnte die Suggestion zu einer nur auf das Herz begrenzten Sympathikusreduktion mit nachfolgender Vasokonstriktion der Koronarien geführt haben. Gemäß dem einleitend Gesagten ist eine solche organspezifische Wirkung der Suggestion in Betracht zu ziehen. Die Hypothese der Organspezifität könnte den ausbleibenden Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz bei ausschließlich koronarer Vasokonstriktion erklären. Die subjektiv empfundene Schmerzabnahme wäre dann als unabhängiger Begleiteffekt zu interpretieren, könnte aber auch eine Begleiterscheinung der  $\beta$ -adrenergen Desaktivierung des Herzens sein (Pollo et al., 2003).

Die Ergebnisse können weder durch eine generelle Entspannungsreaktion noch eine generelle Stressreaktion als Folge der Intervention vollständig erklärt werden. Am ehesten ist davon auszugehen, dass die Suggestion sehr spezifisch eine Herunterregulierung der  $\beta$ -Rezeptoren an den Koronarien auslöste, die zur Vasokonstriktion führte. Die Brustschmerzabnahme der Patienten lässt sich möglicherweise auf das Wissen der Patienten über den schmerzreduzierenden Effekt von Nitraten zurückführen oder kann Folge der reduzierten  $\beta$ -adrenergen Aktivierung des Herzens sein.

### 5.3.3 Explorative Analysen

Bei der Durchführung der explorativen Analysen stellten wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen möglichen Einflussfaktoren und Veränderungen des MLD mit und ohne Suggestion fest. Es ergaben sich statistische Trends für Gruppenunterschiede: Bei eingeschränkter LV-Funktion waren die Koronarien empfänglicher für Suggestion, d.h. die Veränderungen des MLD waren stärker. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion eine höhere psychische Sensibilität aufgrund der Pathologie des Herzens haben. Es wäre denkbar, dass sich dadurch die erhöhte Suggestibilität erklärt. Es handelt sich hierbei jedoch um statistische Trends, die wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht interpretieren können. In nachfolgenden Erhebungen sollte eine weitere Überprüfung dieser Zusammenhänge erfolgen. Auch könnte es sich um Zufallsbefunde handeln, die aus der großen Anzahl der untersuchten Parameter resultieren.

Die explorativen Korrelationsanalysen ergaben des Weiteren, dass zwischen der Veränderung des MLD und der Änderung der subjektiven psychischen Belastung eine mittelstarke Korrelation vorlag, die knapp die Signifikanz verfehlte: Die Abnahme der subjektiven psychischen Belastung ging mit der Abnahme des MLD einher, was die oben genannte These einer Reduktion der sympathischen Aktivität bestätigen könnte. Es handelt sich jedoch lediglich um statistische Trends. Deshalb sollte dieser Zusammenhang in zukünftigen Studien überprüft werden.

Auch zwischen dem systolischen Blutdruck vor Intervention und der Veränderung des MLD zeigte sich mit Suggestion eine mittelstarke Korrelation, die einen statistischen Trend zur Signifikanz aufwies: Eine größere Verengung des MLD zeigten somit Patienten der Interventionsgruppe mit einem niedrigeren systolischen Ausgangsblutdruck. Auch hier könnte die Hypothese einer reduzierten sympathischen Aktivierung als Mechanismus diskutiert werden. Ebenso könnte ein Artefakt für dieses Phänomen verantwortlich gemacht werden, das durch die große Anzahl der von uns untersuchten Parameter zustande kam.

Keinerlei Zusammenhang konnten wir zwischen der Suggestionwirkung und psychometrisch gemessenen psychischen Aspekten der Patienten wie Somatisierung, Depression, Panik, Angst und Stress herstellen. Auch demographische Variablen wie Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf den Haupteffekt der Untersuchung. Es gibt jedoch Hinweise aus der Literatur, dass bestimmte intrapsychische Eigenschaften, die von uns in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt wurden, einen Einfluss auf die Wirkung von Placebos haben. Geers und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass Menschen mit größerem Optimismus eher zu einer positiven Erwartung neigen als pessimistischere Menschen. Je stärker ausgeprägt der Optimismus, desto größer fiel auch die Antwort auf eine positive Placeboerwartung aus, und desto kleiner die Reaktion auf eine negative Placeboerwartung (Geers, et al., 2007). Auch Persönlichkeitsfaktoren, die mit dem Belohnungssystem assoziiert sind und auf Belohnung reagieren, zeigten sich für 25 bis 30 % der Unterschiede in der Placeboantwort verantwortlich. Des Weiteren scheinen Altruismus, Mitgefühl und Spiritualität einen Einfluss auf die Größe von Placeboeffekten zu haben (Meissner, Kohls, & Colloca, 2011). Ebenso spielt die innere Akzeptanz des Patienten gegenüber der Art der Therapie eine Rolle bei der Größe des Placeboeffektes (Hyland, Whalley, & Geraghty, 2007).

#### 5.4 Limitationen und Ausblick

Es handelt sich bei dieser Pilotstudie um eine Erhebung mit einer geringen Fallzahl, so dass keine ubiquitär geltenden Aussagen generiert werden können. In nachfolgenden Studien sollte eine höhere Fallzahl untersucht werden, um auf einer größeren statistischen Basis weiterführende Mechanismen und Zusammenhänge analysieren zu können.

Einschränkend war ferner die unzureichende Standardisierungsmöglichkeit der verbalen Suggestion. Die teils unterschiedliche Qualität der Suggestion führte in dieser Erhebung jedoch nicht zu einer statistisch signifikanten Beeinflussung der Ergebnisse. Zur besseren Vergleichbarkeit der Suggestionseffekte könnte in

weiterführenden Studien hypnotherapeutisch geschultes Personal eingesetzt werden. Damit könnte die interindividuelle Diversität als Störfaktor bei der Beurteilung der Suggestionenwirkung auf die Veränderung der Koronarien reduziert werden.

Wir richteten unsere Aufmerksamkeit auf sehr kurzfristige Effekte von maximal zwei Minuten Dauer. Sinnvoll zu beobachten wäre, ob die von uns erfassten Koronarveränderungen auch über längere Zeit bestehen, oder ob die Wirkung nach kurzer Zeit nachlässt. Ersteres wäre von Interesse für die klinische Nutzung solcher unspezifischer Therapieeffekte.

Zur objektiven Beurteilung einer körperlichen Stressreaktion wären neben Blutdruck und Herzfrequenz weitere Messungen sinnvoll gewesen. Zukünftig könnte man das Stressniveau vor und nach Intervention, beispielsweise in Form des sensitiven Stressparameters Cortisol, der Katecholaminausschüttung oder der Herzfrequenzvariabilität messen. Hieraus könnten sich weitere Ansatzpunkte zur Erklärung der Mechanismen der Koronarverengung ergeben.

Sinnvoll wären außerdem weitere Scans nach der Suggestion, um den Verlauf über ein längeres Zeitintervall zu erfassen. Dies würde jedoch die Strahlenbelastung des Patienten und den zeitlichen Aufwand der Untersuchung erheblich erhöhen. Stattdessen könnten alternativ die Ergebnisse von Magnetresonanztomographie oder PET des Herzens in weiterführenden Erhebungen einfließen.

Eine nachfolgende Studie könnte an Patienten mit arteriosklerotisch veränderten Koronarien durchgeführt werden, um ergänzend Effekte bei erkrankten Koronarsystemen zu untersuchen.

Das Paradigma der Scheinintervention könnte auf andere periphere Organsysteme übertragen werden. Hieraus könnte ein tieferes Verständnis für psychophysiologische Zusammenhänge gewonnen werden.

## 6. Zusammenfassung

Vorrangehende Studien konnten die gute Wirksamkeit von Placebos auf verschiedene Organsysteme, so auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nachweisen. Wir führten eine Studie durch, die erstmals die direkte Wirkung einer Placebointervention auf den Koronardiameter explorierte.

Die Studie wurde doppelblind und randomisiert-kontrolliert durchgeführt. Wir schlossen dreißig Herzenzym-negative Patienten ein, die einer medizinisch indizierten Herzkatheteruntersuchung zufolge keiner Intervention bedurften. Die Interventionsgruppe erhielt im Herzkatheterlabor eine intrakoronare Kochsalzlösung in Verbindung mit verbaler Suggestion zur Vasodilatation durch den katheterisierenden Kardiologen. In der Kontrollgruppe wurde keine Suggestion durchgeführt und die Kochsalzlösung wurde injiziert ohne den Patienten darüber zu informieren. Die Veränderungen der Koronarparameter wurden vor und 60 Sekunden nach der Intervention mittels Quantitativer Koronarangiographie gemessen. Die Parameter Minimaler Lumendurchmesser (MLD), Stenosediameter (SD) und Referenzdurchmesser (RD) stellten die kombinierten primären Endpunkte dar. Als sekundäre Endpunkte definierten wir die Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck sowie die Parameter Brustschmerz und subjektive psychische Belastung.

Es konnten per Protokoll die Daten von 28 Teilnehmern ausgewertet werden. In der Interventionsgruppe zeigte sich entgegen der Suggestion eine signifikante Abnahme des Koronardiameters gemessen am MLD. Die Veränderung des SD und RD waren nicht signifikant, es konnte aber ein statistischer Trend bei der Veränderung des SD festgestellt werden. Gleichzeitig nahm der subjektiv empfundene Brustschmerz der Patienten signifikant ab. Die übrigen sekundären Endpunkte Herzfrequenz, Blutdruck und subjektive psychische Belastung zeigten keine signifikanten Änderungen.

Die explorativen Subgruppenanalysen ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Es zeigten sich statistische Trends abhängig von der LV-Funktion, dem systolischen Ausgangsblutdruck und der subjektiven psychischen

Belastung. Zusammenhänge zwischen persönlichkeitspezifischen und demographischen Faktoren konnten nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse weisen erstmals auf einen direkten Einfluss einer Placebointervention auf den Diameter von Koronarien hin. Entgegen der vasodilatierenden Suggestion kam es zur Vasokonstriktion. Es könnte sich um eine Stressreaktion auf die verbale Suggestion gehandelt haben, die aber aufgrund der fehlenden Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz unwahrscheinlich ist. Die Reduktion der Brustschmerzen spräche auch eher für eine Entspannungsreaktion der Patienten. Diese könnte an vorangegangenen Erfahrungen mit Nitraten oder an einer Induktion psychologischer Veränderungen mit zentral analgetischer Komponente durch die Suggestion liegen. Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis wäre eine spezifische Herunterregulierung der kardialen  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren durch die Suggestion, woraus die koronare Vasokonstriktion resultierte. Auch gibt die ausbleibende Veränderung systemischer Parameter Hinweise auf die Organspezifität der Placeboreaktion.

## 7. Literaturverzeichnis

- Ader, R. (2003). Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain Behav Immun, 17 Suppl 1*, S51-57.
- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci, 19(1)*, 484-494.
- Amsterdam, E. A., Wolfson, S., & Gorlin, R. (1969). New aspects of the placebo response in angina pectoris. *Am J Cardiol, 24(3)*, 305-306.
- Archer, T. P., & Leier, C. V. (1992). Placebo treatment in congestive heart failure. *Cardiology, 81(2-3)*, 125-133.
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med, 66(6)*, 802-813.
- Beecher, H. (1955). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association, 159*, 1602-1606.
- Bekke-Hansen, S., Trockel, M., Burg, M. M., & Taylor, C. B. (2011). Depressive symptom dimensions and cardiac prognosis following myocardial infarction: results from the ENRICHD clinical trial. *Psychol Med, 1-10*.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., & Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci, 11(2)*, 625-631.
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci, 25(45)*, 10390-10402.
- Berkman, L. F., Blumenthal, J., Burg, M., Carney, R. M., Catellier, D., Cowan, M. J., Czajkowski, S. M., DeBusk, R., Hosking, J., Jaffe, A., Kaufmann, P. G., Mitchell, P., Norman, J., Powell, L. H., Raczynski, J. M., Schneiderman, N. (2003). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA, 289(23)*, 3106-3116.
- Bienenfeld, L., Frishman, W., & Glasser, S. P. (1996). The placebo effect in cardiovascular disease. *Am Heart J, 132(6)*, 1207-1221.

- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Catellier, D., Freedland, K. E., Berkman, L. F., Watkins, L. L., Czajkowski, S. M., Hayano, J., Jaffe, A. S. (2003). Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 92(11), 1277-1281.
- Carney, R. M., Rich, M. W., Freedland, K. E., Saini, J., teVelde, A., Simeone, C., Clark, K. (1988). Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*, 50(6), 627-633.
- Choi, K., Musial, F., Langhorst, J., Enck, P. (2010). Ein methodenkritischer Überblick zu Placeboeffekten unter besonderer Berücksichtigung von gastrointestinalen Erkrankungen. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 19(3-4), 128-136.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*, 6(7), 545-552.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, 124(1-2), 126-133.
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 3(11), 679-684.
- Connolly, S. J., Sheldon, R., Thorpe, K. E., Roberts, R. S., Ellenbogen, K. A., Wilkoff, B. L., Morillo, C., Gent, M. (2003). Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*, 289(17), 2224-2229.
- Cremonini, F., Ziogas, D. C., Chang, H. Y., Kokkotou, E., Kelley, J. M., Conboy, L., Kaptchuk, T. J., Lembo, A. J. (2010). Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(1), 29-42.
- Dakak, N., Quyyumi, A. A., Eisenhofer, G., Goldstein, D. S., & Cannon, R. O., 3rd. (1995). Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 76(3), 125-130.
- de Craen, A. J., Moerman, D. E., Heisterkamp, S. H., Tytgat, G. N., Tijssen, J. G., & Kleijnen, J. (1999). Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol*, 48(6), 853-860.

- de Craen, A. J., Tijssen, J. G., de Gans, J., & Kleijnen, J. (2000). Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol*, *247*(3), 183-188.
- de Jonge, P., Honig, A., van Melle, J. P., Schene, A. H., Kuyper, A. M., Tulner, D., Schins, A., Ormel, J. (2007). Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events. *Am J Psychiatry*, *164*(9), 1371-1378.
- de la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, *293*(5532), 1164-1166.
- de la Fuente-Fernandez, R., Schulzer, M., & Stoessl, A. J. (2002). The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol*, *1*(2), 85-91.
- Dimond, E. G., Kittle, C. F., & Crockett, J. E. (1960). Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol*, *5*, 483-486.
- Duncker, D. J., & Bache, R. J. (2008). Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*, *88*(3), 1009-1086.
- Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, *59*(2), 195-206.
- Enck, P., Zipfel, S., Klosterhafen, S. (2009). Der Placeboeffekt in der Medizin. *Bundesgesundheitsblatt*, *52*, 635-642.
- Feigl, E. O. (1987). The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation*, *76*(4), 737-745.
- Feigl, E. O. (1998). Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res*, *35*(2), 85-92.
- Geers, A. L., Kosbab, K., Helfer, S. G., Weiland, P. E., & Wellman, J. A. (2007). Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. *J Psychosom Res*, *62*(5), 563-570.
- Glasser, S. P., Clark, P. I., Lipicky, R. J., Hubbard, J. M., & Yusuf, S. (1991). Exposing patients with chronic, stable, exertional angina to placebo periods in drug trials. *JAMA*, *265*(12), 1550-1554.
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Jr., Krishnan, K. R., van Zyl, L. T., Swenson, J. R., Finkel, M. S., Landau, C., Shapiro, P. A., Pepine, C. J., Mardekian, J., Harrison, W. M., Barton, D., McIvor,

- M. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, *288*(6), 701-709.
- Golabchi, A., & Sarrafzadegan, N. (2011). Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome: A review article. *J Res Med Sci*, *16*(3), 340-345.
- Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W., Loewe, B. (2004). Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica*, *50*(4), 171-181.
- Herrmann-Lingen, C. (2011). Psychosomatic aspects of chronic heart failure. Nothing but depression? *Herz*, *36*(2), 135-140.
- Herrmann-Lingen, C., von Troschke, J., & Gaebel, W. (2004). Psycho-Social-Medicine - More than just another journal. *Psychosoc Med*, *1*, Doc01.
- Holm, N. R., Hojdahl, H., Lassen, J. F., Thuesen, L., & Maeng, M. (2011). Quantitative coronary analysis in the Nordic Bifurcation studies. *Int J Cardiovasc Imaging*, *27*(2), 175-180.
- Honig, A., Kuyper, A. M., Schene, A. H., van Melle, J. P., de Jonge, P., Tulner, D. M., Schins, A., Crijns, H. J., Kuijpers, P. M., Vossen, H., Lousberg, R., Ormel, J. (2007). Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med*, *69*(7), 606-613.
- Hrobjartsson, A., & Gotzsche, P. C. (2004). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD003974.
- Hrobjartsson, A., & Gotzsche, P. C. (2006). Unsubstantiated claims of large effects of placebo on pain: serious errors in meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies. *J Clin Epidemiol*, *59*(4), 336-338; discussion 339-341.
- Hrobjartsson, A., & Gotzsche, P. C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD003974.
- Jütte, R., Hoppe, J.-D., Scriba, P. (Ed.). (2011). *Placebo in der Medizin* (1 ed.). Stuttgart: Deutscher Ärzteverlag.
- Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P., Kowalczykowski, M., Miller, F. G., Kirsch, I., Lembo, A. J. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, *5*(12), e15591.
- Kaptchuk, T. J., Goldman, P., Stone, D. A., & Stason, W. B. (2000). Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*, *53*(8), 786-792.

- Kaptchuk, T. J., Stason, W. B., Davis, R. B., Legedza, A. R., Schnyer, R. N., Kerr, C. E., Stone, D. A., Nam, B. H., Kirsch, I., Goldman, R. H. (2006). Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*, *332*(7538), 391-397.
- Kemeny, M. E., Rosenwasser, L. J., Panettieri, R. A., Rose, R. M., Berg-Smith, S. M., & Kline, J. N. (2007). Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol*, *119*(6), 1375-1381.
- Kendall, P. C., Finch, A. J., Jr., Auerbach, S. M., Hooke, J. F., & Mikulka, P. J. (1976). The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol*, *44*(3), 406-412.
- Khan, A., Warner, H. A., & Brown, W. A. (2000). Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(4), 311-317.
- Kirsch, I. (2004). Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychol Bull*, *130*(2), 341-343; discussion 344-345.
- Kirsch, I. (2009). Antidepressants and the placebo response. *Epidemiol Psychiatr Soc*, *18*(4), 318-322.
- Kirsch, I., & Sapirstein, G. (1998). Listening to Prozac but Hearing Placebo: A Meta-Analysis of Antidepressant Medication. *Prevention and Treatment*, *1*(0002a).
- Klinke, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S. (Ed.). (2005). *Physiologie* (5 ed.). Stuttgart: Thieme.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, *16*(9), 606-613.
- Kufner, S., Massberg, S., Dommasch, M., Byrne, R. A., Tiroch, K., Ranftl, S., Fusaro, M., Schömig, A., Kastrati, A., Mehilli, J. (2011). Angiographic outcomes with biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, *78*(2), 161-166.
- Ladwig, K. H., Emeny, R. T., Hafner, S., & Lacruz, M. E. (2011). [Depression. An underestimated risk for the development and progression of coronary heart disease]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *54*(1), 59-65.

- Ladwig, K. H., Marten-Mittag, B., & Baumert, J. (2005). [Psychosocial factors as risk for coronary heart disease--status with special reference to the KORA platform]. *Gesundheitswesen*, *67 Suppl 1*, S86-93.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C. D. (Ed.). (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X1 und Fragebogen STAI-G Form X2)*. Weinheim: Betz.
- Lesperance, F., & Frasere-Smith, N. (2007). Depression and heart disease. *Cleve Clin J Med*, *74 Suppl 1*, S63-66.
- Lesperance, F., Frasere-Smith, N., Koszycki, D., Laliberte, M. A., van Zyl, L. T., Baker, B., Swenson, J. R., Ghatavi, K., Abramson, B. L., Dorian, P., Guertin, M. C. (2007). Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*, *297(4)*, 367-379.
- Lett, H. S., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C., Newman, M. F. (2004). Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*, *66(3)*, 305-315.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, *2(8091)*, 654-657.
- Linde, C., Gadler, F., Kappenberger, L., & Ryden, L. (1999). Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, *83(6)*, 903-907.
- Linden, W., Phillips, M. J., & Leclerc, J. (2007). Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J*, *28(24)*, 2972-2984.
- Lowe, B., Grafe, K., Zipfel, S., Spitzer, R. L., Herrmann-Lingen, C., Witte, S., Herzog, W. (2003). Detecting panic disorder in medical and psychosomatic outpatients: comparative validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Patient Health Questionnaire, a screening question, and physicians' diagnosis. *J Psychosom Res*, *55(6)*, 515-519.
- Lowe, B., Grafe, K., Zipfel, S., Witte, S., Loerch, B., & Herzog, W. (2004). Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychother Psychosom*, *73(6)*, 386-390.

- Meissner, K. (2009). Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res*, 66(5), 391-398.
- Meissner, K., Distel, H., & Mitzdorf, U. (2007). Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials. *BMC Med*, 5, 3.
- Meissner, K., Kohls, N., & Colloca, L. (2011). Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366(1572), 1783-1789.
- Meissner, K., & Ziep, D. (2011). Organ-specificity of placebo effects on blood pressure. *Auton Neurosci*, 164(1-2), 62-66.
- Miller, F. G., & Colloca, L. (2009). The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth*, 9(12), 39-47.
- N.N. (1995-2008). Gesundheit, Ausgaben. <http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,Warrenkorb.csp> Retrieved 21/03/2011
- N.N. (2004). Deklaration von Helsinki. <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/deklhelsinki2008.pdf>
- N.N. (2010a). Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2009. [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/thematisch/232\\_GT,templateId=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/thematisch/232_GT,templateId=renderPrint.psml) Retrieved 21/03/2011
- N.N. (2010b). Pressemitteilung Nr. 371 vom 18.10.2010. [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/10/PD10\\_371\\_232,templateId=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/10/PD10_371_232,templateId=renderPrint.psml) Retrieved 21/03/2011
- N.N. (2011a). Placebo. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Placebo> Retrieved 24/03/2011
- N.N. (2011b). Pressekonferenz zur Veröffentlichung der Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer "Placebo in der Medizin" am 02.03.2011. [http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/PK\\_Placebo\\_Statement\\_Fuchs1.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/PK_Placebo_Statement_Fuchs1.pdf) Retrieved 24/03/2011
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events

- among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 27(23), 2763-2774.
- Olshansky, B. (2007). Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol*, 49(4), 415-421.
- Orth-Gomer, K. (2007). Psychosocial and behavioral aspects of cardiovascular disease prevention in men and women. *Curr Opin Psychiatry*, 20(2), 147-151.
- Orth-Gomer, K., Schneiderman, N., Wang, H. X., Walldin, C., Blom, M., & Jernberg, T. (2009). Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(1), 25-32.
- Packer, M. (1990). The placebo effect in heart failure. *Am Heart J*, 120(6 Pt 2), 1579-1582.
- 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(11), 1383-1386.
- Pollo, A., Vighetti, S., Rainero, I., & Benedetti, F. (2003). Placebo analgesia and the heart. *Pain*, 102(1-2), 125-133.
- Proietti, R., Mapelli, D., Volpe, B., Bartoletti, S., Sagone, A., Dal Bianco, L., Daliento, L. (2011). Mental stress and ischemic heart disease: evolving awareness of a complex association. *Future Cardiol*, 7(3), 425-437.
- Quitkin, F. M., Rabkin, J. G., Gerald, J., Davis, J. M., & Klein, D. F. (2000). Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 157(3), 327-337.
- Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A. J., & Hofmann, S. G. (2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord*, 118(1-3), 1-8.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., Davidson, K. W., Saab, P. G., & Kubzansky, L. (2005). The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 45(5), 637-651.
- Samuels, M. A. (2007). The brain-heart connection. *Circulation*, 116(1), 77-84.

- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, *55*(2), 325-336.
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(2), 220-231.
- Singh, R. B., Kartik, C., Otsuka, K., Pella, D., & Pella, J. (2002). Brain-heart connection and the risk of heart attack. *Biomed Pharmacother*, *56 Suppl 2*, 257s-265s.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*, *282*(18), 1737-1744.
- van Melle, J. P., de Jonge, P., Honig, A., Schene, A. H., Kuyper, A. M., Crijns, H. J., Schins, A., Tulner, D., van den Berg, M. P., Ormel, J. (2007). Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*, *190*, 460-466.
- van Melle, J. P., de Jonge, P., Kuyper, A. M., Honig, A., Schene, A. H., Crijns, H. J., van den Berg, M. P., van Veldhuisen, D. J., Ormel, J. (2006). Prediction of depressive disorder following myocardial infarction data from the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Int J Cardiol*, *109*(1), 88-94.
- van Melle, J. P., de Jonge, P., Ormel, J., Crijns, H. J., van Veldhuisen, D. J., Honig, A., Schene, A. H., van den Berg, M. P. (2005). Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J*, *26*(24), 2650-2656.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, *105*(1-2), 17-25.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Ma, Y., Fowler, J. S., Zhu, W., Maynard, L., Telang, F., Vaska, P., Ding, Y. S., Wong, C., Swanson, J. M. (2003). Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*, *23*(36), 11461-11468.

- Vrints, C. J., Bult, H., Bosmans, J., Herman, A. G., & Snoeck, J. P. (1992). Paradoxical vasoconstriction as result of acetylcholine and serotonin in diseased human coronary arteries. *Eur Heart J*, *13*(6), 824-831.
- Wagner, B. (2005). Der Wirkstoff Erwartung. *Psychologie heute*, Juni 60-63.
- Wechsler, M. E., Kelley, J. M., Boyd, I. O., Dutile, S., Marigowda, G., Kirsch, I., Israel, E., Kaptchuk, T. J. (2011). Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med*, *365*(2), 119-126.
- Whooley, M. A. (2006). Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA*, *295*(24), 2874-2881.
- Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A., Baughman, K. L., Schulman, S. P., Gerstenblith, G., Wu, K. C., Rade, J. J., Bivalacqua, T. J., Champion, H. C. (2005). Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*, *352*(6), 539-548.
- Wolpe, J. (1958). Psychotherapy by reciprocal inhibition. *Stanford University Press*.
- Yasue, H., Matsuyama, K., Okumura, K., Morikami, Y., & Ogawa, H. (1990). Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation*, *81*(2), 482-490.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, *364*(9438), 937-952.
- Zeiger, A. M., Drexler, H., Wollschlager, H., & Just, H. (1991). Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*, *83*(2), 391-401.
- Zubieta, J. K., & Stohler, C. S. (2009). Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci*, *1156*, 198-210.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	<i>MLD zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	41
Abbildung 2:	<i>MLD Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardfehler)</i> .....	41
Abbildung 3:	<i>RD zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	42
Abbildung 4:	<i>RD Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardfehler)</i> .....	42
Abbildung 5:	<i>Stenose zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	43
Abbildung 6:	<i>Stenose Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardfehler)</i> .....	43
Abbildung 7:	<i>Blutdruck systolisch zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	44
Abbildung 8:	<i>Blutdruck diastolisch zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	45
Abbildung 9:	<i>Herzfrequenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	45
Abbildung 10:	<i>Brustschmerz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	46
Abbildung 11:	<i>Brustschmerz Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardfehler)</i> .....	47
Abbildung 12:	<i>Psychische Belastung zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</i> .....	47
Abbildung 13:	<i>Psychische Belastung Differenz zu den Zeitpunkten t0 und t1 (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardfehler)</i> .....	48
Abbildung 14:	<i>Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem Alter in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)</i> .....	51
Abbildung 15:	<i>Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem Alter in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)</i> .....	52
Abbildung 16:	<i>Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit der HF in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson)</i> .....	53

<i>Abbildung 17: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit der HF in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 18: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem RR systolisch (vor Intervention) in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 19: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem RR systolisch (vor Intervention) in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 20: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem RR diastolisch (vor Intervention) in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 21: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem RR diastolisch (vor Intervention) in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 22: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem Brustschmerz in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 23: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem Brustschmerz in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 24: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit <math>\Delta</math>Brustschmerz in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 25: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit <math>\Delta</math>Brustschmerz in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 26: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit der psychischen Belastung in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 27: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit der psychischen Belastung in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 28: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit <math>\Delta</math>Psychische Belastung in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 29: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit <math>\Delta</math>Psychische Belastung in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Spearman) .....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 30: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit der Zustandsangst in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 31: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit der Zustandsangst in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 32: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem Stress in der Gruppe mit Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 33: Korrelation von <math>\Delta</math>MLD mit dem Stress in der Gruppe ohne Suggestion (Korrelationskoeffizient nach Pearson) .....</i>	<i>62</i>

## 9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>Demographische Daten im Vergleich.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Fragebögen STAI und PHQ.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF).....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Gefäßauswahl und Gefäßlänge .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Primäre Endpunkte zum Zeitpunkt t0.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Sekundäre Endpunkte zum Zeitpunkt t0 .....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Primäre Endpunkte zum Zeitpunkt t1 .....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Blutdruck und Herzfrequenz zum Zeitpunkt t1.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>Psychometrische Angaben zum Zeitpunkt t1 .....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 10:</i>	<i>Überblick über die Subgruppen .....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 11:</i>	<i>Veränderung des MLD in den einzelnen Subgruppen.....</i>	<i>50</i>

## 10. Anhang

### 10.1 Checkliste zur Studieneignung

#### SUGO-KO: Checkliste zur Studieneignung

Station	
Name	
Geburtsdatum	
Aufnahmetag	

<b>Einschlusskriterien</b>		
Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung aus medizinischer Indikation	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Alter zwischen 18 und 65 Jahren	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schriftliche Einwilligung zur Datenschutzerklärung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>

<b>Ausschlusskriterien vor Herzkatheter</b>		
Herzenzymerhöhung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Zustand nach Myokardinfarkt (nonSTEMI, STEMI)	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Regelmäßige Einnahme von Nitraten	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Nitrat-Unverträglichkeit	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Hypotonie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schwangerschaft	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schilddrüsenerkrankungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Akute behandlungspflichtige psychiatrische Erkrankungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Kognitive Einschränkungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Prinz-Metall-Angina	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
<b>Erfüllen aller Aufnahmekriterien vor Herzkatheter?</b>	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Falls ja: <u>Termin für Herzkatheteruntersuchung</u>		
<b>Ausschlusskriterien während Herzkatheter</b>		
Intrakoronare Injektion von Nitroglycerin im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Interventionspflichtige Koronarstenose	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Prinz Metall Angina	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>

<b>Entscheidung zur Randomisierung</b>	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Falls ja: <b><u>Randomisierungsnummer:</u></b>		

## 10.2 Case Report Form

**SUGO-KO: Case Report Form (CRF)**

Datum	
Katheteriseur	
Studienassistentin	
Randomisierungsnummer	
Interventionsgruppe (A, B, C, D)	
Mit Suggestion	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

**1) Während der Herzkatheteruntersuchung****a) Befragung (vor T0)**

Aktuelle Belastungsskala (0-10): \_\_\_\_\_

Aktuelle Schmerzskala (0-10): \_\_\_\_\_

**b) Herzfrequenz und arterieller Blutdruck (von T0 bis T1, alle 30 sec)**

Nr.	Uhrzeit	HF	RR	Sugg.	Med.	Bemerkungen
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						

**c) Befragung (nach T1)**

Aktuelle Belastungsskala (0-10): \_\_\_\_\_

Aktuelle Schmerzskala (0-10): \_\_\_\_\_

<b>2. Innerhalb 6 Std. nach der Herzkatheteruntersuchung (Basisdokumentation)</b>			
Alter:	_____	Geschlecht (m/w):	_____
Größe (cm):	_____	Gewicht (kg):	_____
<b>Aktueller Aufnahmegrund</b>			
Kontrolluntersuchung	<input type="checkbox"/>		
Abklärung von Schmerzen	<input type="checkbox"/>		
Zufallsbefund	<input type="checkbox"/>		
Andere:	_____		
<b>Aktuelle Medikation</b>			
_____		_____	
_____		_____	
_____		_____	
_____		_____	
_____		_____	
_____		_____	
<b>Form der AP</b>			
	stabil	<input type="checkbox"/>	Instabil <input type="checkbox"/>
Bekannte KHK	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Z.n. Infarkt	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Z.n. Bypass	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Z.n. PCI	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
<b>Vorerfahrungen mit nitrathaltigen Medikamenten</b>			
Frühere Einnahmen nitrathaltiger Pharmaka	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Zeitpunkt der letzten Einnahme nitrathaltiger Medikamente	_____		
Einschätzung der Nitratwirkung im Allgemeinen (0-10)	_____		
Einschätzung der Nitratwirkung bei der letzten Einnahme (0-10)	_____		

<b>Diagnosen</b>		
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
<b>Cardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF)</b>		
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
<b>QCA-Parameter</b>		
Definierter unstenosierter Gefäßabschnitt: <b>mittlere RIVA</b>		
	<b>T0</b>	<b>T1</b>
<b>MLD<sup>1</sup></b>		
<b>RD<sup>2</sup></b>		
<b>DS<sup>3</sup></b>		
Stenosierter Gefäßabschnitt: _____		
	<b>T0</b>	<b>T1</b>
<b>MLD</b>		
<b>RD</b>		
<b>DS</b>		

<sup>1</sup> Minimaler Lumendurchmesser

<sup>2</sup> Referenzdiameter

<sup>3</sup> Stenosediameter

### 10.3 Psychometrischer Fragebogen

SUGO-KO

**Randomisierungsnummer:**

#### Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)

Dieser Fragebogen hilft uns, über Ihre Beschwerden gut informiert zu sein. Bitte beantworten Sie jede Frage so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

1.	Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Nicht beeinträchtigt	Wenig beeinträchtigt	Stark beeinträchtigt
1a	Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1b	Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1c	Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken (Knie, Hüften usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1d	Menstruationsschmerzen oder andere Probleme mit der Menstruation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1e	Schmerzen oder Probleme beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1f	Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1g	Schmerzen im Brustbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1h	Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1i	Ohnmachtsanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1j	Herzklopfen oder Herzrasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1k	Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1l	Verstopfung, nervöser Darm oder Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1m	Übelkeit, Blähungen oder Verdauungsbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.	Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
2a	Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2b	Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2c	Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2d	Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2e	Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2f	Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2g	Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2h	Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2i	Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.	Fragen zum Thema „Angst“	NEIN	JA
3a	Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Angstattacke (plötzliches Gefühl der Furcht oder Panik)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Wenn „Nein“ , gehen Sie bitte weiter zu Frage 5.</b>			
3b	. Ist dies bereits früher einmal vorgekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3c	. Treten manche dieser Anfälle völlig unerwartet auf – d. h. in Situationen, in denen Sie nicht damit rechnen, dass Sie angespannt oder beunruhigt reagieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3d	Empfinden Sie diese Anfälle als stark beeinträchtigend, und/oder haben Sie Angst vor erneuten Anfällen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>4.</b>	<b>Denken Sie bitte an Ihren letzten schlimmen Angstanfall.</b>	<b>NEIN</b>	<b>JA</b>
4a	Bekamen Sie schlecht Luft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4b	Hatten Sie Herzrasen, Herzklopfen oder unregelmäßigen Herzschlag?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4c	Hatten Sie Schmerzen oder ein Druckgefühl in der Brust?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4d	Haben Sie geschwitzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4e	. Hatten Sie das Gefühl zu ersticken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4f	Hatten Sie Hitzewallungen oder Kälteschauer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4g	. Wurde Ihnen übel, hatten Sie Magenbeschwerden oder das Gefühl, Sie würden Durchfall bekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4h	Fühlten Sie sich schwindelig, unsicher, benommen oder einer Ohnmacht nahe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4i	. Spürten Sie ein Kribbeln oder hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Teilen Ihres Körpers?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4j	. Zitterten oder bebten Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4k	Hatten Sie Angst, Sie würden sterben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>5.</b>	<b>Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>An einzelnen Tagen</b>	<b>An mehr als der Hälfte der Tage</b>
5a	Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung oder übermäßige Besorgnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Wenn „Überhaupt nicht“, gehen Sie bitte weiter zu Frage 6.</b>				
5b	Gefühle der Unruhe, sodass Stillsitzen schwer fällt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5c	. Leichte Ermüdbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5d	Muskelverspannungen, Muskelschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5e	. Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5f	Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Lesen oder beim Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5g	Leichte Reizbarkeit, Überempfindlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>6.</b>	<b>Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?</b>	<b>Nicht beeinträchtigt</b>	<b>Wenig beeinträchtigt</b>	<b>Stark beeinträchtigt</b>
6a	Sorgen über Ihre Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6b	Sorgen über Ihr Gewicht oder Ihr Aussehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6c	Wenig oder kein sexuelles Verlangen oder Vergnügen beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6d	Schwierigkeiten mit dem Ehepartner, Lebensgefährten, Freundin/Freund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6e	Belastung durch die Versorgung von Kindern, Eltern oder anderen Familienangehörigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6f	Stress bei der Arbeit oder in der Schule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6g	Finanzielle Probleme oder Sorgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6h	Niemanden zu haben, mit dem man Probleme besprechen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6i	Etwas Schlimmes, das vor kurzem passiert ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6j	Gedanken an schreckliche Ereignisse von früher oder Träume darüber – z. B. die Zerstörung des eigenen Heimes, ein schwerer Unfall, körperliche Gewalt oder eine sexuelle Handlung unter Zwang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7.</b>	<b>Nehmen Sie Medikamente gegen Angst, Depressionen oder Stress?</b>	<b>NEIN</b>	<input type="checkbox"/>	<b>JA</b>
				<input type="checkbox"/>

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Nina Cornelia Oversohl  
Geburtsdatum/-ort: 29. Juli 1984 in München  
Nationalität: deutsch  
Adresse: Jutastr.22; 80636 München  
Email: nina.oversohl@googlemail.com

### Beruflicher Werdegang:

Seit 06/2012 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Frauenklinik des Rotkreuzklinikum München  
05/2011 – 06/2012 Assistenzärztin in der Inneren Medizin, Krankenhaus  
Neuwittelsbach, Fachklinik für Innere Medizin, München  
12/2010 Ärztliche Approbation  
10/2004 – 11/2010 Studium der Humanmedizin  
11/2010 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2006 – 11/2010 Studium der Humanmedizin, Klinik, TU München  
09/2006 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2004 – 09/2006 Studium der Humanmedizin, Vorklinik, LMU München  
06/2004 Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Geretsried

### Praktisches Jahr:

04/2010 – 07/2010 Bereich Innere Medizin, Spital Langenthal (Schweiz)  
12/2009 – 04/2010 Bereich Pädiatrie, Kinderklinik München-Schwabing, TU  
München  
08/2009 – 12/2009 Bereich Chirurgie, Chirurgische Poliklinik Rechts der Isar  
München und Wairarapa District Health Board Masterton  
(Neuseeland)

### Veröffentlichung:

Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized  
controlled experimental investigation during coronary angiography.  
Ronel J, Mehili J, Ladwig KH, Blättler H, Oversohl N, Byrne RA, Bauer A, Schneider  
S, Linde K, Henningsen P, Lahmann C, Noll-Hussong M, Meissner K.  
Am Heart J. 2011 Sep;162(3):507-11.

München, den 01. 06. 2012

## **12. Danksagung**

Zuerst möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Henningsen danken, der mir die Möglichkeit gab, an der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie zu promovieren.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen des Herzkatheterlabors möchte ich mich für die hervorragende Zusammenarbeit sowie die große Akzeptanz und das Interesse an der Studie bedanken. Sowohl die Rekrutierung als auch die Durchführung konnten nur unter diesen Prämissen derart erfolgreich ausgeführt werden. Insbesondere gebührt mein Dank den teilnehmenden Patienten, ohne welche diese Studie niemals zustande gekommen wäre.

Mein großer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Dr. med. Karin Meißner und Dr. med. Joram Ronel, die sich sehr viel Zeit genommen haben, bei der Entstehung dieser Arbeit mitzuwirken. Sie haben mich schrittweise an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt. In Phasen der Mutlosigkeit haben sie mich motiviert und mir stets den richtigen Weg aufgezeigt. Ohne ihre unermüdliche Geduld und ihre tatkräftige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Besonders möchte ich meiner Familie und vor allem meiner Mutter Cornelia danken. Ohne ihren steten Zuspruch, meinen Weg zu gehen und Ihre immerwährende Unterstützung wäre ich heute nicht hier.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Freund Franz bedanken. Er hat mich in allen Phasen der Arbeit sowohl praktisch als auch menschlich unterstützt. Auch in schwierigen Phasen fand er die richtigen Worte, mich zu ermutigen und mir einen weiterführenden Weg aufzuzeigen.