

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Martha Merrow

**Verschiebung der selektiven Aufmerksamkeit durch
erwartungsinduzierten Hunger und erwartungsinduzierte
Sättigung – eine randomisierte kontrollierte Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marina Lanz
aus Bamberg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Karin Meißner
Mitberichterstatter:	PD Dr. Andrea Jobst-Heel Prof. Dr. Christian Wachinger
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Der Placeboeffekt	1
1.2 Psychologische Mechanismen des Placeboeffekts	3
1.2.1 Einfluss von Erwartungen auf den Placeboeffekt	4
1.2.2 Einfluss der Konditionierung auf den Placeboeffekt.....	7
1.2.3 Weitere Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt	9
1.2.4 Vom Placeboeffekt abzugrenzende Effekte	10
1.3 Neurobiologische Korrelate des Placeboeffekts	10
1.3.1 Endorphine als Korrelat des Placeboeffekts bei Schmerz	11
1.3.2 Dopamin als Korrelat des Placeboeffekts bei Morbus Parkinson	12
1.3.3 Das autonome Nervensystem als Mediator peripherer Placeboeffekte	13
1.3.4 Weitere Placeboeffekte unbekannter neurobiologischer Genese	14
1.3.5 Placeboeffekte auf Appetit und Sättigung	16
1.4 Theoretische Grundlagen der Aufmerksamkeitsregulation.....	17
1.4.1 Exogene und endogene Aufmerksamkeit	18
1.4.2 Emotionale Aufmerksamkeit	18
1.4.3 Der Attentional Bias.....	19
1.5 Forschungsfelder des Attentional Bias	20
1.5.1 Der Attentional Bias bei angstrelevanten Reizen	20
1.5.2 Der Attentional Bias bei suchtrelevanten Reizen	21
1.5.3 Der Attentional Bias bei belohnungs- und bedürfnisassozierten Reizen	21
1.5.4 Der Attentional Bias bei essensassozierten Reizen.....	23
1.6 Der Visual Probe Task als Messinstrument des Attentional Bias	27
1.6.1 Expositionsdauer.....	28
1.6.2 Modifikation der Stimuli	29
1.7 Neurobiologische Regulation von Appetit und Sättigung	29
2 Zielsetzung und Hypothesen dieser Studie.....	32

3	Material und Methoden	33
3.1	Genehmigung durch die Ethikkommission.....	33
3.2	Probandenpopulation.....	33
3.3	Studiendesign	34
3.3.1	<i>Allgemeines Studiendesign und Fallzahlschätzung</i>	34
3.3.2	<i>Randomisierung und Verblindung</i>	36
3.3.3	<i>Versuchsablauf</i>	36
3.3.4	<i>Placebointervention und verbale Suggestion</i>	38
3.3.5	<i>Aufbau des VPTs</i>	39
3.4	Erhobene Parameter	42
3.4.1	<i>Messgrößen des VPTs</i>	43
3.4.2	<i>Behaviorale Parameter</i>	44
3.4.3	<i>Fragebögen</i>	44
3.4.4	<i>Plasmaghrelinspiegel</i>	47
3.4.5	<i>Physiologische Parameter</i>	47
3.5	Statistische Analyse	48
4	Ergebnisse	49
4.1	Probanden und Vergleichbarkeit der Gruppen	49
4.1.1	<i>Probanden</i>	49
4.1.2	<i>Vergleichbarkeit der Gruppen</i>	50
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse der Hauptstudie	51
4.2.1	<i>VAS für Hunger und Sättigung</i>	51
4.2.2	<i>Plasmaghrelinspiegel</i>	52
4.3	Auswertung des VPTs	53
4.4	Explorative Korrelationsanalysen	55
4.4.1	<i>Behaviorale Parameter</i>	55
4.4.2	<i>Plasmaghrelinspiegel</i>	56
4.4.3	<i>Persönlichkeitsmerkmale</i>	57
4.5	Explorative Analyse zur Stabilität des Placeboeffekts nach VPT.....	57
4.5.1	<i>Behaviorale Parameter</i>	58
4.5.2	<i>Plasmaghrelinspiegel</i>	62

4.6	Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit	62
5	Diskussion.....	64
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	64
5.2	Diskussion der Methoden.....	66
5.3	Diskussion der Ergebnisse	70
5.3.1	<i>Primäre Hypothese – Induktion eines Attentional Bias durch eine Placebointervention auf Hunger und Sättigung</i>	<i>70</i>
5.3.2	<i>Explorative Korrelationsanalysen</i>	<i>73</i>
5.3.3	<i>Explorative Analyse der Interaktion des Placeboeffekts und des VPTs ..</i>	<i>76</i>
5.4	Ausblick.....	78
6	Zusammenfassung	82
	Abbildungsverzeichnis	i
	Tabellenverzeichnis	ii
	Literaturverzeichnis	iii
	Anhang	xvii
	Danksagung.....	xviii
	Eidesstattliche Versicherung.....	xix

Abkürzungsverzeichnis

AgRP	Agouti-Related-Peptide
BED	Binge Eating Disorder
BIS/BAS	Behavioral Inhibition System/Behavioral Approach System
BAS_d	Reward Drive Score
BAS_overall	Belohnungssensitivitätsscore
BMI	Body Mass Index
CKK	Cholezystokinin
DEBQ	Dutch Eating Behaviour Questionnaire
EEG	Elektroenzephalogramm
EGG	Elektrogastrogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ERP	Event-related Potential
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FCQ-S	Food Craving Questionnaire - State
FCQ-T	Food-Craving-Questionnaire - Trait
GLP-1	Glucagon-like-Peptide-1
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
M.	Morbus
M _{baseline}	Mittelwert der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>baseline</i> des einzelnen Probanden
$\overline{M}_{baseline}$	Mittelwert der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>baseline</i> der gesamten Stichprobe
M _{inkongruent}	Mittelwert der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>inkongruent</i> des einzelnen Probanden

$\bar{M}_{\text{inkongruent}}$	Mittelwert der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>inkongruent</i> der gesamten Stichprobe
$M_{\text{kongruent}}$	Mittelwert der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>kongruent</i> des einzelnen Probanden
$\bar{M}_{\text{kongruent}}$	Mittelwert der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>kongruent</i> der gesamten Stichprobe
MZP	Messzeitpunkt
N.	Nervus
Ncl./Ncll.	Nucleus/Nuclei
NPY	Neuropeptid Y
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PYY	Neuropeptid YY
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SD_{baseline}	Standardabweichung der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>baseline</i> des einzelnen Probanden
$\overline{SD}_{\text{baseline}}$	Standardabweichung der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>baseline</i> der gesamten Stichprobe
$SD_{\text{inkongruent}}$	Standardabweichung der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>inkongruent</i> des einzelnen Probanden
$\overline{SD}_{\text{inkongruent}}$	Standardabweichung der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>inkongruent</i> der gesamten Stichprobe
$SD_{\text{kongruent}}$	Standardabweichung der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>kongruent</i> des einzelnen Probanden
$\overline{SD}_{\text{kongruent}}$	Standardabweichung der Reaktionszeiten zur Bedingung <i>kongruent</i> der gesamten Stichprobe
VAS	Visuelle Analogeskala
VPT	Visual-Probe Task
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Stand 19. Oktober 2021, also fast zwei Jahren nach der ersten Meldung am 31. Dezember 2019 zum Auftreten einer neuartigen Lungenerkrankung, starben weltweit bereits 4.903.911 Menschen an COVID-19 (World Health Organisation, 2021b). COVID-19 gilt als eine der größten Pandemien, die die Menschheit je gesehen hat. Es ist mittlerweile hinlänglich bekannt, dass Übergewicht und Adipositas einer der Hauptrisikofaktoren für einen schweren Verlauf bei einer COVID-19-Erkrankung sind (Tartof et al., 2020) und auch sonst als große gesundheitliche Herausforderungen unserer Zeit gelten. Die World Health Organisation (2021a) (WHO) gibt an, dass im Jahr 2016 39 % aller Erwachsenen weltweit als übergewichtig galten, 13 % sogar als adipös. Übergewichtigkeit ist ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche als führende Todesursache weltweit jährlich etwa 18 Millionen Leben fordern (WHO, 2017) – somit also mehr als das Sechsfache pro Jahr wie COVID-19. Während als Hauptursachen für ein erhöhtes Körpergewicht vor allem Überernährung und Bewegungsmangel angesehen werden (Stubbs & Lee, 2004), werden zunehmend auch die hormonelle, neurobiologische und kognitive Regulation von Appetit und Sättigung erforscht (Ahima & Antwi, 2008; Stoeckel et al., 2017), mit dem Ziel, neue Therapieansätze zu entwickeln. Ein Konzept, welches im Rahmen einer multimodalen Therapie eingesetzt werden könnte, ist die Modifikation der Aufmerksamkeit für essensrelevante Reize (Bazzaz, Fadardi & Parkinson, 2017). Die vorliegende Studie verbindet dieses Konzept mit der Placeboforschung, um den Einfluss von Erwartungen auf die Aufmerksamkeit für essensrelevante Reize zu untersuchen. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse könnte dazu beitragen, die Modifikation der Aufmerksamkeit in Therapiekonzepte für Adipositas zu integrieren.

1.1 Der Placeboeffekt

Der Begriff Placebo leitet sich vom lateinischen Verb *placere* ab, was ins Deutsche übersetzt soviel wie *gefallen* bedeutet – Placebo bedeutet wörtlich übersetzt also „ich werde gefallen“. Ein Placebo beschreibt nach heutiger Definition eine pharmakologisch unwirksame Substanz bzw. weitergefasst auch eine per se medizinisch unwirksame Prozedur,

die jedoch einen Effekt, den sogenannten Placeboeffekt, hervorruft (Shapiro, 1968). Davon unterschieden werden sogenannte Pseudoplacebos (unreine Placebos), zum Beispiel pharmakologisch aktive Substanzen, die in zu niedriger Dosierung verabreicht werden oder bei denen keine Evidenz für den betreffenden Einsatz vorliegt (Bundesärztekammer, 2010). Der konträre Effekt, dass auch unwirksame Substanzen Nebenwirkungen oder eine Verschlechterung der Symptome verursachen können, wird als Noceboeffekt (ebenfalls aus dem Lateinischen abgeleitet von *nocere*, wörtlich übersetzt „ich werde schaden“) bezeichnet (Häuser, Hansen & Enck, 2012).

Der Placeboeffekt ist vor allem aus der Forschung, insbesondere aus randomisiert kontrollierten Studien (RCT), bekannt. Diese Studien teilen die Probanden zufällig in zwei (oder mehr) Gruppen ein, wobei eine Gruppe die zu erforschende Therapie erhält und die andere als Kontrollgruppe ein Placebo erhält. Eine Therapie wird dann als wirksam bewertet, wenn ihr Effekt dem Placeboeffekt der Kontrollgruppe überlegen ist. Nichtsdestotrotz lässt sich in der großen Mehrheit der RCTs auch ein Effekt durch die reine Gabe des Placebos, also der an sich unwirksamen Substanz, beobachten (Kaptchuk, 1998), es brechen sogar immer wieder Probanden Studien aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen ab, obwohl sie der Kontrollgruppe zugeordnet sind (Häuser et al., 2012). Während der Placebo- bzw. Noceboeffekt in der Forschung lange nur als störender Einflussfaktor gewertet wurde, wurden in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an Studien durchgeführt, um eben diese Effekte genauer zu erforschen. So fand 2021 bereits die dritte internationale Konferenz zur Placeboforschung statt (Society for Interdisciplinary Placebo Studies, 2021). Insgesamt kann der Placeboeffekt als neurobiologisches Phänomen beschrieben werden, welches keinesfalls auf Einbildung beruht, sondern mit subjektiv und objektiv messbaren neurologischen und physiologischen Veränderungen einhergeht (Meissner, Kohls & Colloca, 2011).

Auch die Bundesärztekammer sah sich bereits veranlasst, aufgrund der dynamischen Forschung eine Stellungnahme zu veröffentlichen, um über den aktuellen Kenntnisstand der Placeboforschung zu informieren und Kriterien zur Handhabung von Placebos im klinischen Alltag zu definieren (Bundesärztekammer, 2010). Dass Placeboanwendungen eine nicht zu unterschätzende Rolle im Alltag praktizierender Ärzte spielen, zeigt auch

eine Umfrage unter 400 bayerischen Hausärzten. 88% gaben an, dass sie innerhalb des letzten Jahres mindestens einmal ein Placebo appliziert hatten, wobei der Großteil der Ärzte unreine Placebos, immerhin 47% allerdings auch reine Placebos verwendeten (Meissner et al., 2012). Auch Noceboeffekte können in vielen Situationen des medizinischen Alltags auftreten, werden sie doch durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst, wie eine negative Einstellung des Patienten gegenüber der Therapie oder dem behandelnden Arzt, vorausgegangene schlechte Erfahrungen mit Therapien oder das Lesen der Packungsbeilage mit den Nebenwirkungen eines Medikaments (Benedetti et al., 2007). Ein genaueres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen von Placebo- und Noceboeffekten ist daher besonders aufgrund ihres in der Medizin vielseitigen Auftretens anzustreben.

Im Folgenden soll eine kurze Zusammenfassung über bereits bekannte psychologische Wirkprinzipien und neurobiologische Korrelate des Placeboeffekts gegeben werden.

1.2 Psychologische Mechanismen des Placeboeffekts

Im Wesentlichen gibt es zwei Hauptmechanismen, welche den Placeboeffekt hervorrufen – den eher bewusst ablaufenden Prozess der Erwartungen und die eher unbewusste Konditionierung. Zusätzlich gibt es noch eine Reihe weiterer Einflussfaktoren wie die Qualität der Arzt-Patienten-Interaktion oder die Reduktion negativer Emotionen. Unterschiede und Wechselwirkungen der beiden Hauptmechanismen Erwartung und Konditionierung wurden von Benedetti et al. (2003) in einer Studie verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass durch entgegengesetzt gerichtete verbale Suggestionen der Effekt einer vorangegangenen Konditionierung auf die motorische Beweglichkeit von Parkinsonpatienten und die Schmerzmodulation bei gesunden Probanden vollständig aufgehoben werden konnte. Dagegen hatte die verbale Suggestion keinerlei Einfluss auf die Sekretion von Somatotropin und Cortisol, während diese Hormone jedoch durch eine Konditionierung sehr wohl beeinflusst werden konnten. Insgesamt haben Erwartungen eher einen Effekt auf bewusste Prozesse wie Schmerz oder Motorik, während Konditionierung auch unbewusste Prozesse wie Hormonsekretion oder das Immunsystem beeinflussen kann. Jedoch spiegeln alle Mechanismen ineinander übergehende

Komponenten der Placebowirkung wider und lassen sich keinesfalls scharf voneinander trennen (Meissner, 2014b).

1.2.1 Einfluss von Erwartungen auf den Placeboeffekt

Die Erwartungen des Patienten an eine Therapie bestimmen maßgeblich den Placeboeffekt, wobei diese sowohl durch Vorerfahrungen als auch durch aktuelle Stimuli wie sensorische Reize sowie verbale und nonverbale Hinweise beeinflusst werden können (Meissner, 2014b). Linde et al. (2007) konnten nachweisen, dass eine positive Korrelation zwischen erwarteter und tatsächlicher Symptomverbesserung bei Migränepatienten, die mit Akupunktur behandelt wurden, besteht. Wie wichtig die Erwartung eines Patienten für das therapeutische Outcome ist, zeigte sich auch in einer Studie von Amanzio et al. (2001). Patienten wurden nach verschiedenen thorakalen Operationen mit Nicht-Opioid-Analgetika (Metamizol oder Ketorolac) oder Opioid-Analgetika (Buprenorphin, Tramadol) intravenös behandelt, wobei die Infusion entweder offen durch einen Arzt angekündigt oder verdeckt durch einen vorprogrammierten Infusomaten verabreicht wurde. Die Patienten, welche über die Verabreichung des Schmerzmittels informiert worden waren, benötigten signifikant weniger Schmerzmittel, egal ob es sich um ein Opioid- oder Nicht-Opioid-Analgetikum handelte. Außerdem setzte die Analgesie schneller ein. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bezüglich motorischer Verbesserung durch tiefe Hirnstimulation bei Parkinsonpatienten sowie bei Verabreichung von Propranolol an gesunden Probanden bezüglich der Reduktion der Herzfrequenz beobachtet werden (Benedetti et al., 2003).

Erwartungen an eine Therapie werden auch durch verschiedene Faktoren der Therapieapplikation beeinflusst. So rufen beispielsweise invasive Prozeduren wie Scheinakupunktur oder Scheinoperationen einen größeren und langanhaltenderen Placeboeffekt hervor als die reine Verabreichung einer Tablette (de Craen et al., 2000; Kaptchuk et al., 2006; Meissner et al., 2013). Allgemein gelten physikalische Placebobehandlungen als effektiver im Vergleich zu pharmakologischen Placebos (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). Innerhalb der pharmakologischen Placebos können jedoch auch Unterschiede beobachtet werden. So vergrößert beispielsweise eine angeblich höhere Dosis bzw.

höhere Anzahl an Tabletten den Placeboeffekt (Meissner & Linde, 2018). Auch die Beschaffenheit eines Medikaments beeinflusst die Erwartung bezüglich der Wirkung, wobei beispielsweise die Farbe eines Medikamentes die erwartete Wirkung prägt - blaue oder grüne Tabletten werden als beruhigend, rote, orangene und gelbe Tabletten dagegen eher als stimulierend wahrgenommen (de Craen et al., 1996). Sogar finanzielle Aspekte beeinflussen die Erwartungshaltung – Waber et al. (2008) konnten zeigen, dass dieselbe Placebo-Tablette eine größere Schmerzreduktion hervorrief, wenn sie als hochpreisiges Medikament deklariert wurde, als wenn ihr Preis niedriger angegeben wurde. Auch wurde ein größerer Placeboeffekt durch ein angebliches Markenprodukt im Vergleich zu einem als Generikum gelabelten Placebo hervorgerufen, wobei die Nebenwirkungen in der Generika-Placebo-Gruppe als stärker bewertet wurden (Faasse et al., 2016).

Im experimentellen Setting wird die Erwartung der Probanden meist durch eine verbale Suggestion beeinflusst (Meissner & Ziep, 2011; Müller et al., 2016; Williamson, Thomas & Stern, 2004). Beispielhaft sei hier eine Studie aufgeführt, die den somato-topisch selektiven Placeboeffekt untersuchte. Dabei wurde ein Schmerzreiz durch Injektion von Capsaicin an beiden Füßen und Händen verursacht. Nur an der Stelle, an welcher zuvor ein angebliches Lokalanästhetikum, in Wirklichkeit jedoch eine wirkstofflose Creme, bei gleichzeitiger verbaler Suggestion aufgetragen worden war, konnte eine Reduktion des Schmerzes nachgewiesen werden. Diese Studie zeigt, wie spezifisch der Placeboeffekt der Erwartung folgt (Benedetti, Arduino & Amanzio, 1999b).

Die Rolle der Intensität der Erwartungsmanipulation ist aktuell noch nicht abschließend geklärt, wie die teils widersprüchlichen Ergebnisse zu diesem Thema zeigen. Bemerkenswerte Unterschiede zwischen der erwarteten Schmerzreduktion und dem empfundenen Schmerz gemessen durch zusätzlichen Opioidbedarf bei Patienten nach einer Thorakotomie beschreiben Pollo et al. (2001). Alle Patienten erhielten eine reine Kochsalzinfusion. Die Kontrollgruppe wurde darüber aufgeklärt, dass es sich um eine Kochsalzinfusion handelte. Die zweite Gruppe wurde instruiert, dass es sich entweder um eine Kochsalzinfusion oder ein starkes Schmerzmittel handelte, die dritte Gruppe, dass es sich um ein wirkungsvolles Schmerzmittel handelte. Die dritte Gruppe zeigte einen signifikant

niedrigeren zusätzlichen Opioidbedarf wie die zweite Gruppe, wobei auch die zweite Gruppe weniger zusätzliches Opioid benötigte als die Kontrollgruppe. Fässler et al. (2015) beschreiben in ihrer Metaanalyse jedoch, dass nur eine von zwölf Studien durchgehend einen größeren Placeboeffekt in der Gruppe mit der intensiveren Placebomanipulation feststellte, sieben Studien dagegen überhaupt keinen Unterschied zwischen den Placebogruppen fanden. Die anderen vier Studien berichten von Teilunterschieden. Selbst offene Placebointerventionen, also wenn der Patient darüber aufgeklärt wurde, eine wirkstofflose Substanz zu erhalten, können bei entsprechender Induktion einer Erwartung, beispielsweise durch die Aussage, das „habe schon vielen anderen auch geholfen“, einen messbaren Placeboeffekt hervorrufen (Aulas & Rosner, 2003; Park & Covi, 1965).

In neueren Studien wird zunehmend auch die Organspezifität von Placeboeffekten durch Erwartungen beschrieben. Meissner und Ziep (2011) konnten nachweisen, dass durch verbale Suggestion spezifisch der systolische Blutdruck bei gesunden Probanden gesenkt werden konnte. Dies konnte nicht durch eine Stressreduktion erklärt werden, da andere autonome Parameter, die mit einer Stressreduktion einhergehen, wie die Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz, gastrale Aktivität und auch das subjektive Angstempfinden, unverändert blieben. In der Kontrollgruppe, die keine Placebointervention erhielt, veränderte sich der systolische Blutdruck nicht. Eine weitere Studie konnte sogar die direkte Auswirkung der verbalen Suggestion auf den Durchmesser der Koronararterien während der Durchführung einer Koronarangiographie nachweisen, wobei sich interessanterweise der Durchmesser entgegen der verbalen Suggestion reduzierte, die subjektiven Schmerzen jedoch wie erwartet abnahmen (Ronel et al., 2011). Hinweise auf einen organspezifischen Placeboeffekt durch Erwartungen lassen sich neben dem kardiovaskulären auch im gastrointestinalen und respiratorischen System finden (Kemeny et al., 2007; Meissner, 2009, 2014a), wobei insbesondere spezifische Symptome wie zum Beispiel Übelkeit durch Suggestionen beeinflusst werden können (Müller et al., 2016).

1.2.2 Einfluss der Konditionierung auf den Placeboeffekt

Neben Erwartungen spielt vor allem die Konditionierung eine große Rolle beim Auslösen eines Placeboeffekts, wobei man unter Konditionierung eine Art des assoziativen Lernens durch eine Reiz-Reiz- bzw. Reiz-Konsequenz-Kombination versteht. Dabei unterscheidet man zwei Arten: die klassische und die operante Konditionierung. Vor allem die klassische Konditionierung, welche durch eine Reiz-Reiz-Kopplung definiert ist, hat eine Auswirkung auf den Placeboeffekt. Erstmals beschrieben wurde sie in dem berühmten Experiment des russischen Forschers Iwan Pawlow, der einen Hund mittels eines Glockentons (neutraler Reiz), welcher immer zusammen mit Futter (unkonditionierter Reiz) erklang, konditionierte. Während das Futter physiologischerweise eine Speichelsekretion (unkonditionierte Reaktion) auslöste, konnte durch die Kopplung im Verlauf der Glockenton alleine (jetzt konditionierter Reiz) eine Speichelsekretion (jetzt konditionierte Reaktion) hervorrufen (Pawlow, 1928). Ein Beispiel aus dem klinischen Alltag für die klassische Konditionierung ist die Übelkeit bei Chemotherapie. Die meisten Chemotherapeutika rufen als Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen hervor, doch kann bei repetitiver Verabreichung eines emetogenen Chemotherapeutikums bereits vor der Applikation des Medikaments eine antizipatorische Übelkeit beobachtet werden. Die antizipatorische Übelkeit ist dabei als konditionierte Reaktion auf einen vormals neutralen Stimulus, wie beispielsweise einen spezifischen Geruch oder Geschmack, zu verstehen, welcher kombiniert mit der Chemotherapie auftrat und so zum konditionierten Stimulus wurde (Matteson et al., 2002; Stockhorst et al., 1993).

Dass die klassische Konditionierung nicht nur einen Effekt auf die Nebenwirkungen, sondern auch auf die erwünschte Hauptwirkung eines Medikaments haben kann, zeigte sich in einer experimentellen Studie an Ratten von Ader und Cohen (1975). Eine Gruppe der Ratten wurde durch Applikation des Immunsuppressivums Cyclophosphamid mit der Verabreichung von Saccharin-Wasser konditioniert. Drei bzw. sechs Tage später applizierten die Forscher nun ein Antigen, die Immunantwort wurde durch Bestimmung der Antikörper-Titer gemessen. Wurde den Tieren nach der Antigen-Exposition erneut die Saccharin-Lösung verabreicht, wurde eine signifikant geringere Immunreaktion nachgewiesen. Die Immunreaktion konnte also durch die Saccharin-Lösung konditioniert werden.

Natürlich können Ergebnisse aus dem Tiermodell nicht direkt auf den Menschen übertragen werden, allerdings zeigten auch erste Studien am Menschen bereits positive Ergebnisse bezüglich der Symptomreduktion nach Konditionierung. So konnte bei Patienten mit allergischer Rhinitis aufgrund von Hausstaubmilbenallergie nachgewiesen werden, dass durch Konditionierung eine Reduktion der subjektiven Symptome und der objektiven Immunantwort induziert werden kann (Goebel et al., 2008). Wie aktuell dieses Forschungsfeld ist, zeigt auch eine kürzlich angelaufene Studie, die eine Dosisreduktion von Methotrexat durch klassische Konditionierung bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis erforscht (Smits et al., 2020).

Die Spezifität des durch Konditionierung hervorgerufenen Placeboeffekts lässt sich gut beim Vergleich zweier Studien zur Analgesie beobachten. Benedetti et al. (2011) konnten zeigen, dass bei einer durch Placebo induzierten Analgesie im Sinne einer erhöhten Schmerztoleranz entscheidend ist, ob die Konditionierung mit einem Opioid- oder Nicht-Opioid-Analgetikum durchgeführt wurde. Während das Nicht-Opioid-Analgetikum Ketorolac über CB1-Rezeptoren wirkt und die durch Konditionierung mit Ketorolac hervorgerufene Placeboanalgesie mittels des CB1-Rezeptor-Blocker Rimonabant aufgehoben werden konnte, konnte die durch Morphin konditionierte Placeboanalgesie nicht mit Rimonabant antagonisiert werden. In einem anderen Experiment wurde dagegen die opioidkonditionierte Placeboanalgesie durch den Opioid-Antagonist Naloxon komplett aufgehoben (Amanzio & Benedetti, 1999). Es ist also entscheidend, welches neurobiologische System durch die Konditionierung angesprochen wird.

Es sei noch eine Studie unter Extrembedingungen in einer Höhe von mehr als 3500 m über dem Meeresspiegel erwähnt. Dort herrscht ein deutlich niedrigerer Sauerstoffpartialdruck (102 mmHg im Vergleich zu 159 mmHg auf Höhe des Meeresspiegels), woraus eine niedrigere pulmonale Sauerstoffextraktion resultiert. Um die dadurch bedingte niedrigere Sauerstoffsättigung im Blut zu kompensieren, kommt es zur Tachykardie und Hyperventilation. Unter diesen Bedingungen konnten Benedetti, Barbiani und Camerone (2018) nach Konditionierung mit inhalativem Sauerstoff nachweisen, dass die Hyperventilation sowie die Tachykardie durch ein inhalatives Placebogas ohne additiven Sauerstoff abnahmen, die Sauerstoffsättigung im Blut jedoch nicht anstieg. Außerdem

konnten eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und reduzierte Erschöpfung nach Placebogabe beobachtet werden, wobei dieser Effekt auch ohne Konditionierung bereits bei der ersten Verabreichung des Placebos mit einer verbalen Suggestion auslösbar war. Dies sind die ersten Experimente, welche die Placebowirkung auf kritische physiologische Prozesse erforschen, wobei hervorgehoben sei, dass ein Placebo nie Sauerstoff oder eine andere lebenswichtige Substanz ersetzen kann, wohl jedoch nach entsprechender Konditionierung einen Einfluss auf die dadurch induzierten Anpassungsreaktionen haben kann.

Wie lange durch Konditionierung hervorgerufene Placeboeffekte anhalten, ist noch nicht abschließend geklärt. In einer Studie mit Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe konnte gezeigt werden, dass durch die Verabreichung eines Placebos im zweiten Zyklus immerhin noch 84% der vormals auf Placebogabe sensiblen Frauen eine Schmerzreduktion erfuhren, sukzessive jedoch immer weniger, bis im fünften Zyklus nur noch 10% einen Benefit durch Placeboeinnahme erfuhren (Fedele et al., 1989). Dabei sollte insbesondere der Effekt der Dekonditionierung bedacht werden – wenn der konditionierte Stimulus, also in diesem Fall die Einnahme der Placebotablette, nicht die konditionierte Reaktion, hier also die Schmerzreduktion, auslöst, kann er wieder zum neutralen Stimulus werden.

1.2.3 Weitere Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt

Neben Erwartung und Konditionierung gibt es noch eine Reihe von weiteren Faktoren, die den Placeboeffekt beeinflussen. Eine erfolgreiche Arzt-Patienten-Beziehung wirkt sich beispielweise positiv auf den Placeboeffekt aus, wie eine Studie von Kaptchuk et al. (2008) bei Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigte. Während eine Gruppe als Kontrollgruppe für den natürlichen Verlauf keine Behandlung erhielt, erhielt die zweite Gruppe eine Scheinakupunktur und die dritte Gruppe wurde zusätzlich zur Scheinakupunktur aufmerksam und empathisch von einem Arzt betreut. Es zeigte sich eine signifikant größere Besserung der Symptomintensität und Lebensqualität in der dritten Gruppe verglichen mit der zweiten Gruppe. Beide Gruppen zeigten ein verbessertes Outcome im Vergleich zur ersten Gruppe. Neben der Arzt-Patienten-Beziehung beschreiben di Blasi et

al. (2001) vier weitere Kontextfaktoren, welche den Placeboeffekt beeinflussen: Merkmale des Patienten (z.B. Überzeugungen bezüglich Krankheit und Behandlung), Merkmale des Arztes (z.B. berufliche Position, Geschlecht), Merkmale der Behandlung (vgl. 1.2.1) und das medizinische Setting (z.B. ambulantes und stationäres Setting). Auch das Geschlecht spielt eine relevante Rolle, immer wieder wurden Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der Placeboantwort in verschiedenen experimentellen Paradigmen gefunden, wobei prinzipiell bei beiden Geschlechtern Placeboeffekte nachweisbar sind (Weimer, Enck & Klosterhalfen, 2010). Dass Emotionen eine wichtige Rolle spielen, zeigt sich insbesondere in Bezug auf den Noceboeffekt, welcher vor allem durch Angst induziert werden kann (Rodriguez-Raecke et al., 2010). Außerdem können negative Emotionen einen Placeboeffekt abschwächen (Lyby et al., 2012).

1.2.4 Vom Placeboeffekt abzugrenzende Effekte

Neben dem Placeboeffekt gibt es noch weitere Effekte, die eine Verbesserung der Symptome in einer (nicht mit einer nachweislich spezifisch wirksamen Therapie behandelten) Kontrollgruppe bedingen können. Als die beiden größten Effekte seien hier die Regression zur Mitte sowie der Spontanverlauf einer Erkrankung genannt. Unter Regression zur Mitte versteht sich das bei verschiedenen biologischen Prozessen beobachtbare Phänomen, dass eine Gruppe mit einer besonders ausgeprägten Eigenschaft bei einer späteren Überprüfung diese Eigenschaft weniger ausgeprägt zeigt, ohne dass eine Intervention stattgefunden hat (Zwingmann & Wirtz, 2005). Der Spontanverlauf dagegen beschreibt, dass bei den meisten Erkrankungen natürlicherweise eine Besserung eintritt (Kleist, 2006). Diese beiden Effekte gilt es vom Placeboeffekt abzugrenzen, insbesondere in der Placeboforschung (Breidert & Hofbauer, 2009). Hierfür sollten Studien durchgeführt werden, in deren Design eine Kontrollgruppe ohne Placebogabe neben der Placebogruppe existiert (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010).

1.3 Neurobiologische Korrelate des Placeboeffekts

Dass der Placeboeffekt keinesfalls nur ein psychologisches Phänomen ist, zeigt sich an der Vielzahl an Befunden zu neurobiologischen Korrelaten des Placeboeffekts. Während die zugrundeliegenden Mechanismen des Placeboeffekts auf Schmerz und

Bewegungseinschränkungen bei Morbus (M.) Parkinson schon weitgehend entschlüsselt wurden, gelten die neurobiologischen Mechanismen der Placebowirkung beispielsweise bei Übelkeit oder respiratorischen Symptomen noch als weitgehend unerkannt (Benedetti & Amanzio, 2013).

1.3.1 Endorphine als Korrelat des Placeboeffekts bei Schmerz

Durch die vielzitierte Arbeit „The Powerful Placebo“ des amerikanischen Anästhesisten Henry Beecher (1955) stieg das Interesse an der Funktionsweise des Placeboeffekts. Beecher beschreibt, dass etwa 35 % seiner Studienpatienten mit schweren postoperativen Schmerzen eine ausreichende Schmerzreduktion durch die Verabreichung eines Placebos erfuhren. Zwar beschrieb der Autor auch Placeboeffekte zu verschiedenen anderen Symptomen wie Übelkeit, Husten oder medikamentös induzierten Stimmungsschwankungen, jedoch fokussierte sich die Forschung in den nächsten Jahren auf den Placeboeffekt auf Schmerz. Der Nachweis eines neurobiologischen Korrelats gelang erstmals Levine, Gordon und Fields (1978), als sie ein Placebo nach Weisheitszahnextraktion zur post-operativen Schmerzreduktion verabreichten. Die Probanden, welche durch das Placebo eine Schmerzreduktion erfuhren, erhielten dann zusätzlich Naloxon, einen Opioid-Antagonisten. Es konnte beobachtet werden, dass die placeboinduzierte Analgesie damit vollständig antagonisiert werden konnte. Levine betrachtete das endogene Opioidsystem daher als ursächlich für die Placeboanalgesie. Eine Reihe ähnlich konstruierter Studien stützt diese These (Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti, 1996; Grevert, Albert & Goldstein, 1983). Benedetti et al. (1999a) demonstrierten, dass während der Konditionierung mit Buprenorphin, einem starken Opioid, eine Atemdepression als Nebenwirkung auftrat. Dies ist eine bekannte und häufige Nebenwirkung von Opioiden. Doch auch das konditionierte Placebo rief bei Applikation eine Atemdepression hervor, wobei die Patienten vorher nicht über diese Nebenwirkung aufgeklärt worden waren, es sich also um einen unbewussten Effekt handelte. Nach Naloxon-Applikation war die Atemdepression vollständig reversibel. Auch diese Ergebnisse passen sehr gut zur Endorphin-Hypothese. Zuletzt demonstrierten Lipman et al. (1990), dass nach intrathekaler Applikation eines Placebos, in diesem Falle einer Kochsalzlösung, die Konzentration an Endorphinen im Liquor bei Patienten, die auch eine Schmerzreduktion erfuhren, um das 2,3-

fache anstieg. Der erste bildgebende Nachweis der zentralen endogenen Opioidausschüttung gelang Zubieta et al. (2005) mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), wobei insbesondere die Inselregion, der Nucleus (Ncl.) accumbens sowie der anteriore cinguläre Kortex beteiligt waren. Die Beteiligung dieser Hirnareale an der Placeboanalgesie konnte bereits in einer anderen bildgebenden Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) gezeigt werden (Wager et al., 2004).

Nichtsdestotrotz können neben Endorphinen auch weitere körpereigene schmerzregulierende Systeme an der Placeboanalgesie beteiligt sein, wobei Studien bereits eine Beteiligung der CB1-Rezeptoren sowie eine antagonistische Wirkung von Cholecystokinin (CKK) nachweisen konnten (Benedetti, 1996; Benedetti et al., 2011). Diese scheinen jedoch eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

1.3.2 Dopamin als Korrelat des Placeboeffekts bei Morbus Parkinson

Es konnte ein positiver Effekt auf die motorische Performance bei Patienten mit M. Parkinson durch Placebogabe nachgewiesen werden (Pollo et al., 2002; Shetty et al., 1999). Pathophysiologisch kommt es bei M. Parkinson zur Degeneration von Zellen in der Substantia nigra, deren Axone im dorsalen Striatum und Nucleus (Ncl.) subthalamicus Dopamin freisetzen. Das Striatum wiederum ist ein zentraler Bestandteil bei der Verschaltung motorischer Impulse. Die neuronale Degeneration beim M. Parkinson führt zu den Kardinalsymptomen Tremor, Rigor und Hypo- bzw. Akinese (Trepel, 2012).

In einer intraoperativ durchgeführten Studie während der Insertion einer Elektrode zur tiefen Hirnstimulation konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer Reduktion der Aktivität der beim M. Parkinson enthemmten Neurone im Ncl. subthalamicus nach konditionierter subkutaner Placeboinjektion kam (Benedetti et al., 2004). de la Fuente-Fernández et al. (2001) gelang mittels PET der in vivo Nachweis einer endogenen Dopaminausschüttung aus den degenerierten Axonen im Striatum bei Parkinsonpatienten durch Placebogabe. Interessanterweise beschränkt sich die Dopaminausschüttung nicht nur auf das dorsale Striatum, in welchem die dopaminergen Axone der degenerierten Neuronen aus der Substantia nigra enden, sondern lässt sich auch im ventralen Striatum nachweisen, in welchem sich der Ncl. accumbens befindet (de la Fuente-Fernández et

al., 2002). Dieser ist zentraler Bestandteil des sogenannten „Belohnungssystems“ des Gehirns (Wise, 2004). Während sich eine erhöhte Dopaminausschüttung im dorsalen Striatum nur bei den Parkinsonpatienten nachweisen ließ, welche auch eine klinische Besserung der motorischen Symptome erfuhren, konnte im ventralen Striatum bei allen Probanden in der Placebogruppe eine erhöhte Dopaminfreisetzung beobachtet werden, in der Kontrollgruppe jedoch nicht. Wie Zubieta et al. (2005) konnten auch Scott et al. (2008) eine Beteiligung des Ncl. accumbens bei der Placeboantwort nachweisen. Der Ncl. accumbens und damit das endogene Belohnungssystem scheinen also zentrale Bestandteile des Placeboeffekts zu sein.

1.3.3 Das autonome Nervensystem als Mediator peripherer Placeboeffekte

Dass beim Placeboeffekt nicht nur zentrale Prozesse beteiligt sind, sondern auch Veränderungen peripherer Parameter nachweisbar sind, zeigt ein systematischer Review von Meissner, Distel und Mitzdorf (2007). Die Autoren berichten, dass sich objektiv messbare Veränderungen physikalischer Parameter wie beispielsweise des Blutdrucks oder der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV₁) nachweisen lassen, während biochemische Parameter wie der Cortisol- oder Cholesterinspiegel keine positive Veränderung durch Placebo erfuhren. Ein Erklärungsansatz hierzu ist, dass physikalische Veränderungen an peripheren Organen durch das autonome Nervensystem vermittelt werden und diese über Viszerozeption unmittelbar wahrgenommen und somit reguliert werden können. Dadurch kann eine Placeboantwort wahrscheinlich spezifischer vermittelt werden. Biochemische Parameter hingegen werden zwar zum Teil auch über das autonome Nervensystem gesteuert, ihre Veränderungen sind allerdings nicht oder nur verzögert wahrnehmbar und somit weniger leicht durch das zentrale autonome Netzwerk beeinflussbar.

Periphere Placeboeffekte konnten bislang in den drei großen Hauptorgansystemen (kardiovaskulär, respiratorisch und gastrointestinal) nachgewiesen werden (Meissner, 2014a). Im kardiorespiratorischen System ließ sich beispielsweise ein spezifischer Effekt auf den systolischen Blutdruck (Meissner & Ziep, 2011), die Herzfrequenz (Benedetti et al., 2003) und sogar auf den Durchmesser der Koronararterien zeigen (Ronel et al.,

2011). Im respiratorischen System wurden Placeboeffekte vor allem bei Asthmatikern untersucht. So konnte durch die Inhalation mit einem Placebo eine Verbesserung der FEV₁ erreicht werden, dem Hauptverlaufparameter bei Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität und Asthma (Kemeny et al., 2007). Im gastrointestinalen System zeigte sich, wie spezifisch periphere Organfunktionen adressiert werden können, beispielsweise in einer Studie zur Placebowirkung auf die gastrale Kontraktilität (Meissner, 2009). Die Magenaktivität ließ sich entsprechend der verbalen Suggestion steigern oder reduzieren, während andere autonome Parameter wie die Herzfrequenz, die Herzfrequenzvariabilität und die Hautleitfähigkeit unverändert blieben.

Es gibt Hinweise aus verschiedenen Studien, dass auch biochemische Parameter in Immun- und endokrinologischen Prozessen durch den Placeboeffekt beeinflussbar sind (Sabbioni et al., 1997; Stockhorst & Klosterhalfen, 2005; Stockhorst, Steingrüber & Scherbaum, 2000). Der zugrundeliegende psychologische Mechanismus ist hier jedoch nicht die Erwartung sondern die Konditionierung (Schedlowski & Pacheco-López, 2010) (vgl. Abschnitt 1.2.2). Eine Studie konnte beispielsweise eine Immunsuppression im Sinne einer Reduktion der Leukozyten nach Placebogabe bei Patienten mit multipler Sklerose nachweisen, die zuvor mit Cyclophosphamid konditioniert wurden (Giang et al., 1996).

1.3.4 Weitere Placeboeffekte unbekannter neurobiologischer Genese

Aufgrund der zunehmenden Forschungsaktivität werden immer mehr Placeboeffekte, meist zunächst auf subjektiver Ebene, nachgewiesen, für die noch kein neurobiologisch zugrundeliegender Mechanismus bekannt ist. Hier ist insbesondere im Studiendesign eine Berücksichtigung subjektiver und objektiver Marker gefragt, um die Genese der Placeboeffekte zu entschlüsseln.

Ein in diesem Sinne bereits intensiv erforschtes Symptom, welches durch den Placeboeffekt beeinflusst werden kann, ist Übelkeit. In einem Review von 14 Studien beschreiben Quinn und Colagiuri (2015), dass übelkeitsreduzierende Placeboeffekte nachgewiesen werden konnten, die Studienlage teilweise jedoch auch indifferente und gegenteilige Effekte zeigt. Müller et al. (2016) konnten dann zeigen, dass die subjektiv

empfundene Übelkeit durch eine Placebointervention mit verbaler Suggestion signifikant reduziert werden konnte, jedoch nur bei Frauen. Dieser Effekt auf die subjektiv empfundene Übelkeit konnte in einer größer angelegten Studie bei beiden Geschlechtern bestätigt werden (Aichner et al., 2019), ein spezifischer Effekt auf die objektiv messbare gastrale Aktivität konnte jedoch nur bei Frauen nachgewiesen werden (Meissner et al., 2020). Bemerkenswerte Ergebnisse zu den molekularen Mechanismen des übelkeitsassoziierten Placeboeffekts berichten Meissner et al. (2020): in einer Proteomik-Analyse konnten sie nachweisen, dass Akute-Phase- und mikrophosphorylierte Proteine den Placeboeffekt auf molekularer Ebene vermitteln. Bei einer Proteomik-Analyse wird das Proteom analysiert, welches die zu einem bestimmten Zeitpunkt unter definierten Bedingungen in einer Zelle oder Flüssigkeit vorliegenden Proteine umfasst. Damit ist sie eine dynamische Aufnahme der aktuellen Proteinzusammensetzung (Fields, 2001). Proteomik-Analysen sind ein vielversprechendes Instrument zur weiteren Entschlüsselung des Placeboeffekts auf molekularer Ebene.

Intensiv erforscht wurde auch der Placeboeffekt bei Depressionen. In einer Metaanalyse mit Daten von 5133 Patienten konnten Kirsch et al. (2008) zeigen, dass nur bei schwerer Depression die medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva der Placeboapplikation überlegen war, während bei leichter und mittelschwerer Depression zwischen Placebo und Antidepressivum kein Unterschied im Outcome bestätigt werden konnte. In einer Neuroimaging-Studie konnte gezeigt werden, dass bei der Placebogabe ein Teil der Hirnregionen einen gesteigerten Glucose-Metabolismus zeigten, welche auch bei Fluoxetin-Applikation ansprechen. Jedoch konnten durch Fluoxetin noch weitere Hirnregionen aktiviert werden (Mayberg et al., 2002). Ein gesteigerter Glucosemetabolismus spricht für eine vermehrte Aktivierung der entsprechenden Hirnregion. Die weitere Forschung in diesem Bereich wird zeigen, unter welchen Umständen Placebos zu ähnlichen Resultaten führen können wie medikamentösen Antidepressiva und welches die neurobiologischen Mechanismen dahinter sind.

Auch bezüglich unspezifischer Symptome wie Husten und Juckreiz wurde ein positiver Effekt durch Placebos beschrieben. Allgemein scheint der Effekt antitussiver Medikamente zu 85% auf dem Placeboeffekt zu beruhen. Der zugrundeliegende Mechanismus

ist noch unklar, eine Rolle könnten jedoch endogene Opiode spielen (Eccles, 2002). Bezüglich Juckreiz wurde eine signifikante symptomatische Verbesserung durch Placeboapplikation bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Psoriasis und chronisch idiopathischer Urtikaria beschrieben (van Laarhoven et al., 2015). Zuletzt zeigte sich auch bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen wie gastroösophagealem Reflux (Cremonini et al., 2010), Reizdarmsyndrom (Kaptchuk et al., 2008; Patel et al., 2005), Dyspepsie (Moayyedi et al., 2004) und chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Su et al., 2007; Su et al., 2004) in großen Studien bzw. Reviews eine klinische Verbesserung der Symptome durch Placebo, ohne dass die genaue Genese erforscht ist.

Aufgrund der Vielschichtigkeit des Forschungsgebiets können hier sicher nicht alle nachgewiesenen Placeboeffekte erwähnt werden, jedoch zeigt die Auswahl an Studien bereits, dass Placeboeffekte ein weitverbreitetes Phänomen sind, welche bei verschiedensten Erkrankungen und spezifischen Symptomen auftreten können.

1.3.5 Placeboeffekte auf Appetit und Sättigung

Placeboeffekte auf Appetit und Sättigung sind ein relativ neuer Forschungsgegenstand. Dass Erwartungen das subjektive Geschmacks-, Appetit- und Sättigungserleben beeinflussen, konnte in ersten Studien gezeigt werden. Beispielsweise schmeckte Cola besser, wenn sie als Markenprodukt gekennzeichnet war (McClure et al., 2004), und angeblich fettreduzierter Käse bzw. Joghurt schmeckte weniger gut als das gleiche Produkt, wenn es nicht als fettreduziert gekennzeichnet war (Wardle & Solomons, 1994). Auf objektiver Ebene konnten durch Erwartungen an eine Mahlzeit Veränderungen des Ghrelinspiegels induziert werden, wobei Ghrelin als appetitanregendes Hormon im Hungerzustand physiologischerweise ansteigt und nach einer Mahlzeit wieder absinkt (vgl. Abschnitt 1.7). So zeigten Crum et al. (2011) in einer experimentellen Studie, dass nicht nur der eigentliche Kaloriengehalt der Mahlzeit, sondern das Mindset der Patienten die Veränderungen des Ghrelinspiegels beeinflussten. Probanden erhielten einen Milchshake, der entweder als hochkalorisch oder kalorienarm beschrieben wurde. In Wirklichkeit waren die beiden Shakes identisch. Während die Probanden, die den angeblich hochkalorischen Shake tranken, einen signifikant steileren Abfall des Ghrelins zeigten, blieb der Ghrelinspiegel

bei den Probanden mit dem angeblich kalorienarmen Milchshake fast unverändert bzw. zeigte nur einen geringen Abfall. Dies zeigt, dass Erwartungen eine relevante Rolle in der Appetit- und Sättigungsregulation spielen. Und auch die Relevanz der Konditionierung bezüglich des Glucose-Haushalts konnte bereits demonstriert werden. Stockhorst et al. (2000) zeigten, dass nach Konditionierung mit Insulin der konditionierte Placebostimulus einen Abfall des Blutzuckerspiegels hervorrufen konnte. Erste Hinweise auf einen durchaus ausgeprägten Placeboeffekt bezüglich des Körpergewichts geben Daten einer Metaanalyse zur Wirksamkeit von invasiven Prozeduren und Operationen in der Adipositaschirurgie. Während die Patienten nach den wirklichen adipositaschirurgischen Eingriffen im Vergleich zu den Scheinoperationen zwar einen knapp signifikant höheren Gewichtsverlust zeigten, konnte extrapoliert werden, dass etwa 71% des Effekts auf unspezifischen Effekten beruht, worin der Placeboeffekt eingeschlossen ist (Jonas et al., 2015).

Insgesamt kann man zusammenfassen, dass zwar einzelne Studien zum Placeboeffekt auf Appetit und Sättigung durchgeführt wurden, weitere Forschung jedoch insbesondere bezüglich der Dauer, der neurobiologischen Mechanismen und des therapeutischen Nutzens dringend notwendig sind.

1.4 Theoretische Grundlagen der Aufmerksamkeitsregulation

Etwa 11 Millionen Informationen erreichen unser Gehirn pro Sekunde, wobei nur etwa 40 davon bewusst verarbeitet werden können (von Kopp, 2015) – dauerhaft muss also ausgewählt werden, welche Informationen „am wichtigsten“ sind und dem Bewusstsein zugänglich gemacht werden. Die Wahrnehmung der Umwelt wird somit mehr von der Entscheidung beeinflusst, was überhaupt wahrgenommen wird, als von den eingehenden Sinnesreizen an sich. Dies wird selektive Aufmerksamkeit genannt. Es existieren verschiedene Theorien dazu, wie genau die Aufmerksamkeit reguliert wird, wobei keine den Anspruch auf eine allumfassende Erklärung erheben kann.

Eine der ersten Theorien zur Regulation der Aufmerksamkeit ist die von Broadbent (1958) beschriebene Filtertheorie der Aufmerksamkeit. Bis heute dominiert insbesondere die dort postulierte Unterteilung in die zwei Prozessstadien „früh und unbewusst“

und „spät und bewusst“ die Aufmerksamkeitsforschung (Driver, 2001). Verschiedene Forscher, wie beispielsweise Treisman (1960, 1969), entwickelten Broadbents Theorie weiter. Zusätzlich wurden andere Modelle entwickelt, wie beispielsweise das Komponenten-Prozess-Modell von Scherer (1984).

Aktuelle Erkenntnisse aus der Aufmerksamkeitsforschung legen jedoch nahe, dass mehrere Mechanismen zur Aufmerksamkeitsregulation existieren, welche parallel die Verarbeitung von Reizen steuern (Driver, 2001). Dabei haben insbesondere Neuroimaging-Studien in den letzten Jahren einen relevanten Beitrag zur Klärung der Mechanismen der Aufmerksamkeitsregulation geleistet. Insgesamt konnten so zwei Hauptprozesse identifiziert werden: die exogene und endogene Aufmerksamkeit (Pool et al., 2016). Verschiedene Aspekte dieser Prozesse lassen sich auch in den erwähnten Theorien von Broadbent, Treisman und Scherer wiederfinden.

1.4.1 Exogene und endogene Aufmerksamkeit

Exogene Aufmerksamkeit wird durch die Eigenschaften des Reizes selbst wie Farbe, Form oder plötzliches Erscheinen ausgelöst und resultiert in einer schnellen, unwillkürlichen und zielunabhängigen Reizverarbeitung (Jonides, 1981; Theeuwes, 1994). Die exogene Aufmerksamkeit agiert also im Sinne eines Bottom-Up-Prozesses durch sensorischen Input. Ihr neurologisches Korrelat ist im temporoparietalen Kortex und inferiorer frontaler Kortex der rechten Hemisphäre lokalisiert (Corbetta & Shulman, 2002).

Endogene Aufmerksamkeit dagegen präsentiert die Ziele oder Anforderungen des Organismus und initiiert eine bewusste, zielfokussierte aber etwas langsamere Reizverarbeitung (Folk, Remington & Johnston, 1992). Als Top-Down-Prozess wird sie durch kognitive Faktoren wie bereits vorhandenes Wissen, persönliche oder soziokulturelle Erwartungen oder aktuelle Ziele bestimmt und ist bihemisphärisch dem intraparietalen Sulcus und dem superioren frontalen Kortex zugeordnet (Corbetta & Shulman, 2002).

1.4.2 Emotionale Aufmerksamkeit

Neben diesen beiden Prozessen wurde ein dritter aufmerksamkeitsregulierender Prozess von verschiedenen Forschern (Holland & Gallagher, 1999; Pourtois, Schettino &

Vuilleumier, 2013; Vuilleumier, 2005) beschrieben: die emotionale Aufmerksamkeit. Diese resultiert aus der Beobachtung, dass der Mensch sehr sensibel auf emotionale Reize reagiert und diese nicht vollständig ignorieren kann, wobei dies insbesondere für negative und angstassoziierte Reize gilt, allerdings auch bei positiven Reizen beobachtet werden kann. Dabei kann es zu ausgeprägten interindividuellen Differenzen kommen, je nachdem was eine Person als positiv oder negativ bewertet oder wie ausgeprägt Persönlichkeitsmerkmale wie beispielsweise Ängstlichkeit sind. Dass dies ein eigenständiger Prozess ist, wird durch Neuroimaging-Studien gestützt, die die Amygdala als neurobiologischen Mediator der emotionalen Aufmerksamkeit beschreiben, unabhängig von den neuronalen Netzwerken der endogenen und exogenen Aufmerksamkeit (Vuilleumier, 2005).

Betont sei, dass die emotionale Aufmerksamkeit teilweise Charakteristika eines Top-Down-Prozesses enthält, wie beispielsweise, dass der Prozess unwillkürlich abläuft. Andererseits sind auch Charakteristika eines Bottom-Up-Prozesses nachweisbar wie die Modulation durch aktuelle affektive Zustände wie z.B. Angst. Aktuelle Studien liefern Hinweise darauf, dass die exogene, endogene und emotionale Aufmerksamkeit parallel existierende Prozesse sind, die jedoch auch additive Effekte in der selektiven Aufmerksamkeit hervorrufen können (Brosch et al., 2011).

1.4.3 Der Attentional Bias

Als Attentional Bias wird nun die aus den verschiedenen Regulationsmechanismen resultierende selektive Verschiebung der Aufmerksamkeit hin zu Stimuli, welche durch diese Mechanismen als aktuell relevant deklariert wurden, genannt. Es herrscht also ein Bias (Unterschied) in Bezug auf die Aufmerksamkeit für bestimmte Reize innerhalb des Individuums (*within-subject bias*). Weiterhin beschreibt der Begriff Attentional Bias auch einen *between-subject bias*, um beispielweise die unterschiedlich starke Aufmerksamkeit von ängstlichen und nicht ängstlichen Personen bezogen auf furchterregende Reize zu benennen (Bar-Haim et al., 2007).

Es können nun zwei Komponenten des Attentional Bias unterschieden werden. Zum einen gibt es die *schnelle Orientierung* hin zu einem relevanten Reiz, dies entspricht am

ehesten dem Resultat eines frühen Selektionsmechanismus, beispielsweise der exogenen Aufmerksamkeit. Diese spielt sich innerhalb der ersten 150ms nach Reizexposition ab. Konträr dazu setzt der Mechanismus *erschwerte Loslösung* von einem relevanten Reiz später ein, etwa nach 200-250ms, und wird vermutlich mehr durch komplexere Aufmerksamkeitsregulationsmechanismen wie die endogene Aufmerksamkeit beeinflusst. Generell existieren also beide Mechanismen parallel und spiegeln nur verschiedene Prozesse der Aufmerksamkeitsregulation wider (Pool et al., 2016; Posner et al., 1987; Weierich, Treat & Hollingworth, 2008).

1.5 Forschungsfelder des Attentional Bias

1.5.1 Der Attentional Bias bei angstrelevanten Reizen

Die ersten Erkenntnisse zum Attentional Bias wurden bezüglich negativer, insbesondere angstrelevanter Stimuli gewonnen. Bereits 1986 konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit generalisierter Angststörung Worte mit angstbezogenem Inhalt (z.B. „Gewalt“, „Verletzung“) schneller detektieren konnten als die psychisch gesunde Kontrollgruppe (MacLeod, Mathews & Tata, 1986). Bar-Haim et al. (2007) fassen in einer Metaanalyse von 172 Studien zusammen, dass der angstbezogene Bias ein robust messbares Phänomen von gering- bis mittelgradiger Effektstärke ist, welches allerdings nur bei ängstlichen, nicht bei nicht-ängstlichen Probanden gemessen werden kann. Als „ängstlich“ wurden dabei sowohl Probanden mit subklinisch erhöhter Ängstlichkeit als auch Probanden mit klinischen Angststörungen wie spezifischen Phobien, posttraumatischer Belastungsstörung oder generalisierter Angststörung definiert. Dieses Phänomen ließ sich auch nachweisen, wenn der angstbezogene Reiz subliminal (d.h. unterschwellig, beispielsweise durch eine extrem kurze Expositionszeit) präsentiert wurde, wobei die Effektstärke dabei etwas geringer ausfiel als bei supraliminaler (bewusster) Exposition.

Trotzdem zeigen die Ergebnisse diverser Studien (Eastwood, Smilek & Merikle, 2001; Fox et al., 2000; Mogg & Bradley, 1999) mit nicht-ängstlichen Probanden, dass auch hier ein Attentional Bias für furchterregende Reize gemessen werden kann. Öhman, Flykt und Esteves (2001) beschreiben beispielsweise, dass gesunde Probanden schneller das Bild einer Schlange oder einer Spinne zwischen Ablenkungsbildern entdeckten, als das Bild

einer Blume oder eines Pilzes, wobei Schlangen und Spinnen in diesem Kontext als evolutionsbedingt präformierte negative Reize gedeutet wurden. Dieser scheinbare Widerspruch zu Bar-Haims Ergebnissen kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass der angstbezogene Bias bei ängstlichen Personen stärker ausgeprägt und damit sicherer messbar ist, als bei nicht-ängstlichen Personen. Möglicherweise spielt auch der Test zur Detektierung des Attentional Bias eine Rolle – während viele Studien, die einen Attentional Bias bei gesunden Probanden nachweisen konnten, visuelle Suchaufgaben verwendeten, wurden Studien, die diesen Test nutzten, in der Metaanalyse von Bar-Haim nicht berücksichtigt.

1.5.2 Der Attentional Bias bei suchtrelevanten Reizen

Ausgehend von den Ergebnissen zu Angststörungen wurde der Attentional Bias zunehmend im Zusammenhang mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, besonders Suchterkrankungen, erforscht. So zeigten beispielsweise Raucher eine erhöhte Aufmerksamkeit für Szenen, die mit Rauchen assoziiert waren, wobei dieser Effekt bei Personen mit mehrmaligen erfolglosen Entzugsversuchen auch bei einer verkürzten Expositionszeit nachweisbar war (Bradley et al., 2003). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Cannabis-Konsumenten (Field, 2005), Alkoholikern (Field et al., 2013) und Methadon-substituierten Opiatabhängigen (Lubman et al., 2000). Eine Metaanalyse offenbarte außerdem eine zwar geringe, aber signifikante positive Korrelation zwischen subjektivem Craving und dem Attentional Bias, abhängig von der aktuellen Stärke des Cravings (je stärker das aktuelle Craving umso stärker der Einfluss auf den Attentional Bias) (Field, Munafò & Franken, 2009). Craving bezeichnet das starke Verlangen nach einer Substanz.

1.5.3 Der Attentional Bias bei belohnungs- und bedürfnisassoziierten Reizen

In den letzten Jahren wurde der Attentional Bias dann vermehrt für positive (also belohnungs- und bedürfnisassoziierte) Stimuli erforscht. Ein Beispiel für einen biologisch präformierten positiven Reiz ist das von Lorenz (1943) beschriebene Kindchenschema, welches die klassischen fazialen Proportionen von Kleinkindern und Jungtieren als Schlüsselreiz zur Auslösung des Brutpflegeverhaltens beschreibt. In einem Experiment

von Brosch, Sander und Scherer (2007) konnte nachgewiesen werden, dass sich sowohl männliche als auch weibliche Probanden schneller hin zu Stimuli orientierten, wenn diese das Kindchenschema ansprachen. Der Attentional Bias lässt sich jedoch nicht nur bei biologisch präformierten Reizen nachweisen, sondern auch in Bezug auf kulturell und sozial erworbene Wertvorstellungen. In einer Studie von Theeuwes und Belopolsky (2012) wird beispielsweise gezeigt, dass derselbe Reiz eine höhere oder geringere Aufmerksamkeit erregen kann, je nachdem, ob er mit einer höheren oder geringeren finanziellen Belohnung verknüpft ist.

Obwohl in der Literatur zunächst der Attentional Bias für angstbezogene Reize als überlegen beschrieben wurde (Öhman, Lundqvist & Esteves, 2001), konnten Becker et al. (2011) zeigen, dass fröhliche Gesichtsausdrücke favorisiert vor wütenden Gesichtsausdrücken in einer Menschenmenge erkannt werden. Diese Arbeit wurde von de Oca et al. (2012) mit verschiedenen angenehmen Reizen (wie Bildern mit monetärem oder erotischem Inhalt) fortgeführt, wobei ebenfalls dargelegt wurde, dass diese schneller als neutrale oder unangenehme Reize detektiert werden. Der Attentional Bias für positive Reize scheint also zumindest ein gleichwertig stark ausgeprägter Effekt, wenn nicht sogar ein stärkerer Effekt zu sein, als der angstbezogene Attentional Bias.

Eine weitere Spezifizierung des Attentional Bias für positive Reize wird von Pool et al. (2016) in ihrer Metaanalyse vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass vor allem bei Reizen, die ein aktuelles Bedürfnis ansprechen (z.B. Hunger), ein stärkerer Bias beobachtet werden konnte, als bei Reizen, die für aktuelle Bedürfnisse weniger relevant waren. Außerdem konnten auch dann größere Effektstärken beobachtet werden, wenn der entsprechende Reiz ein Bedürfnis präzise ansprach (beispielsweise ein erotisches Bild als Reiz für den Sexualtrieb), als wenn der Reiz etwas allgemein positiv Konnotiertes zeigte (beispielsweise ein lächelndes Gesicht). Interessanterweise war die Effektstärke auch dann größer, wenn der Reiz subliminal (also extrem kurz) präsentiert wurde – im Gegensatz zu der stärkeren Effektstärke, die beim angstbezogenen Bias bei supraliminaler Exposition beobachtet werden konnte (vgl. Abschnitt 1.5.1).

Es kann zusammengefasst werden, dass der Attentional Bias für positive Reize ein stabiler signifikanter Effekt ist (Pool et al., 2016), der in Bezug auf verschiedenste Reize beobachtet werden kann: emotional-fröhliche (Williams et al., 2005), monetäre (Theeuwes & Belopolsky, 2012), reproduktionsrelevante (Brosch et al., 2007; Jiang et al., 2006) als auch verschiedene weitere positiv konnotierte Reize (Gronau, Cohen & Ben-Shakhar, 2003; Mogg et al., 1998).

1.5.4 Der Attentional Bias bei essensassoziierten Reizen

Eine besondere Stellung nimmt dabei der Attentional Bias in Bezug auf essensrelevante Reize ein. Die Besonderheit liegt darin, dass der Reiz „Nahrungsmittel“ über verschiedene Mechanismen einen Attentional Bias auslösen kann, was im Folgenden dargelegt wird.

1.5.4.1 Essen als bedürfnisrelevanter Reiz

Eine der ersten Studien, die sich mit dem nahrungsbezogenem Bias beschäftigt, ist die von Mogg et al. (1998) durchgeführte Studie mit der Frage, ob ein Attentional Bias auch in normalen, physiologischen Bedürfniszuständen (wie in diesem Beispiel Hunger) nachweisbar ist. Mithilfe des Dot Probe Tasks konnte veranschaulicht werden, dass gesunde Probanden mit normalem Essverhalten dann eine größere Aufmerksamkeit für nahrungsassoziierte Reize (in diesem Fall Worte wie „Schokolade“, „Honig“, etc.) zeigten, wenn sie ihr aktuelles Hungerbedürfnis höher bewerteten. Die These, dass hungrige Personen einen größeren Bias für essensrelevante Reize zeigen als gesättigte, konnte in verschiedenen weiteren Studien mittels behavioraler Tests bekräftigt werden (Jonker et al., 2020; Nijs et al., 2010b; Piech, Pastorino & Zald, 2010; Placanica, Faunce & Soames Job, 2002; Tapper, Pothos & Lawrence, 2010). Doch auch unter Verwendung objektiver Messverfahren wie fMRI (Führer, Zysset & Stumvoll, 2008; Mohanty et al., 2008) oder ereigniskorrelierter Potentiale (*event-related potentials*, ERP) im Elektroenzephalogramm (EEG) (Nijs et al., 2010b; Stockburger et al., 2009) wurde weitere Evidenz für diese These gesammelt.

Vereinzelt beschreiben Studien, dass essensrelevante Stimuli als allgemein positiv bewertete Reize auch unabhängig von ihrer aktuellen Relevanz zur Bedürfnisbefriedigung einen Bias auslösen (Leland & Pineda, 2006; Nummenmaa et al., 2011). Die Evidenz dafür ist jedoch inkonsistent, wie sich durch die konträren Ergebnisse verschiedener anderer Studien zeigt (Castellanos et al., 2009; Jonker et al., 2020). Zusammengefasst lösen Nahrungsmittel als positiv konnotierter Reiz möglicherweise per se einen Bias aus, allerdings kann eine signifikant höhere Effektstärke beobachtet werden, wenn Hunger ein aktuell hoch priorisiertes Bedürfnis widerspiegelt. Es ist also entscheidend, ob das Bedürfnis „Hunger“ bzw. „Appetit“ aktuell vorliegt (vgl. Abschnitt 1.5.3, Pool et al., 2016).

1.5.4.2 Essen als suchtrelevanter Reiz

Die physiologischen und kognitiven Mechanismen bei unkontrollierter Nahrungsaufnahme sind vergleichbar mit den zugrundeliegenden Mechanismen anderer Suchterkrankungen (Hendrikse et al., 2015; Joranby, Pineda & Gold, 2005). So ist es nicht weiter verwunderlich, dass der essensbezogene Bias in der Literatur nicht nur als bedürfnisrelevanter, sondern auch im Sinne eines suchtbezogenen Bias (vgl. Abschnitt 1.5.2) beschrieben wurde. In einem Experiment, welches den Attentional Bias für Schokolade zwischen Frauen mit generell normalem und erhöhtem Craving nach Schokolade vergleicht, zeigte sich ein signifikant höherer Bias in der Craving-Gruppe. Wichtig ist, dass sich die beiden Gruppen nicht unterschieden in Bezug auf aktuellen Hunger, diätetische Einschränkung oder Anzeichen für eine Essstörung – der Unterschied lag alleine im Merkmal „Generelles Craving nach Schokolade“. In einem zweiten Experiment wurde bei einer Gruppe Craving durch Deprivation (24-stündigen Verzicht) und anschließend direkte Exposition während Durchführung des Experimentes (Platzierung eines Schokoladenriegels direkt vor dem Bildschirm, an dem der Test durchgeführt wurde) induziert, wobei sich auch hier ein stärkerer Bias in der Craving-Gruppe nachweisen ließ (Kemps & Tiggemann, 2009). Diese positive Korrelation zwischen Craving und Attentional Bias wurde in weiteren Studien insbesondere in Bezug auf Craving nach Schokolade (Smeets, Roefs & Jansen, 2009; Werthmann et al., 2013), aber auch in Bezug auf generelles Craving nach Essen beobachtet (Nijs, Franken & Muris, 2010a).

Auch bei bereits manifesten psychiatrischen oder somatischen Erkrankungen lässt sich ein Attentional Bias für essensrelevante Reize nachweisen. In einer Metaanalyse von 19 Studien zeigten 15 Studien einen erhöhten Bias für essensrelevante Reize bei übergewichtigen oder adipösen Personen verglichen zu normalgewichtigen Teilnehmern (Hendrikse et al., 2015), wobei verschiedenste behaviorale Testinstrumente verwendet wurden. In einem Experiment wurde beispielsweise unter Verwendung des Dot Probe Tasks nachgewiesen, dass adipöse Frauen einen Bias insbesondere für hochkalorisches Essen zeigen (Kemps, Tiggemann & Hollitt, 2014). Doch auch mittels fMRI, also einem objektiven Verfahren, konnte bei jungen Frauen eine positive Korrelation zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Aktivierung von Gehirnregionen, die der Aufmerksamkeitsregulation dienen, nachgewiesen werden (Yokum, Ng & Stice, 2011).

Deluchi et al. (2017) unterschieden indes zwischen übergewichtigen Personen mit und ohne Binge-Eating-Störung (Binge Eating Disorder, BED) und konnten einen nochmals höheren Attentional Bias bei von BED betroffenen übergewichtigen Personen nachweisen. Der Attentional Bias scheint hierbei durch die Stärke der Symptomatik der BED aggraviert zu werden, wie sich in der Studie von Schmitz et al. (2014) zeigte: je stärker die Symptome der BED, umso schwieriger fiel es den Probanden, sich von essensrelevanten Reizen zu lösen. Konsistent zu den Ergebnissen von Deluchi et al. (2017) ließ sich der nahrungsbezogene Bias auch in der übergewichtigen Kontrollgruppe nachweisen, allerdings in geringerer Ausprägung als in der BED-Gruppe.

1.5.4.3 Essen als angstrelevanter Reiz

Interessant ist, dass sich auch für die beiden häufig mit normalem oder niedrigem BMI assoziierten Essstörungen Anorexia und Bulimia nervosa ein Bias für essensrelevante Stimuli beschreiben ließ (Aspen, Darcy & Lock, 2013; Faunce, 2002). Der zugrundeliegende Mechanismus scheint hier jedoch nicht der bedürfnis- oder suchtbezogene Bias, sondern eher der angstbezogene Bias zu sein, wobei essensrelevante Reize als „gefährlich“ oder „verboten“ gewertet werden, da sie mit einer möglichen Gewichtszunahme und Veränderungen der Körperform einhergehen (Aspen et al., 2013).

1.5.4.4 Einflussfaktoren auf den nahrungsmittelassozierten Attentional Bias

Neben den oben beschriebenen Hauptmechanismen gibt es verschiedene Einflussfaktoren auf den nahrungsmittelassozierten Attentional Bias. Der Einfluss des Food Cravings wurde bereits an anderer Stelle erläutert (vgl. Abschnitt 1.5.4.2).

Ein weiterer Einflussfaktor, der in der Literatur mehrfach beschrieben wurde, ist das *External Eating* (externales Essen). Dies beschreibt die Neigung, durch externe Reize wie Geruch, guten Geschmack oder Gesellschaft zu vermehrter Nahrungsaufnahme verleitet zu werden (van Strien et al., 1986). Mehrere Studien beschreiben eine mittlere bis starke Korrelation dieser Eigenschaft mit dem nahrungsmittelassozierten Attentional Bias (Brignell et al., 2009; Hepworth et al., 2010; Hou et al., 2011; Nijs, Franken & Muris, 2009). Neben dem *External Eating* werden das *Emotional Eating* (emotionales Essen, d.h. die Neigung zu Essen als Folge von inneren Erregungszuständen wie Angst, Ablehnung oder Stress) und *Restrained Eating* (kontrolliertes Essen, d.h. die Neigung zur Restriktion der Nahrungsaufnahme) als klassische essensbezogene Verhaltenstendenzen beschrieben. Im Gegensatz zum *External Eating* zeigen sich wechselhafte Ergebnisse in Bezug auf *Restrained Eating* (Boon, Vogelzang & Jansen, 2000; Hollitt et al., 2010; Liu et al., 2019; Meule, Vögele & Kübler, 2012), sodass dieser als Einflussfaktor auf den essensbezogenen Attentional Bias kritisch betrachtet werden muss. *Emotional Eating* zeigt keinen Einfluss auf den essensbezogenen Attentional Bias (Werthmann et al., 2014).

Tapper et al. (2010) untersuchten den Einfluss des *Reward Drive*, also des inneren Triebs nach Belohnung, auf den essensbezogenen Bias und konnten zeigen, dass ein erhöhter *Reward Drive* mit einem erhöhten Bias für appetitanregendes Essen wie Cookies oder Chips einhergeht, nicht jedoch mit einem erhöhtem Bias für einfaches Essen wie Reiswaffeln oder Salat. Auch mittels fMRI konnte eine positive Korrelation zwischen *Reward Drive* und Aktivität des neuralen Netzwerks bei der Präsentation von appetitanregendem Essen verzeichnet werden, wobei diese Ergebnisse ebenso nicht bei einfachen Nahrungsmitteln nachweisbar waren (Beaver et al., 2006). *Reward Drive* scheint also einen spezifischen Einfluss auf die Reizverarbeitung von besonders schmackhaftem Essen zu haben.

Vereinzelt wurden auch positive Einflüsse auf den nahrungsmittelbezogenen Attentional Bias durch Impulsivität (Hou et al., 2011) oder negative Stimmung (Hepworth et al., 2010) beschrieben. Aufgrund der teils widersprüchlichen Ergebnisse (Becker et al., 2016; Lattimore & Mead, 2015) sind jedoch zunächst weitere Studien nötig, um die tatsächliche Ausprägung einzuschätzen.

1.5.4.5 Subkomponenten des nahrungsmittelassoziierten Attentional Bias

Wie bereits beschrieben können beim Attentional Bias die beiden Subkomponenten *schnellere Orientierung* und *erschwerter Loslösung* unterschieden werden (vgl. Abschnitt 1.4.3). Auch wenn nicht alle Studien die beiden Komponenten unterscheiden, kann für den nahrungsmittelbezogenen Bias insbesondere Evidenz für eine *schnellere Orientierung* gefunden werden. Dies gilt sowohl für den durch Hunger ausgelösten bedürfnisrelevanten Bias bei normalgewichtigen Probanden (Jonker et al., 2020; Nijs et al., 2010b; Werthmann et al., 2011) als auch für verschiedene andere Probandenpopulationen wie übergewichtige Personen (Nijs et al., 2010b; Werthmann et al., 2011) oder Probanden mit BED (Deluchi et al., 2017). Allgemein scheint die *schnellere Orientierung* hin zu relevanten Reizen der Hauptmechanismus für belohnungs- und bedürfnisassoziierte Reize zu sein (Pool et al., 2016). Trotzdem sollte erwähnt werden, dass vereinzelt Studien von anderen Ergebnissen berichten (Castellanos et al., 2009; Tapper et al., 2010).

1.6 Der Visual Probe Task als Messinstrument des Attentional Bias

Um den Attentional Bias zu messen, gibt es verschiedenste Messinstrumente, wobei diese verschiedene Stadien der Aufmerksamkeit und Reizverarbeitung messen (Bar-Haim et al., 2007; Pool et al., 2016). Es müssen direkte und indirekte Messverfahren unterschieden werden. Direkte Verfahren sind beispielsweise ERP im EEG oder fMRI, die eine direkte zerebrale Aktion widerspiegeln. Dazu zählen auch Eye-Movement-Messungen, wobei Bilder von relevanten und neutralen Reizen präsentiert werden und dann direkt die Bewegung des Auges analysiert wird. So zeigt sich unmittelbar die Allokation der Aufmerksamkeit. Indirekte Verfahren dagegen sind meist behaviorale Tests, wobei sich aus gemessenen Reaktionszeiten zu verschiedenen Bedingungen indirekt Hinweise auf die Aufmerksamkeitsallokation ergeben. Darunter fallen beispielsweise der Stroop

Task, der Visual Search Task, der Spatial Cueing Task oder der Dot Probe Task bzw. Visual Probe Task (Pool et al., 2016).

Der Dot Probe Task ist ein etablierter und vermutlich der am meisten verwendete Test zur Messung des Attentional Bias (Yiend, 2010). Der genaue Aufbau wird an anderer Stelle erläutert (vgl. Abschnitt 3.3.5). Der Visual Probe Task (VPT) ist nun als eine spezielle, weiterentwickelte Form des Dot Probe Tasks zu verstehen, wobei dieser heute fast ausschließlich verwendet wird. Beim VPT werden ausschließlich Bilder als Reize verwendet, wohingegen beim Dot Probe Task insbesondere in älteren Studien noch Worte als Reize verwendet wurden (MacLeod et al., 1986; Mogg et al., 1998; Tapper et al., 2010).

1.6.1 Expositionsdauer

Entscheidend ist nun beim VPT die gewählte Reiz-Expositionsdauer. Darüber kann eingegrenzt werden, welches Prozessstadium der Aufmerksamkeitsregulation erfasst wird. Eine kürzere Expositionsdauer adressiert dabei eher frühe Stadien der Reizverarbeitung und misst somit eher eine *schnellere Orientierung*, eine längere Expositionsdauer adressiert eher spätere Stadien der Aufmerksamkeitsregulation, die sich häufiger durch eine *erschwerete Loslösung* zeigen (vgl. Abschnitt 1.4.3). Sehr kurze Expositionszeiten (< 250 ms) werden als subliminal (unterschwellig) bezeichnet, bei einer Expositionszeit von > 500 ms ist dagegen von einer supraliminalen (bewussten) Exposition auszugehen. Der Bereich 250 – 500 ms kann nicht eindeutig der sub- oder supraliminalen Expositionsdauer zugeordnet werden. Durch vorangegangene Studien ließ sich zeigen, dass positiv bewertete Stimuli einen höheren Attentional Bias bei subliminaler Expositionsdauer zeigen (Pool et al., 2016). Dieser Effekt wurde auch von verschiedenen Autoren bezüglich des nahrungsmittelassozierten Bias beschrieben (Jonker et al., 2020; Nijs et al., 2010b; Tapper et al., 2010). Im Einklang dazu steht die Beobachtung, dass essensrelevante Reize vor allem eine *schnellere Orientierung* auslösen (vgl. Abschnitt 1.5.4). Nichtsdestotrotz lässt sich auch bei einer supraliminalen Exposition manchmal ein nahrungsmittelassoziierter Attentional Bias nachweisen, wie beispielsweise Deluchi et al. (2017) bei einer Expositionsdauer von 500 ms bei übergewichtigen Probanden mit BED nachweisen konnten, nicht jedoch bei der übergewichtigen Kontrollgruppe ohne BED. Dies deutet auf

einen zusätzlichen Effekt bei spezifischen Probandengruppen hin, der bei hoher Expositionsdauer zusätzlich gemessen werden kann. Bei sehr langer Expositionsdauer (beispielsweise 2000 ms) ließ sich jedoch kein Effekt mehr nachweisen (Castellanos et al., 2009; Werthmann et al., 2011).

1.6.2 Modifikation der Stimuli

Allgemein können die Reize entsprechend des zu erforschenden Bias gewählt werden, beispielsweise angstrelevant, suchtrelevant oder essensrelevant (vgl. Abschnitt 1.5). Von einer weiteren Modifikation der Reize berichteten Christiansen et al. (2015), wobei eine Personalisierung der verwendeten Reize zu einem stärkeren Attentional Bias und einer erhöhten internen Reliabilität führt – so zeigten die Probanden einen erhöhten Attentional Bias, wenn als Reiz das von ihnen präferierte alkoholische Getränk präsentiert wurde, als wenn allgemein verschiedene alkoholische Getränke präsentiert wurden. Bezüglich des nahrungsmittelassoziierten Bias muss außerdem zwischen neutralem und appetitanregendem Essen unterschieden werden – appetitanregendes Essen kann nach aktuellem Erkenntnisstand auch im gesättigten Zustand einen Attentional Bias auslösen, neutrales Essen dagegen nur bei Hunger (Tapper et al., 2010).

1.7 Neurobiologische Regulation von Appetit und Sättigung

Zuletzt soll kurz auf die neurobiologische Regulation von Appetit und Sättigung dargestellt werden, wobei hier aufgrund der komplexen und vielseitigen Mechanismen kein Anspruch auf eine allumfassende und detaillierte Betrachtung erhoben wird.

An der Regulation von Appetit und Sättigung sind sowohl zentrale Strukturen wie das im Hypothalamus liegende „Hungerzentrum“ (laterale Hypothalamusfelder und Perifornikalregion) und „Sättigungszentrum“ (Ncl. ventromedialis und Ncl. paraventricularis) sowie der Ncl. arcuatus beteiligt, als auch periphere Strukturen im Gastrointestinaltrakt, die mittels neuronaler und hormoneller Signale integriert werden. Letztendlich laufen alle Informationen in den Ncl. tractus solitarii zusammen, welche in der Medulla oblongata liegen und die Nahrungsaufnahme regulieren. Dabei müssen die Kurzzeit- und die Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme unterschieden werden. Die Langzeitregulation

wird durch die Hormone Leptin und Insulin aus dem Fettgewebe sowie dem Pankreas vermittelt, die Kurzzeitregulation wird vorwiegend über neuronale und hormonelle Afferenzen aus dem Gastrointestinaltrakt reguliert. Auf die Kurzzeitregulation wird im Folgenden eingegangen (vgl. Abbildung 1).

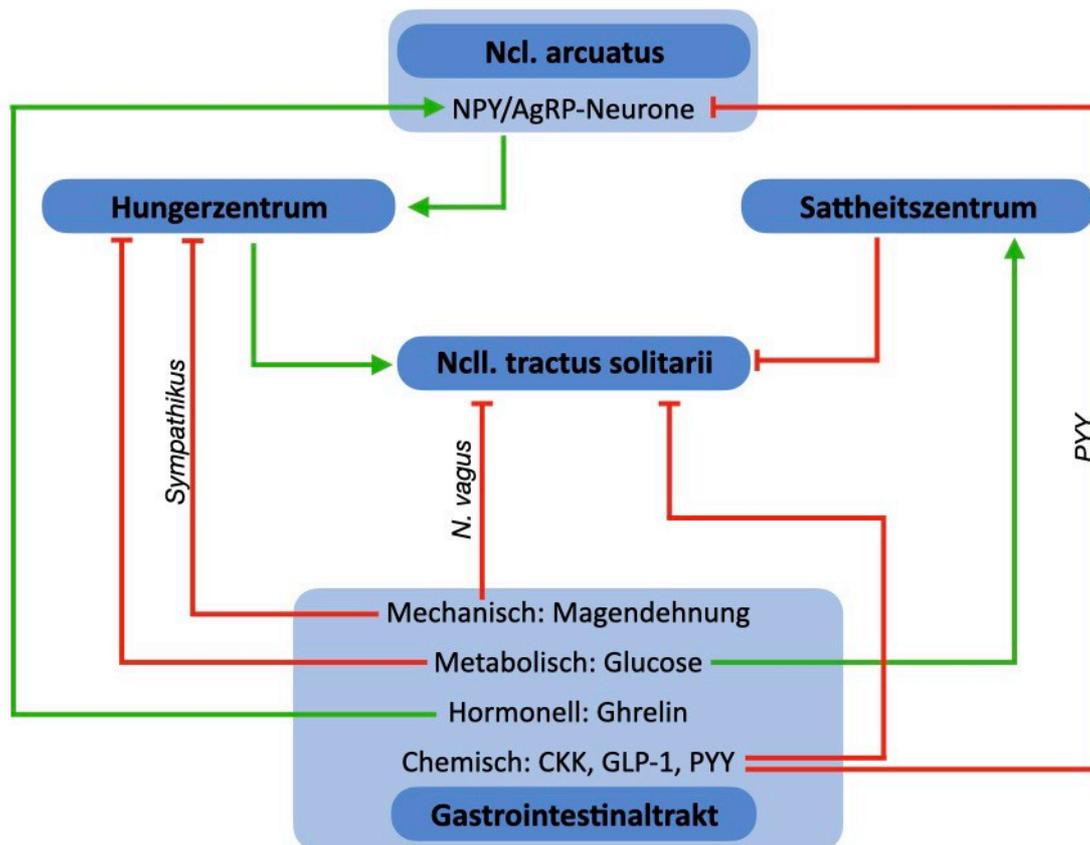


Abbildung 1: Neurobiologische Regulation von Appetit und Sättigung.

Dargestellt sind die beteiligten zentralen Verschaltungszentren und ihre peripher aus dem Gastrointestinaltrakt kommenden Afferenzen. Ein grüner Pfeil simuliert einen stimulierenden Effekt, ein roter Pfeil einen hemmenden Effekt (nach Leipziger (2012)).

Die Nahrungsaufnahme aktiviert zunächst mechanisch über Dehnungsrezeptoren den Nervus (N.) vagus, welcher direkt hemmend auf die Ncl. tractus solitarii wirkt. Außerdem wird über den Sympathikus das Hungerzentrum gehemmt. Durch die Aufnahme von Glucose steigt der Blutzuckerspiegel, was das Sättigungszentrum aktiviert und das Hungerzentrum hemmt. Die Sezernierung von Ghrelin durch die endokrinen Zellen im Magen-Darm-Trakt wird reduziert, wodurch die stimulierende Wirkung von Ghrelin auf die Freisetzung von Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-Related-Peptide (AgRP) im Ncl.

arcuatus entfällt, welche dadurch wiederum das Hungerzentrum weniger stimulieren. Zuletzt wird noch die Freisetzung von CCK, Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Neuropeptid YY (PYY) gesteigert, welche alle direkt hemmend auf die Ncll. tractus solitarii wirken. PYY hat zusätzlich eine hemmende Wirkung auf die NPY- und AgRP-Freisetzung (Leipziger, 2012).

Es sollte erwähnt werden, dass diese neurobiologische Regulation durch Erkrankungen oder veränderte Stoffwechsellagen wie Übergewicht gestört sein kann. So konnte beispielsweise bei übergewichtigen Probanden gezeigt werden, dass die übliche postprandiale Reduktion der Ghrelinfreisetzung ausblieb (Cummings, 2006).

2 Zielsetzung und Hypothesen dieser Studie

Diese Studie untersuchte zum ersten Mal die Induktion eines Attentional Bias durch eine Placebointervention. Hierzu sollte in zwei verschiedenen Gruppen entweder ein Sättigungsgefühl oder ein Appetitgefühl durch eine Placebobehandlung erzeugt werden und anschließend mittels des VPTs der Attentional Bias gemessen werden. Zum Vergleich diente eine unbehandelte Kontrollgruppe.

Die primäre Hypothese dieser Arbeit lautete, dass durch placeboinduzierten Appetit und durch placeboinduzierte Sättigung ein Attentional Bias bewirkt werden kann, wobei durch placeboinduzierten Appetit eine Verschiebung der Aufmerksamkeit hin zu essenrelevanten Reizen, durch placeboinduzierte Sättigung eine Verschiebung weg von essenrelevanten Reizen erwartet wurde.

Als sekundäres Ziel sollten in explorativen Analysen mögliche Einflussfaktoren des Attentional Bias für essenrelevante Reize erforscht werden. Einerseits wurden dazu mehrere Fragebögen zur Messung bekannter Einflussfaktoren erhoben, wobei insbesondere die Auswirkungen der placeboinduzierten Sättigung bzw. Hunger sowie des Food Cravings weiter exploriert werden sollten. Andererseits sollte eine mögliche Korrelation zwischen Ghrelin und dem Attentional Bias untersucht werden, wobei erwartet wurde, dass ein höherer Ghrelinspiegel mit einem stärkeren Attentional Bias für Nahrungsmittel korreliert. Außerdem wurde der Einfluss verschiedener Persönlichkeitsmerkmale (generelles Food Craving, *External* und *Restrained Eating* und innerer Trieb nach Belohnung) auf den Attentional Bias untersucht.

Weiterhin sollte der VPT erstmals als Messverfahren für den Attentional Bias in der Placeboforschung etabliert und seine Praktikabilität in diesem Setting überprüft werden. Hierzu sollte auch im Rahmen von explorativen Analysen erforscht werden, ob der VPT per se mit einer Veränderung der anderen erhobenen Parameter in Zusammenhang steht und diese möglicherweise verfälscht.

3 Material und Methoden

3.1 Genehmigung durch die Ethikkommission

Das Forschungsvorhaben wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in schriftlicher Form als Erweiterungs-Antrag einer bereits laufenden Studie am 18.04.2016 vorgelegt. Diese erhob nach Prüfung am 26.04.2016 keine Einwände gegen das Vorhaben.

3.2 Probandenpopulation

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge am schwarzen Brett mehrerer Institute der LMU sowie über einen Instituts-internen E-Mail-Verteiler mit Studieninteressenten, die bisher an keiner anderen Studie des Instituts für Medizinische Psychologie teilgenommen hatten. Gesucht wurden gesunde Männer und Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren.

Um eine gute Vergleichbarkeit der Stichprobe zu erhalten, wurden bereits vor Beginn der Rekrutierung folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- BMI zwischen 19 kg/m² und 25 kg/m²
- Gute Deutschkenntnisse
- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Rauchen, Alkohol- oder Drogenabusus
- Implantierte Geräte (z.B. Herzschrittmacher)
- Nahrungsmittelallergien (z.B. Laktoseintoleranz)
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme (inklusive Phytotherapeutika, exklusive Kontrazeptiva und Nahrungsergänzungsmittel)

- Akute Erkrankungen (z.B. Erkältung)
- Chronische Erkrankungen (z.B. Hauterkrankung, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, Krebserkrankung)
- Vorgeschichte einer psychiatrischen Erkrankung (z.B. Essstörung)
- Blutgerinnungsstörung oder Neigung zu thrombembolischen Ereignissen
- Vorangegangene Operation innerhalb der letzten 4 Wochen
- Vorangegangene Teilnahme an einer medizinpsychologischen Studie
- Erhöhter Nüchternblutzucker (> 100 mg/dl) am Testtag
- Erhöhter Angst- oder Depressions-Score (> 7 in mindestens einer Subskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983) am Testtag

Die Probanden erhielten für die Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von 45 €.

3.3 Studiendesign

3.3.1 Allgemeines Studiendesign und Fallzahlschätzung

Diese Studie wurde eingebettet in eine größere Studie zur Erforschung von neurobiologischen Mechanismen der placeboinduzierten Appetitmodulation. Dabei handelte es sich um einen doppelt verblindeten RCT. Ziel der Studie war die Erforschung von erwartungsinduzierten Placeboeffekten auf das Hunger- und Sättigungsgefühl. Hunger und Sättigung wurden dabei durch subjektive (aktuelles Hunger- und Sättigungsgefühl), humorale (Plasmaghrelinspiegel) und physiologische Parameter (gastrale Aktivität, Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität) quantifiziert (Hoffmann et al., 2018).

Die Studie wurde zwischen April und Oktober 2016 am Institut für medizinische Psychologie der LMU in einem separaten Testraum mit Schalldämmung zur Abschirmung von externen Reizen durchgeführt. Beginn der Testsitzung war stets um 8.00 Uhr, die Dauer betrug etwa drei Stunden. Während des Experiments wurden die Probanden durchgehend von einer Testleiterin betreut.

Jedem der 3 Studienarme wurden je 30 Teilnehmer zugewiesen (vgl. Abbildung 2). In die beiden Verum-Gruppen wurden je drei weitere Probanden randomisiert. Die beiden Verum-Gruppen wurden dem Design hinzugefügt, um einerseits die doppelte Verblindung zu ermöglichen, andererseits aus ethischen Gründen, um den Probanden in den Placebogruppen wahrheitsgemäß mitteilen zu können, sie erhielten entweder eine echte oder eine Placebobehandlung. Die Verumgruppen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Stichprobe wurde aufgrund von bekannten geschlechtsspezifischen Unterschieden in Bezug auf die Placeboresponse (Weimer et al., 2010), das generelle Essverhalten (Asarian & Geary, 2013) sowie die Regulation von Food Craving (Wang et al., 2009) nach Geschlecht geschichtet (pro Gruppe 50 % Frauen, 50 % Männer).

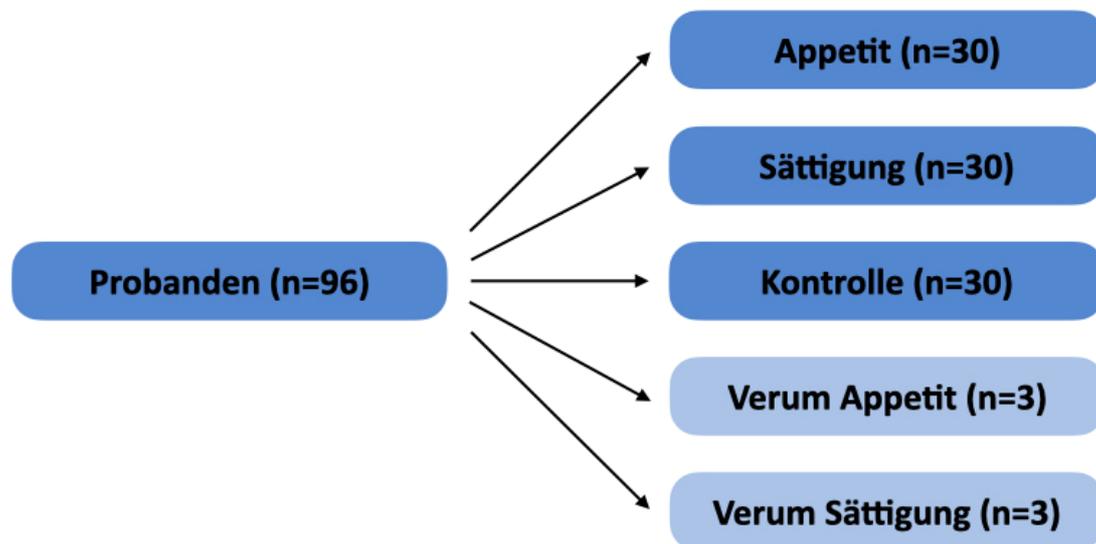


Abbildung 2: Studiendesign

Da im Zuge der bereits angelaufenen Hauptstudie schon 30 Testsitzungen durchgeführt worden waren, wurden im Rahmen dieser Substudie nur 66 Probanden für die Beantwortung der oben genannten Fragestellungen untersucht. Außerdem wurde keine formale Fallzahlschätzung durchgeführt, da erstmals Daten zu dieser Fragestellung erhoben wurden. Die Ergebnisse können jedoch als Grundlage für Fallzahlschätzungen zukünftiger Studien dienen.

3.3.2 Randomisierung und Verblindung

Zur Randomisierung und Verblindung wurde von der Studienleitung, welche selbst nicht direkt an der Testdurchführung beteiligt war, mittels eines Zufallsgenerators eine Randomisierungsliste erstellt und die Probanden in die verschiedenen Gruppen eingeteilt. In fortlaufend nummerierte, versiegelte Briefumschläge wurden entsprechend der Randomisierungsliste jeweils eine Karte mit der Gruppenallokation und eine Kapsel gegeben. Weder die Probanden noch die Testleiterin wussten, ob die Kapsel ein Verumpräparat oder ein Placebo enthielt. In der Kontroll- und den beiden Placebo-Gruppen enthielt die Kapsel Laktosepulver (Heirler Cenovis GmbH, Radolfzell, Deutschland). In den beiden Verum-Gruppen enthielten die Kapseln entweder ein Algenkonzentrat (CM3 Alginate Kapseln, Easyway GmbH, Monheim, Deutschland) in der Gruppe *Sättigung* oder einen auf Bitterstoff-Extrakten basierenden Appetit-Anreger (Zirkulin Naturheilmittel GmbH, Bremen, Deutschland) in der Gruppe *Appetit*.

3.3.3 Versuchsablauf

Im Folgenden wird der Ablauf einer Testsitzung skizziert (vgl. Abbildung 3). Auf die einzelnen Schritte wird in den weiteren Kapiteln näher eingegangen.

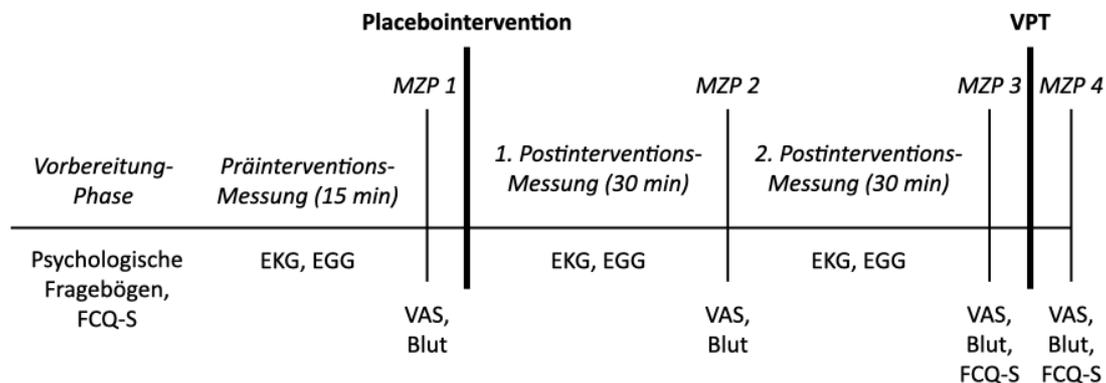


Abbildung 3: Zeitlicher Versuchsablauf

Die Probanden wurden im Vorhinein instruiert, ca. 10-12 h vor Beginn der Testsitzung zu fasten, die Einnahme kleiner Mengen an Wasser war erlaubt. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und Bestimmung des Nüchternblutzuckers mithilfe des BG Star Device (Sanofi-Aventis, Hannover, Deutschland) nahmen die Probanden am Testtag

im Testraum auf einem bequemen Sessel Platz und wurden für das Experiment vorbereitet. Dazu wurde eine flexible Venenverweilkanüle in der Ellenbeuge platziert, die mittels einer isotonischen Kochsalzlösung in geringer Durchflussrate offengehalten wurde, um mehrfache schmerzlose Blutentnahmen zu ermöglichen. Außerdem wurden Elektroden zur Aufzeichnung des Elektrokardiogramms (EKG) und Elektrogastrogramms (EGG) angebracht. Die Probanden füllten nun verschiedene psychologische Fragebögen aus sowie zuletzt einen Fragebogen zur Erhebung des aktuellen Food Cravings.

Nun wurde die EKG- und EGG-Aufzeichnung zur 15-minütigen Präinterventions-Messung gestartet. Am Ende dieser Messung (also zum Messzeitpunkt (MZP) 1) gaben die Probanden auf einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS) ihr aktuelles Hunger- und Sättigungsgefühl an, die erste Blutprobe wurde entnommen.

Daraufhin öffnete die Testleiterin den versiegelten Briefumschlag, in welchem auf einer Karte die Gruppenallokation notiert war. Der Allokation entsprechend wurde eine standardisierte verbale Suggestion (vgl. Abschnitt 3.3.4) durchgeführt und dem Probanden die in dem Umschlag befindliche Kapsel mit 100 ml Mineralwasser (Wassertemperatur etwa 20 °C) verabreicht.

Während der nächsten beiden 30-minütigen Postinterventions-Messungen wurden wiederum EKG und EGG abgeleitet, sowie nach der Messung jeweils die zweite und dritte VAS und Blutprobe abgenommen. Nach der zweiten Postinterventionsmessung wurde außerdem erneut der FCQ-S erhoben.

Nun folgte die Durchführung des VPTs am Computer. Nach optimaler Positionierung des Probanden (bequeme Sitzposition, Platzierung beider Hände auf den entsprechenden Tasten, Abstand zum Bildschirm etwa 50 cm) erfolgte eine kurze Einführung in den VPT unter Anleitung der Testleiterin. Diese verließ daraufhin den Testraum, um eine Ablenkung des Probanden während des VPTs zu vermeiden, der Proband führte dann den VPT selbstständig durch.

Im Anschluss wurden der FCQ-S erhoben sowie die vierte VAS ausgefüllt und Blutprobe entnommen, dann wurde die Venenverweilkanüle entfernt. Zuletzt sollten die

Probanden angeben, ob sie ihrer Einschätzung nach eine Verum- oder Placebobehandlung erhalten hatten.

3.3.4 Placebointervention und verbale Suggestion

Nach Öffnen des Briefumschlages, in welchem die Gruppenallokation notiert war, wurde eine standardisierte verbale Suggestion, angelehnt an die folgenden Wortlaute, durch die Testleiterin vorgenommen.

Bei der Gruppe *Sättigung*:

„Sie bekommen heute eine Behandlung, die Ihre Sättigung steigert, entweder eine echte Behandlung oder eine Placebobehandlung – das wurde nach dem Zufallsprinzip entschieden. In beiden Fällen nehmen Sie eine Tablette ein. Bei der echten Behandlung beinhaltet die Tablette eine Substanz auf Algenbasis, deren Volumen sich in Ihrem Magen um ein Vielfaches vergrößern wird. Durch die weiche, gelartige Masse werden in Ihrem Magen Dehnungsrezeptoren aktiviert, die Sättigungssignale an Ihr Gehirn weiterleiten. Im Folgenden werden Sättigungshormone ausgeschüttet, die Hunger und Appetit unterdrücken. So wird ein starkes Sättigungsgefühl induziert, wodurch Sie bis zu 3 h nach der Einnahme keinen Appetit verspüren (Georg et al., 2012). Danach wird die Substanz in Ihrem Magen abgebaut und Sie bekommen langsam wieder Appetit. Bei der Placebobehandlung bekommen Sie eine Tablette, die keinen Effekt auf den Magen hat. Jedoch kann diese Behandlung durch den Placeboeffekt auch zu einem verminderten Hungerempfinden führen. Der Effekt der Tablette setzt ca. 30 min nach der Einnahme ein. Haben Sie noch Fragen?“

Bei der Gruppe *Appetit*:

„Sie bekommen heute eine Behandlung, die Ihren Appetit steigert, entweder eine echte Behandlung oder eine Placebobehandlung – das wurde nach dem Zufallsprinzip entschieden. In beiden Fällen nehmen Sie eine Tablette ein. Bei der echten Behandlung beinhaltet die Tablette eine Substanz auf Basis von pflanzlichen Bitterstoffen. Diese binden an Rezeptoren in Ihrem Magen und stimulieren so Ihre Magenaktivität und die Sekretion von Verdauungsflüssigkeiten, wodurch

Sie starken Hunger bekommen (Robbers & Tyler, 1999). Bei der Placebobehandlung bekommen Sie eine Tablette, die keinen Effekt auf den Magen hat. Jedoch kann diese Behandlung durch den Placeboeffekt auch zu einem gesteigerten Appetit führen. Der Effekt der Tablette setzt ca. 30 min nach der Einnahme ein. Haben Sie noch Fragen?“

Bei der Gruppe *Kontrolle*:

„Sie sind in der Kontrollgruppe. Wir messen heute Ihre natürliche Reaktion auf eine Tablette, die keinen Wirkstoff enthält. Ihr Appetit- und Sättigungsempfinden wird von der Tablette nicht beeinflusst sein. Haben Sie noch Fragen?“

3.3.5 Aufbau des VPTs

Der VPT wurde mit dem Programm „Visual Studio, Framework .net 4.5.2“ in der Programmiersprache C# programmiert und mittels eines leistungsstarken PCs (Acer Aspire 5750G, Prozessor: Intel®-Core™ i3 (2,2 GHz, 3MB L3 cache), Grafikkarte: NVIDIA® GeForce® 610M, Arbeitsspeicher: 4GB DDR3 Memory) durchgeführt. Dazu wurden die Probanden etwa 50 cm vor dem Bildschirm (15,6 Zoll) platziert. Alle verwendeten Bilder entstammten der *food.pics database* (Blechert et al., 2014; Eating Behavior Laboratory, Stand 11. April 2016). Bei der Zusammenstellung der Bildpaare wurde auf eine ähnliche Bildmorphologie (ähnliche Komplexität, Objektgröße, Helligkeit, Kontrast und Anteil an Rot-, Grün- und Blautönen) geachtet. Auswahlkriterien der Essenbilder waren zusätzlich eine Kaloriendichte der dargestellten Nahrungsmittel von 250 – 500 kcal/100g (Mittelwert der ausgewählten Bilder 348,8 kcal/100g, SD 84,16 kcal/100g) und eine Kalorienmenge der dargestellten Nahrungsportion von > 250 kcal (Mittelwert der ausgewählten Bilder 1073 kcal, SD 2188 kcal) sowie ein Craving-Score (Verlangen) von > 35 (Skala von 1 – 100, Mittelwert der ausgewählten Bilder 36,7, SD 7,64) und Palatability-Score (Schmackhaftigkeit) von > 50 (Skala von 1 – 100, Mittelwert der ausgewählten Bilder 57,9, SD 9,46). In Abbildung 4 sind beispielhaft einige der ausgewählten Bilder dargestellt.



Abbildung 4: Beispiele für die im VPT eingesetzten Bildpaare.

Die oberen drei Bilder wurden als appetitanregende Bilder ausgewählt, die unteren drei Bilder zeigen die ihnen zugeordneten neutralen Bilder.

Insgesamt wurden 100 verschiedene Bilder für den Test genutzt, die jeweils zu festen Bildpaaren gruppiert waren. Fünf Bildpaare (mit jeweils zwei neutralen Bildern) wurden für eine kurze Einführung verwendet. Von den übrigen 45 Bildpaaren enthielten 15 Bildpaare zwei unterschiedliche Bilder mit neutralen Gegenständen. Die übrigen 30 Bildpaare enthielten je ein Bild mit einem appetitanregenden Gericht und einem neutralen Gegenstand, wovon pro Proband 15 Bildpaare genutzt wurden. Zur Auswahl der Bildpaare wurde jedem Probanden im Vorfeld ein Fragebogen zu seinen Essensvorlieben zugesandt (vgl. Abschnitt 3.4.3), wobei die Probanden ihr grundsätzliches Verlangen nach 30 verschiedenen Nahrungsmitteln bewerten sollten. Jedes dieser Nahrungsmittel war Teil eines möglichen Bildpaares des VPT. Nun wurden die 15 Nahrungsmittel, welche vom jeweiligen Probanden mit dem höchsten Verlangen bewertet wurden, in den individualisierten VPT aufgenommen, um eine höchstmögliche Attraktivität der im Test verwendeten Nahrungsmittels für den jeweiligen Probanden zu gewährleisten.

Gemessen wurden pro Proband 120 Reaktionszeiten zu drei verschiedenen Testbedingungen (Konditionen). Angelehnt an die Arbeit von Tapper et al. (2010) und Bradley et al. (2003) wurde jede Einheit zur Messung einer Reaktionszeit folgendermaßen konzipiert: Zunächst wurde für 500 ms ein Fadenkreuz in der Mitte des Bildschirms

präsentiert, welches vom Probanden fixiert werden sollte. 250 ms nach Verschwinden des Fadenkreuzes erschienen für eine Dauer von 100 ms zwei Bilder (etwa 50 x 50 mm groß), 60 mm links beziehungsweise rechts von der ursprünglichen Position des Fadenkreuzes aus. Ein Punkt (in diesem Fall ein etwa 2 x 2 mm großes Quadrat) erschien sofort nach Verschwinden der beiden Bilder an der Stelle eines der beiden Bilder. Die Aufgabe der Probanden war es, die Lokalisation des Punktes (links oder rechts) so rasch wie möglich zu erkennen und durch Drücken der entsprechenden Taste („A“ für links oder „L“ für rechts) zu bestätigen. Der Punkt wurde so lange angezeigt, bis die Probanden eine Taste drückten. Die Zeit vom Erscheinen des Punktes bis zum Drücken der Taste wurde als Reaktionszeit erfasst. Nach Drücken der Taste vergingen variabel 300 ms bis maximal 2000 ms bis zum erneuten Erscheinen des Fadenkreuzes und damit Start der nächsten Messeinheit.

Die drei verschiedenen Konditionen unterteilten sich in *kongruent* (30 Messeinheiten pro Proband), *inkongruent* (30 Messeinheiten pro Proband) und *baseline* (60 Messeinheiten pro Proband). *Kongruent* wurde eine Messung dann genannt, wenn der zu detektierende Punkt an der Stelle des Essensbildes erschien (vgl. Abbildung 5), *inkongruent* wenn er an der Stelle des neutralen Bildes erschien (vgl. Abbildung 6). Alle Messungen, bei denen beide Bilder einen neutralen Gegenstand zeigten, galten als *baseline* Messungen (vgl. Abbildung 7), und dienten zur Bestimmung der durchschnittlichen Reaktionszeit des Probanden (Tapper et al., 2010).

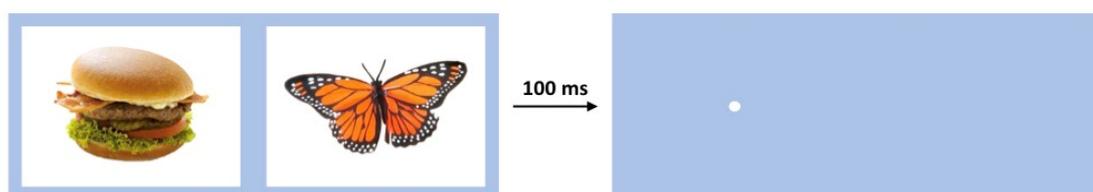


Abbildung 5: Beispiel einer kongruenten Testbedingung. Der Punkt erscheint an der Stelle des Essensbildes.

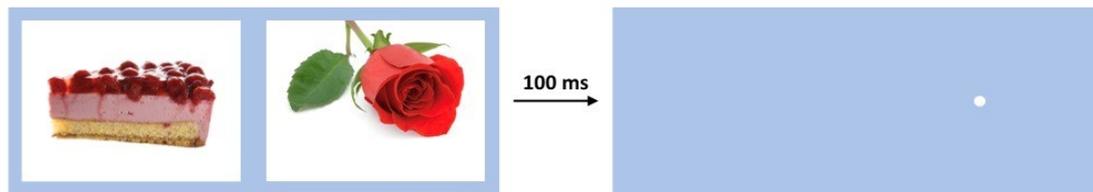


Abbildung 6: Beispiel einer inkongruenten Testbedingung: Der Punkt erscheint an der Stelle des neutralen Bildes.

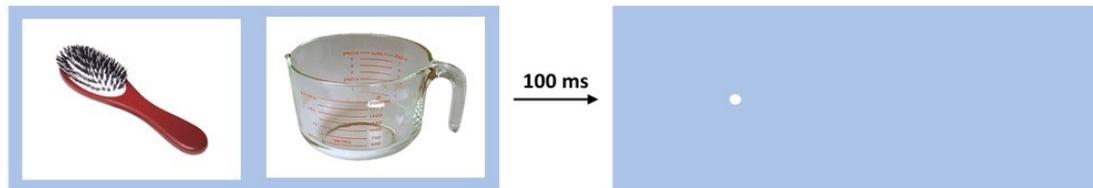


Abbildung 7: Beispiel einer Baseline-Testbedingung: Der Punkt erscheint an der Stelle eines der beiden neutralen Bildes.

Jedes der 30 verwendeten Bildpaare erschien somit viermal im VPT und dabei je einmal in folgender Kombination, wobei die Reihenfolge der Bildpaare randomisiert wurde:

- Bild A links und Bild B rechts, Punkt erscheint links
- Bild A links und Bild B rechts, Punkt erscheint rechts
- Bild A rechts und Bild B links, Punkt erscheint links
- Bild A rechts und Bild B links, Punkt erscheint rechts

3.4 Erhobene Parameter

Die im VPT erhobenen Daten und deren Auswertung sind das Kernstück dieser Dissertation, da aus ihnen Rückschlüsse auf den Attentional Bias gezogen werden können. Die primären Zielparameter der Studie sind also die Reaktionszeiten der Probanden im VPT zu den drei verschiedenen Konditionen.

Als sekundäre Zielparameter wurden definiert:

- Aktuelles Hunger- und Sättigungsgefühl sowie *Food Craving*
- Verschiedene Persönlichkeitsmerkmale
- Plasmaghrelinspiegel

3.4.1 Messgrößen des VPTs

Aus den 120 pro Proband gemessenen Reaktionszeiten (30 zur Bedingung *kongruent*, 30 zur Bedingung *inkongruent*, 60 zur Bedingung *baseline*) wurden für jeden Probanden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Bedingung kalkuliert (M_{baseline} und SD_{baseline} , $M_{\text{kongruent}}$ und $SD_{\text{kongruent}}$, $M_{\text{inkongruent}}$ und $SD_{\text{inkongruent}}$). Ein niedriger Wert für $M_{\text{kongruent}}$ im Vergleich zu M_{baseline} deutet auf eine *schnellere Orientierung* hin zum essenrelevanten Reiz hin, während ein hoher Wert für $M_{\text{inkongruent}}$ im Vergleich zu M_{baseline} auf eine *erschwerete Loslösung* von essenrelevanten Reizen hinweist.

3.4.1.1 Ausschluss von Ausreißern

Nach Erhebung aller Daten wurden die im VPT erhobenen Reaktionszeiten von Ausreißern bereinigt. Konsistent mit vergleichbaren Studien wurde der Ausschluss von Ausreißern in einen dreistufigen Prozess gegliedert (Castellanos et al., 2009; Tapper et al., 2010). Zuerst wurden offensichtliche Fehler, dann Ausreißer der individuellen Reaktionszeiten des jeweiligen Probanden und zuletzt Ausreißer in Bezug auf die gesamte Datenmenge ausgeschlossen

Im ersten Schritt wurden alle Reaktionszeiten ausgeschlossen, bei welchen die falsche Taste gedrückt wurde oder die Reaktionszeit < 100 ms oder > 2000 ms betrug. In diesem Schritt wurden insgesamt 2,09 % aller Daten ausgeschlossen.

Im zweiten Schritt wurden alle Reaktionszeiten, die $> 3,5$ Standardabweichungen vom probanden- und konditionsspezifischen Mittelwert M_{baseline} , $M_{\text{kongruent}}$ und $M_{\text{inkongruent}}$ abwichen, ausgeschlossen. Durch dieses Verfahren wurden weitere 0,63 % der Daten ausgeschlossen.

Im dritten Schritt wurden dann Ausreißer bezogen auf die gesamte Stichprobe ausgeschlossen, da diese meist untypische Einflüsse auf persönlicher Ebene darstellen (z.B. Konzentrationsschwäche, Probleme bei der Durchführung des Tests, etc.) und somit die statistische Auswertung verzerren. Dazu wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen pro Kondition der gesamten Stichprobe ($\overline{M}_{\text{baseline}}$ und $\overline{SD}_{\text{baseline}}$, $\overline{M}_{\text{kongruent}}$ und $\overline{SD}_{\text{kongruent}}$, $\overline{M}_{\text{inkongruent}}$ und $\overline{SD}_{\text{inkongruent}}$) bestimmt. Vergleichsstudien wählten als

Ausschlusskriterium eine Abweichung von > 2 (Castellanos et al., 2009; Mogg et al., 1998) bis > 3 (Kemps et al., 2014; Nijs et al., 2010b) Standardabweichungen bzw. in einem Fall $> 3,5$ Standardabweichungen (Tapper et al., 2010). Hier wurde als Cut-Off-Wert eine Abweichung von $> 2,5$ Standardabweichungen vom konditionsspezifischen Mittelwert gewählt, wobei der Proband dann komplett ausgeschlossen werden sollte. Ein Proband überschritt diesen Wert zu allen drei Konditionen und wurde daher aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Dadurch wurden weitere 1,56 % der Daten ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 4,29 % der Daten durch den Ausschluss von Ausreißern entfernt.

3.4.2 Behaviorale Parameter

Behaviorale Parameter waren subjektive Einschätzungen der Probanden zu verschiedenen Symptomen und Zuständen, die in diesem Fall mittels 100 mm langen VAS mehrfach erhoben wurden (vgl. Abbildung 3). Folgende Parameter wurden dabei berücksichtigt:

- Hunger (VAS von „überhaupt nicht hungrig“ bis „extrem hungrig“)
- Sättigung (VAS von „überhaupt nicht gesättigt“ bis „extrem gesättigt“)

Am Ende des Experiments wurden die Probanden außerdem gefragt, ob sie ihrer Meinung nach eine Verum- oder eine Placebobehandlung erhalten hatten. Dann sollten die Probanden angeben, wie sicher sie sich mit dieser Einschätzung waren. Dazu wurde eine numerische Skala von 0 bis 10 verwendet, wobei 0 als „gar nicht sicher“ und 10 als „sehr sicher“ definiert waren.

3.4.3 Fragebögen

Die für die vorliegende Dissertation relevanten Fragebögen werden im Folgenden zusammengefasst.

3.4.3.1 Behavioral Inhibition System/Behavioral Approach System (BIS/BAS)

Der von Carver und White (1994) publizierte, validierte BIS/BAS ist ein Fragebogen zur Erhebung der Bestrafungs- (BIS) und Belohnungssensitivität (BAS) und enthält 24 Items

auf einer 4-stufigen Likert-Skala. Die Belohnungssensitivität (BAS) lässt sich wiederum in die drei Subgruppen Drive (BAS_d), Reward Responsiveness und Fun Seeking unterteilen.

Der innere Trieb nach Belohnung (gemessen mittels BAS_d) ist ein bekannter Einflussfaktor auf den Attentional Bias in Bezug auf appetitanregendes Essen (Tapper et al., 2010), weshalb er hier einerseits zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen, andererseits als möglicher Prädiktor des Attentional Bias gemessen wurde. Er wird im Fragebogen durch 4 Items erfasst und kann somit Werte zwischen 4 und 16 annehmen, wobei ein hoher Wert einen hohen inneren Trieb nach Belohnung impliziert.

3.4.3.2 Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)

Der DEBQ (van Strien et al., 1986) ist ein validierter Fragebogen mit 33 Items (bzw. 30 Items in der deutschen Version, Nagl et al., 2016) auf einer 5-stufigen Likert-Skala zur Detektierung dreier verschiedener Essverhalten, nämlich *Restrained*, *Emotional* und *External Eating*. Jede Subskala beinhaltet zehn Items und kann somit Werte zwischen zehn und 50 annehmen, wobei ein hoher Wert auf ein hohes gezügeltes, emotionales oder externes Essverhalten hinweist. Eine Korrelation des Attentional Bias insbesondere mit *External* und teilweise *Restrained Eating* wurde an mehreren Stellen vorbeschrieben (vgl. Abschnitt 1.5.4), weshalb der DEBQ zur Dokumentation eines möglichen Einflusses und zum Vergleich der Gruppen erhoben wurde.

3.4.3.3 Food Craving Questionnaires (FCQ) – State and Trait

Die FCQs (Cepeda-Benito et al., 2000) sind validierte Fragebögen zur Messung des Food Cravings, einerseits des generellen Food Cravings einer Person (im FCQ-T), andererseits des akuten Verlangens nach Essen (im FCQ-S). Craving ist ein starker Einflussfaktor auf den *Attentional Bias* (Kemps & Tiggemann, 2009). In dieser Studie wurde eine verkürzte Version des FCQ-T (Meule, Hermann & Kubler, 2014) mit 15 Items auf einer 6-stufigen Likert-Skala einmalig zu Beginn der Testsitzung erhoben, wobei bei einer Range von 15 bis 90 hohe Werte ein hohes generelles Food Craving anzeigen. Der FCQ-S (15 Items, 3-stufige Likert-Skala, Range 15 bis 30, hoher Wert zeigt hohes aktuelles Food Craving)

wurde hingegen sowohl zu Beginn als auch direkt vor und nach dem VPT erhoben. Damit sollte einerseits die Vergleichbarkeit der Gruppen mit dem zu Beginn erhobenen FCQ-T und -S ermittelt werden, andererseits das unmittelbare Food Craving vor Durchführung und nach dem VPT erneut gemessen werden, um zu überprüfen, inwiefern der VPT ein Food Craving induzieren kann. Außerdem sollte der Einfluss des Food Cravings unmittelbar vor dem VPT auf die verschiedenen Reaktionszeiten im VPT untersucht werden.

3.4.3.4 HADS

Der HADS (Zigmond & Snaith, 1983) wurde von jedem Probanden vor Beginn der Testsitzung ausgefüllt und von der Testleiterin direkt ausgewertet. Er besteht aus 14 Items (4-stufige Likert-Skala von 0 bis 3) und ist ein validiertes Instrument zur Erfassung von Ängstlichkeit und Depressivität (Bjelland et al., 2002) und gibt damit Aufschluss über die Neigung zu Depression und Angststörungen. Jede Subskala (Ängstlichkeit und Depressivität) beinhaltet je 7 Items und kann Werte zwischen 0 und 21 annehmen. Je höher der gemessene Wert, umso höher gilt die Ängstlichkeit bzw. Depressivität des Probanden. Der Fragebogen wurde einerseits als Ausschlusskriterium bei erhöhtem Wert (> 7) auf einer der beiden Subskalen verwendet, andererseits um die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der Ängstlichkeit und Depressivität zu untersuchen.

3.4.3.5 Demographischer Fragebogen

Im demographischen Fragebogen wurden Geschlecht, Alter, BMI sowie Hör- und Sehvermögen erfasst, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der demographischen und medizinischen Daten untersuchen zu können.

3.4.3.6 Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands

Vor Beginn der Testsitzung wurde von jedem Probanden ein allgemeiner Gesundheitsfragebogen zum Screening auf verschiedene akute und chronische Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Schwangerschaft oder Stillzeit ausgefüllt. Bei Auffälligkeiten in diesem Fragebogen wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 3.2).

3.4.3.7 Fragebogen zum Verlangen nach bestimmten Nahrungsmitteln

Dieser Fragebogen (vgl. Anhang) wurde den Probanden bereits vor der Testsitzung zugesandt. Auf einer numerischen Skala von eins bis fünf sollten die Probanden ihr generelles Verlangen nach 30 verschiedenen Lebensmittel angeben (1 = gar nicht, 2 = etwas, 3 = mittel, 4 = stark, 5 = sehr stark). Die 15 Nahrungsmittel, welche mit dem größten Verlangen vom jeweiligen Probanden angegeben wurden, wurden in den individualisierten VPT aufgenommen (vgl. Abschnitt 3.3.5).

3.4.4 Plasmaghrelin Spiegel

Insgesamt wurden zu den MZP 1 – 4 (vgl. Abbildung 3) Blutproben zur Bestimmung des Plasmaghrelin Spiegels in handelsübliche EDTA-Röhrchen (2,7 ml) entnommen. Die Röhrchen wurden vor Beginn der Testung mit 54 µl 4 mM 4-(2-Aminoethyl)benzolsulfonylfluorid-Hydrochlorid (Liu et al., 2008) präpariert. Die Blutproben wurden auf Eis gelagert, bis sie nach spätestens 60 min zuerst 10 min lang bei einer Temperatur von 4°C und einer Umdrehungszahl von 3000 g zentrifugiert wurden. Anschließend wurden je zwei Proben à 500 µl Plasma in einem Eppendorf Tube mit 100 µl 1 mM HCl versetzt, vorsichtig vermischt und bei -70°C bis zur endgültigen Auswertung gelagert. Die Bestimmung des Ghrelin Spiegels wurde dann protokollgemäß mittels des Human Ghrelin (total) ELISA Kit (Bestellnummer: EZGRT-89K) von Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland durchgeführt. Sowohl die primäre Verarbeitung der Blutproben am Testtag als auch die endgültige Auswertung erfolgten im biotechnologischen Labor des Instituts für Medizinische Psychologie der LMU.

3.4.5 Physiologische Parameter

Während der Präinterventions- und den beiden Postinterventionsmessungen wurden das EKG und das EGG aufgezeichnet. Die Analyse dieser physiologischen Parameter ist nicht Teil dieser Dissertation.

3.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25) durchgeführt. Vor Analyse der Daten wurden diese visuell, mittels Schiefe und Kurtosis und des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Parameter wurden mittels t-Tests und Varianz- und Kovarianzanalysen (ANOVA und ANCOVA) analysiert. Für nicht normalverteilte Parameter war die Analyse mittels nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test) vorgesehen. Bei dichotomen Parametern wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant definiert, bei multiplen post hoc Tests wurde die Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung des Signifikanzniveaus verwendet. Explorative Analysen wurden nicht Bonferroni-korrigiert.

Da eine starke Abhängigkeit der probandenspezifischen Reaktionszeiten zu den Konditionen *kongruent* und *inkongruent* von der probandenspezifischen Reaktionszeit zur Bedingung *baseline* angenommen wurde, wurde dies mittels einer Korrelationsanalyse untersucht. Es zeigte sich wie erwartet eine starke positive Korrelation zwischen $M_{baseline}$ und $M_{kongruent}$ ($p < 0,001$, $r = 0,957$) sowie $M_{inkongruent}$ ($p < 0,001$, $r = 0,950$). Daher wurde in der weiteren Auswertung $M_{baseline}$ als Kovariate verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Probanden und Vergleichbarkeit der Gruppen

4.1.1 Probanden

Insgesamt meldeten sich 240 Probanden auf die Aushänge zur Studie. Davon konnten 47 aufgrund fehlerhafter Kontaktdaten oder mangels telefonischer Erreichbarkeit nicht kontaktiert werden, 7 Probanden hatten bei telefonischer Kontaktierung kein Interesse mehr an der Teilnahme und 59 Probanden erfüllten die im telefonischen Vorscreening abgefragten Einschlusskriterien nicht. Mit 113 Probanden wurde ein Termin zur Studienteilnahme vereinbart, 14 weitere Probanden wurden nicht mehr eingeschlossen, da bereits alle Studienplätze vergeben waren. Von den 113 zur Studienteilnahme eingeladenen Probanden wurden 3 am Testtag vor Testbeginn ausgeschlossen, da sie Einschlusskriterien nicht erfüllten, 12 lehnten die Studienteilnahme ab und ein Proband erschien nicht zum vereinbarten Termin.

Von den 105 zur Studie zugelassenen Probanden erschienen sechs nicht zum vereinbarten Termin, 97 (49 Frauen, 48 Männer) nahmen regulär an der Studie teil. Eine Probandin wurde nachträglich aufgrund erhöhter Blutzuckerwerte ausgeschlossen, weshalb eine neue Probandin nachrückte, sodass insgesamt 97 Probanden in die Studie aufgenommen wurden. Da im Zuge der bereits angelaufenen Hauptstudie bereits 30 Testsitzungen durchgeführt worden waren, wurden 67 Probanden in die hier vorgestellte Untersuchung eingeschlossen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Probanden auf die fünf Studiengruppen.

Tabelle 1: Anzahl der Probanden pro Gruppe

Gruppe	Frauen	Männer	Insgesamt
Appetit	10	10	20
Sättigung	10	11	21
Kontrolle	12	10	22
Verum Appetit	1	1	2
Verum Sättigung	1	1	2

Alle Teilnehmer schlossen die Testsitzung ab. Da die beiden Verum-Gruppen bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden (vgl. Abschnitt 3.3) und ein Proband der Gruppe Appetit ausgeschlossen wurde (vgl. Abschnitt 3.4.1.1), gingen insgesamt die Daten von 63 Probanden (32 Frauen, 30 Männer) in die Auswertung ein.

4.1.2 Vergleichbarkeit der Gruppen

Die drei Gruppen wurden auf Vergleichbarkeit hinsichtlich soziodemographischer Merkmale, humoraler und behavioraler Parameter sowie Persönlichkeitsmerkmale untersucht. Hierzu wurden einfaktorielle ANOVAs bzw. bei nicht normalverteilten Daten der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter und BMI, alle p-Werte waren $>0,05$ (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der demographischen Merkmale Alter (in Jahren) und BMI (in kg/m^2)

	Appetit		Sättigung		Kontrolle		p-Wert
Alter	23,8±2,5	n=19	23,6±3,1	n=21	23,2±3,0	n=22	0,793
BMI	21,6±1,9	n=19	21,4±1,6	n=21	22,0±1,9	n=22	0,522

Im nächsten Schritt wurden die Gruppen auf Vergleichbarkeit bezüglich der behavioralen Parameter Hunger und Sättigung und der humoralen Parameter Blutzucker- und Ghrelinspiegel zu MZP 1 untersucht. Alle p-Werte waren $>0,05$, die Gruppen waren also vergleichbar (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der behavioralen und humoralen Parameter zu Beginn des Experiments (Blutzucker in mg/dl , Ghrelin in pg/ml)

	Appetit		Sättigung		Kontrolle		p-Wert
VAS_Hunger	5,1±3,0	n=19	6,1±2,0	n=21	5,6±2,6	n=22	0,429
VAS_Sättigung	3,2±2,7	n=19	2,2±2,4	n=21	2,3±1,9	n=22	0,317
Blutzucker	94,7±8,0	n=19	97,1±9,7	n=20	95,5±6,7	n=20	0,634
Ghrelinspiegel	408±156	n=18	373±117	n=18	395±117	n=20	0,709

Zuletzt wurden die Gruppen auf Vergleichbarkeit hinsichtlich verschiedener Persönlichkeitsmerkmale untersucht. Der Angst- und Depressionsscore wurden aus dem HADS

berechnet. Aus dem DEBQ wurde der *External Eating* sowie der *Restrained Eating* Score berechnet sowie aus dem BIS/BAS der *BAS_d* sowie der Belohnungssensitivitätsscore (*BAS_overall*). Mittels des FCQ-T wurde das generelle Food Craving ermittelt. Die Gruppen waren hinsichtlich aller genannten Merkmale vergleichbar, der p-Wert betrug stets >0,05 (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale

	Appetit		Sättigung		Kontrolle		p-Wert
HADS							
Angst	3,4±2,5	n=19	3,2±1,5	n=21	3,0±2,1	n=22	0,812
Depression	1,5±1,6	n=20	1,9±2,1	n=21	1,6±1,9	n=22	0,777
DEBQ							
External Eating	25,7±5,9	n=20	26,0±5,8	n=21	26,8±7,1	n=22	0,846
Restrained Eating	35,7±7,9	n=20	37,3±9,2	n=21	34,2±8,3	n=22	0,500
BIS/BAS							
BAS_overall	3,3±0,3	n=20	3,3±0,3	n=21	3,1±0,4	n=22	0,164
BAS_d	3,2±0,4	n=20	3,1±0,6	n=21	3,1±0,5	n=22	0,747
FCQ-T							
Food Craving	35,1±9,9	n=20	35,1±10,4	n=21	40,3±12,8	n=22	0,219

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Hauptstudie

Im Folgenden sollen kurz die Ergebnisse der Hauptstudie zusammengefasst werden (Hoffmann et al., 2018), da sie die Grundlage der nachfolgenden Auswertungen bilden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die MZP 2 und 3 (also 30 min und 60 min nach der Intervention), wobei die entsprechenden Werte für den Baseline-Wert (MZP 1) korrigiert wurden (vgl. Abschnitt 3.3.3 und Abbildung 3). Außerdem bezieht sich die Auswertung auf die gesamte Probandenpopulation (vgl. Abschnitt 3.3.1).

4.2.1 VAS für Hunger und Sättigung

Zunächst wurde eine gemischte ANCOVA mit dem Messwiederholungsfaktor *Messzeitpunkt*, korrigiert für das Hungergefühl zu MZP 1, und den Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* und *Geschlecht* gerechnet. Hierbei zeigte sich eine signifikante Interaktion von

*Gruppe*Geschlecht*Messzeitpunkt* ($F(2,83)=4,0$, $p=0,023$), wobei der Haupteffekt von *Gruppe* signifikant war ($F(2,83)=6,7$, $p=0,002$). Mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc Tests konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe *Sättigung* verglichen sowohl mit der Kontrollgruppe ($p=0,033$) als auch der Gruppe *Appetit* ($p=0,002$) signifikant niedrigere Werte für Hunger zum MZP 3 angegeben wurden. Die Gruppe *Appetit* zeigte keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

Analog zur Auswertung von Hunger wurde die Sättigung untersucht. Die Interaktion zwischen *Gruppe*, *Messzeitpunkt* und *Geschlecht* war hier nicht signifikant ($F(2,83)=2,5$, $p=0,102$), allerdings zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Gruppe* ($F(2,83)=11,1$, $p<0,001$). Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests ergaben ein signifikant höheres Sättigungsrating der Gruppe *Sättigung* im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0,001$) und der Gruppe *Appetit* ($p<0,001$) jeweils zum MZP 2 und 3. Die Gruppe *Appetit* zeigte erneut keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

4.2.2 Plasmaghrelin Spiegel

Auch hier wurde zunächst eine gemischte ANCOVA mit dem Messwiederholungsfaktor *Messzeitpunkt*, korrigiert für den Ghrelin-Wert zu MZP 1, und den Zwischenssubjektfaktoren *Gruppe* und *Geschlecht* gerechnet. Die Interaktion zwischen *Gruppe*, *Messzeitpunkt* und *Geschlecht* war nicht signifikant ($F(2,71)=2,7$, $p=0,075$), allerdings zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen *Gruppe*Geschlecht* ($F(2,71)=3,4$, $p=0,040$). In zwei separat durchgeführten gemischten ANCOVAs getrennt nach Geschlecht wurde ein signifikanter Haupteffekt von *Gruppe* bei den Frauen ($F(2,37)=4,4$, $p=0,019$), nicht jedoch bei den Männern ($F(2,33)=1,5$, $p=0,235$) nachgewiesen. Mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc Tests zeigte sich, dass der Effekt bei den Frauen durch höhere Ghrelin Spiegel zum MZP 2 in der Gruppe *Appetit* verglichen mit der Gruppe *Kontrolle* ausgelöst wurde ($p=0,019$). Die Gruppe *Sättigung* zeigte weder zur Kontrollgruppe noch zur Gruppe *Appetit* einen signifikanten Unterschied.

4.3 Auswertung des VPTs

Die durchschnittlichen Reaktionszeiten pro Kondition und Gruppe sowie für die gesamte Probandenpopulation sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten (in ms) pro Kondition und Gruppe sowie für die gesamte Probandenpopulation

	Appetit	Sättigung	Kontrolle	Gesamt
$\bar{M}_{\text{baseline}}$	424,6±42,7	434,7±57,0	436,3±40,1	432,2±46,7
$\bar{M}_{\text{kongruent}}$	423,9±36,4	438,1±57,4	434,7±38,4	432,6±44,9
$\bar{M}_{\text{inkongruent}}$	425,0±41,5	438,0±58,1	435,7±41,3	433,2±47,3

Es wurden im Folgenden die konditionsspezifischen $M_{\text{kongruent}}$ und $M_{\text{inkongruent}}$ korrigiert für M_{baseline} miteinander verglichen. In den beiden folgenden Abbildungen sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten sowie deren Standardabweichungen zu den Bedingungen *kongruent* und *inkongruent*, korrigiert für die Kovariate M_{baseline} , für die drei Gruppen *Kontrolle*, *Appetit* und *Sättigung* dargestellt, wobei Abbildung 8 die Reaktionszeiten der Frauen und Abbildung 9 die der Männer zeigt.

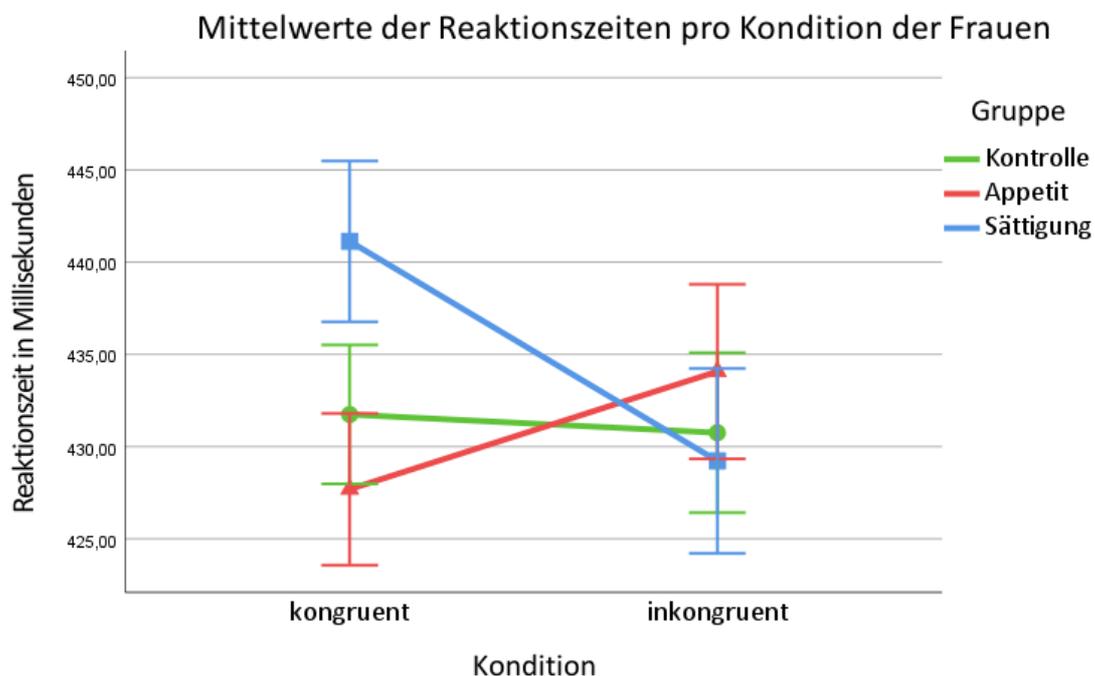


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Kondition und pro Gruppe der Frauen, korrigiert für die Kovariate M_{baseline}

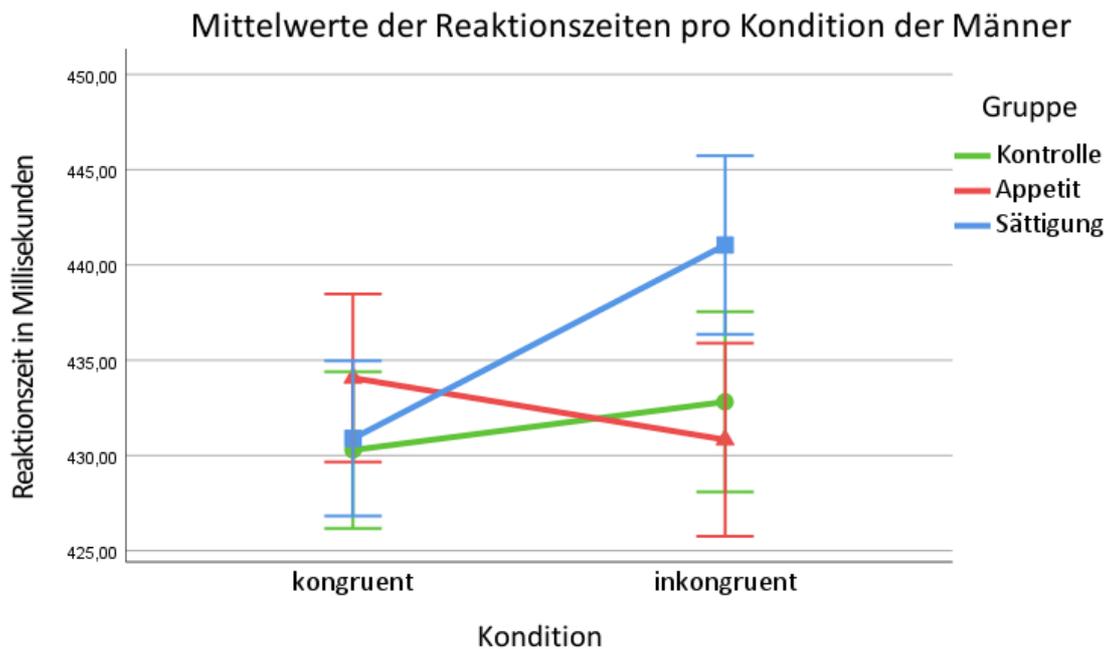


Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Kondition und pro Gruppe der Männer, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$

Zunächst wurde eine gemischte ANCOVA mit dem Messwiederholungsfaktor *Kondition*, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$, und mit den Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* und *Geschlecht* durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen *Kondition*, *Gruppe* und *Geschlecht* ($F(2,55)=4,19, p=0,020$). In zwei separat für die Gruppen *Appetit* und *Sättigung* durchgeführten gemischten post-hoc ANCOVAs mit dem Messwiederholungsfaktor *Kondition*, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$, mit dem Zwischensubjektfaktor *Geschlecht* ergab sich nach Bonferroni-Korrektur eine signifikante Interaktion in der Gruppe *Sättigung* von *Kondition*Geschlecht* ($F(1,18)=6,14, p=0,046$), jedoch nicht in der Gruppe *Appetit* ($F(1,16)=2,27, p=0,304$). Die Gruppe *Sättigung* wurde daher weiter untersucht. Es konnte mittels zweier Bonferroni-korrigierter ANCOVAs getrennt nach Geschlecht mit dem Messwiederholungsfaktor *Kondition*, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$, ermittelt werden, dass sich in der Gruppe *Sättigung* bei den Frauen der Mittelwert der Reaktionszeiten zur Kondition *kongruent* ($M_{kongruent}=473,4\pm 45,3$ ms) signifikant vom Mittelwert der Reaktionszeiten zur Kondition *inkongruent* ($M_{inkongruent}=464,9\pm 55,6$ ms) unterschied ($F(1,8)=6,9, p=0,044$, vgl. Abbildung 10). Dieser Effekt ließ sich bei den Männern der Gruppe *Sättigung* ($F(1,9)=0,004, p=1$) nicht nachweisen.

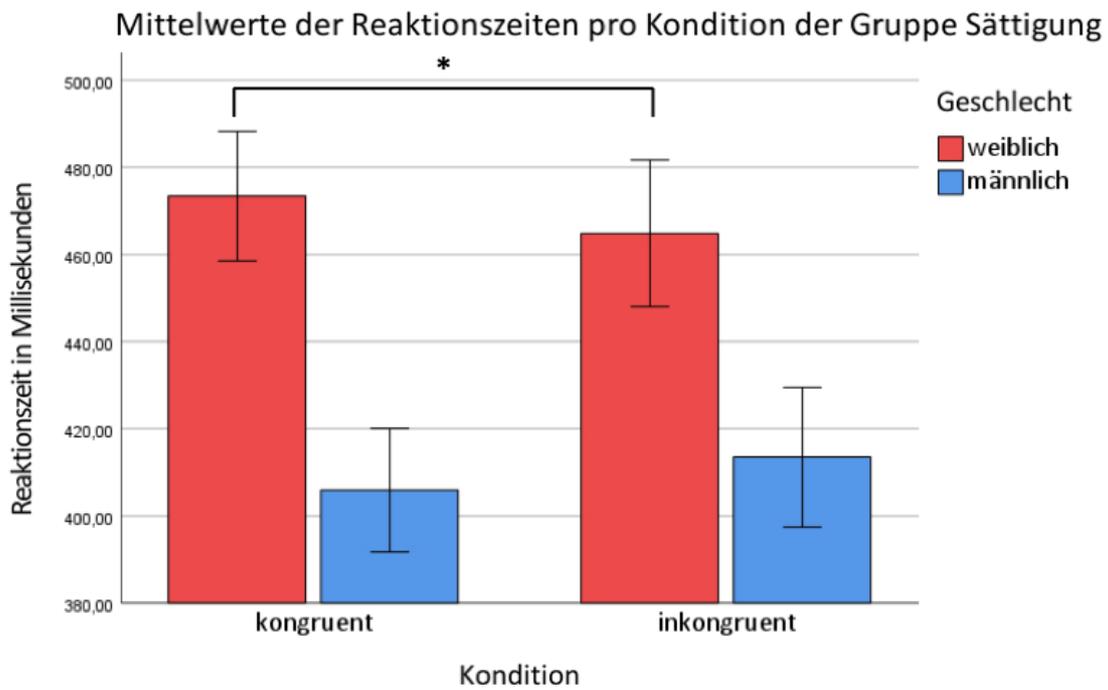


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Kondition der Gruppe Sättigung getrennt für Frauen und Männer, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$

Um festzustellen, ob der beschriebene Effekt auf einer langsameren Reaktion zur Bedingung *kongruent* oder auf einer schnelleren Reaktion zur Bedingung *inkongruent* beruht, wurden zwei separate gepaarte t-Tests bei den Frauen der Gruppe *Sättigung* durchgeführt, wobei jeweils $M_{kongruent}$ bzw. $M_{inkongruent}$ mit $M_{baseline}$ verglichen wurden. Beide t-Test waren nicht signifikant (bei $M_{kongruent}$ $p=0,496$, bei $M_{inkongruent}$ $p=1$), der Effekt konnte also nicht weiter spezifiziert werden.

4.4 Explorative Korrelationsanalysen

4.4.1 Behaviorale Parameter

Mittels explorativer Korrelationsanalysen wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen den behavioralen Parametern Hunger, Sättigung und Food Craving zu MZP 3 (also direkt vor Durchführung des VPTs) und den im VPT erhobenen Parametern $M_{kongruent}$ und $M_{inkongruent}$ zeigte. Die Korrelationsanalysen wurden aufgrund der gefundenen Unterschiede zwischen Frauen und Männern (vgl. Abschnitt 4.3) geschlechtergetrennt durchgeführt. Dabei wurden für alle Messwerte Baseline-Korrekturen durchgeführt. Bei Hunger und Sättigung wurde somit die Differenz des VAS-Wertes für MZP 3 abzüglich

MZP 1 verwendet und für Food Craving der FCQ-S-Wert zu MZP 3 abzüglich des FCQ-S-Wertes der Vorbereitungsphase. Auch die Reaktionszeiten wurden um den Baseline-Wert korrigiert ($M_{\text{kongruent}}$ und $M_{\text{inkongruent}}$ abzüglich M_{baseline}).

Für Hunger zeigte sich bei den Frauen eine signifikante positive Korrelation mit $M_{\text{inkongruent}}$ ($p=0,046$, $r=0,356$), nicht jedoch mit $M_{\text{kongruent}}$ ($p=0,685$, $r=0,075$). Bei den Männern konnte keine Korrelation nachgewiesen werden ($M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,162$, $r=-0,262$; $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,473$, $r=-0,136$).

Für Sättigung ergab sich bei den Frauen kein Nachweis einer Korrelation mit $M_{\text{inkongruent}}$ ($p=0,062$, $r=-0,334$) oder $M_{\text{kongruent}}$ ($p=0,790$, $r=0,049$). Bei den Männern zeigte sich ebenso keine Korrelation ($M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,626$, $r=0,093$; $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,595$, $r=0,101$).

Bei Food Craving zeigte sich analog zu Hunger bei den Frauen eine positive Korrelation mit $M_{\text{inkongruent}}$ ($p=0,028$, $r=0,389$) und keine Korrelation mit $M_{\text{kongruent}}$ ($p=0,778$, $r=0,052$). Bei den Männern fand sich für beide Konditionen keine Korrelation mit Food Craving ($M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,210$, $r=-0,236$; $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,658$, $r=-0,084$).

4.4.2 Plasmaghrelin Spiegel

Die Ergebnisse der Hauptstudie (vgl. Abschnitt 4.2.2) zeigten einen signifikanten Unterschied des Ghrelinspiegels zum MZP 2 bei den Frauen in der Gruppe *Appetit* verglichen mit der Kontrollgruppe. Zum MZP 3 (also direkt vor dem VPT) zeigte sich bereits kein Unterschied mehr. Es wurden daher beide MZP für die Korrelationsanalyse verwendet. In bivariaten Korrelationsanalysen zwischen den Baseline-korrigierten Werten für Ghrelin zum MZP 2 und 3 (also abzüglich Ghrelin zum MZP 1) und den Baseline-korrigierten Werten für $M_{\text{kongruent}}$ und $M_{\text{inkongruent}}$ wurde bei den Frauen kein Hinweis auf eine signifikante Korrelation gefunden (MZP 2: $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,663$, $r=-0,083$; $M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,355$, $r=0,175$; MZP 3: $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,119$, $r=0,296$; $M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,510$, $r=0,127$). Ebenso zeigte sich bei den Männern keine signifikante Korrelation (MZP 2: $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,242$, $r=0,238$; $M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,149$, $r=0,291$; MZP 3: $M_{\text{kongruent}}$ $p=0,344$, $r=0,193$; $M_{\text{inkongruent}}$ $p=0,817$, $r=-0,048$).

4.4.3 Persönlichkeitsmerkmale

Zuletzt wurde untersucht, ob sich eine Korrelation bestimmter Persönlichkeitsmerkmale mit dem hier gemessenen Attentional Bias finden ließ. Hierzu wurden die Zusammenhänge zwischen den Baseline-korrigierten Werten für $M_{kongruent}$ und $M_{inkongruent}$ mit dem generellen Food Craving (erhoben mittels FCQ-T), den beiden Essverhalten *External* und *Restrained Eating* (beide erhoben mittels DEBQ) und dem inneren Trieb nach Belohnung (erhoben mittels BIS/BAS, Unterskala BAS_d) untersucht. Tabelle 6 zeigt die sich daraus ergebenden p- und r-Werte. Bei den Frauen zeigte sich keine signifikante Korrelation mit einem der untersuchten Persönlichkeitsmerkmale. Bei den Männern konnte eine positive Korrelation zwischen *Restrained Eating* und $M_{inkongruent}$ sowie eine negative Korrelation zwischen dem inneren Trieb nach Belohnung und $M_{inkongruent}$ gefunden werden.

Tabelle 6: p- und r-Werte der Korrelationsanalyse verschiedener Persönlichkeitsmerkmale mit $M_{kongruent}$ und $M_{inkongruent}$, kontrolliert für die Kontrollvariable $M_{baseline}$ (*=signifikant)

	Frauen		Männer	
	$\bar{M}_{kongruent}$	$\bar{M}_{inkongruent}$	$\bar{M}_{kongruent}$	$\bar{M}_{inkongruent}$
FCQ-T	p=0,282 r=0,196	p=0,778 r=0,052	p=0,915 r=0,020	p=0,231 r=-0,225
DEBQ_External	p=0,231 r=-0,218	p=0,732 r=-0,063	p=0,659 r=-0,084	p=0,704 r=0,072
DEBQ_Restrained	p=0,772 r=-0,053	p=0,503 r=-0,123	p=0,656 r=0,085	*p=0,023 r=0,414
BAS_d	p=0,863 r=0,032	p=0,685 r=0,075	p=0,239 r=-0,222	*p=0,013 r=-0,447

4.5 Explorative Analyse zur Stabilität des Placeboeffekts nach VPT

In einer explorativen Analyse wurde zuletzt untersucht, ob die in Abschnitt 4.2 durch Erwartungsmanipulation induzierten Veränderungen der behavioralen Parameter sowie des Ghrelinspiegels auch nach Durchführung des VPTs noch nachweisbar waren, also stabil blieben. Dazu wurden die behavioralen Parameter Hunger, Sättigung und Food Craving sowie der Plasmaghrelinspiegel analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit die Durchführung des VPTs an sich die erhobenen behavioralen Parameter sowie den Plasmaghrelinspiegel verändert hat. Dazu wurden die entsprechenden Parameter

zum MZP 3 und MZP 4, korrigiert für MZP 1, verglichen, um eine mögliche durch den VPT induzierte Parameteränderung zu zeigen.

4.5.1 Behaviorale Parameter

4.5.1.1 VAS für Hunger und Sättigung

Um einen Gruppenunterschied des Hungergefühls nach dem VPT zu messen, wurde eine einfaktorische ANCOVA mit dem abhängigen Faktor VAS_Hunger zum MZP 4, korrigiert für die Kovariate VAS_Hunger zum MZP 1, und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* gerechnet, wobei sich ein signifikanter Unterschied zeigte ($F(2,57)=4,88$, $p=0,011$). In post-hoc Tests zeigte sich, dass der Unterschied wie bei MZP 3 in einem signifikant niedrigeren Hungerrating der Gruppe *Sättigung* im Vergleich zur Gruppe *Kontrolle* ($F(1,39)=5,82$, $p=0,021$) und *Appetit* ($F(1,37)=7,24$, $p=0,011$) lag (vgl. Abbildung 11). Zwischen den Gruppen *Kontrolle* und *Appetit* zeigte sich kein Unterschied ($F(1,37)=0,167$, $p=0,685$).

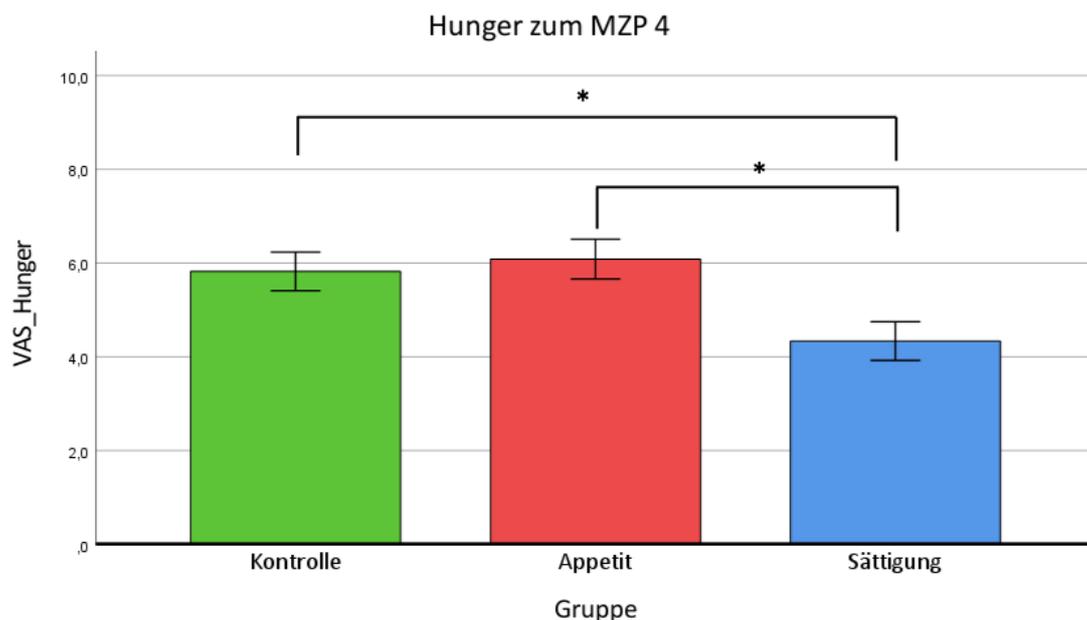


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittels VAS erhobenen Hungerratings zum MZP 4, korrigiert für die VAS_Hunger zum MZP 1

Dann wurde eine ANCOVA mit dem Messwiederholungsfaktor *Messzeitpunkt*, korrigiert für die Kovariate Hunger zum MZP 1, durchgeführt, um einen möglichen Unterschied

des Hungergefühls vor und nach dem VPT zu messen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hunger zu MZP 3 und 4 ($F(1,59)=1,22$, $p=0,274$).

Analog zur Auswertung der VAS für Hunger wurden die VAS für Sättigung analysiert. Die einfaktorielle ANCOVA mit dem abhängigen Faktor VAS_Sättigung zum MZP 4, korrigiert für die Kovariate VAS_Sättigung zum MZP 1, und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* ergab keinen signifikanten Unterschied ($F(2,57)=2,88$, $p=0,065$).

Die ANCOVA für das Sättigungsgefühl zeigte, dass das Sättigungsrating zum MZP 3 signifikant höher war ($2,9\pm 2,6$) als zum MZP 4 ($2,6\pm 2,4$) ($F(1,59)=5,81$, $p=0,019$). Post-hoc Tests zeigten, dass der Effekt nur in der Gruppe *Sättigung* ($F(1,19)=12,20$, $p=0,002$), nicht aber in den Gruppen *Kontrolle* ($F(1,19)=0,35$, $p=0,563$) und *Appetit* ($F(1,17)=0,77$, $p=0,393$) nachweisbar war (vgl. Abbildung 12). In der Gruppe *Sättigung* wurde zum MZP 3 auf der VAS ein durchschnittlicher Wert von $4,1\pm 2,8$ für Sättigung angegeben, zum MZP 4 von $3,4\pm 2,8$.

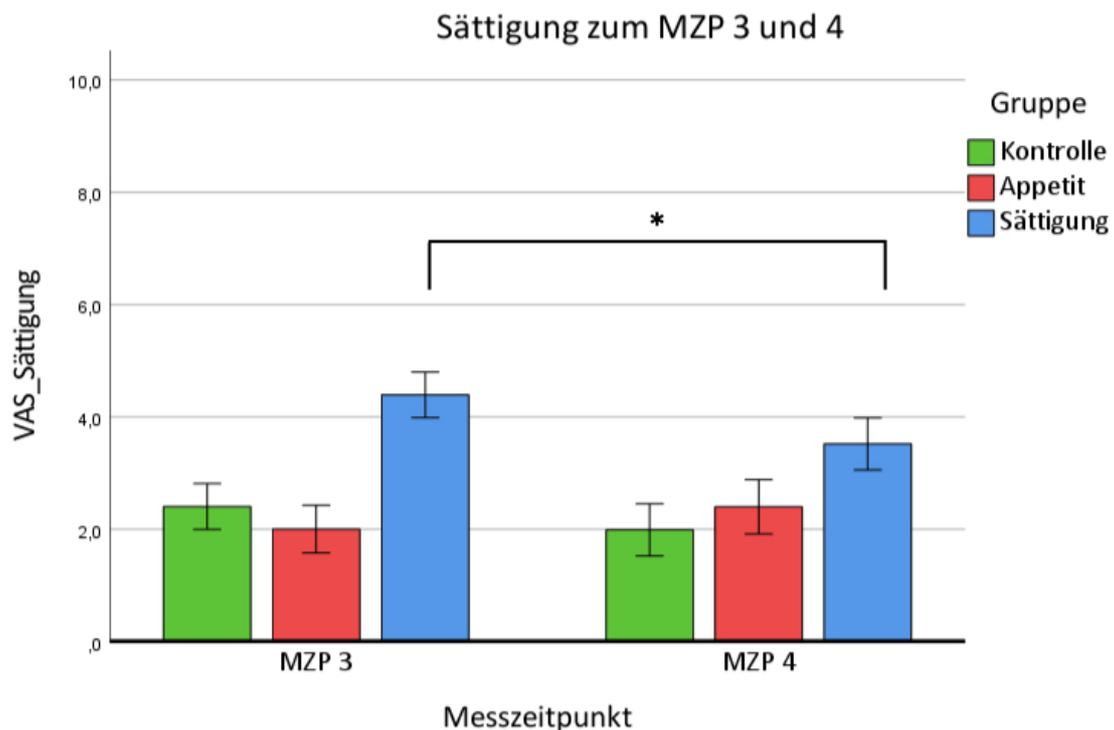


Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels VAS erhobenen Sättigungsratings zum MZP 3 und 4, korrigiert für MZP 1

4.5.1.2 Fragebogen zum aktuellen Food Craving (FCQ-S)

Da das Food Craving nicht mittels VAS sondern des FCQ-S erfasst wurde und bisher nicht untersucht wurde, ob Food Craving durch die Placebointervention beeinflusst wurde, wurde dies zunächst exploriert. In Abbildung 13 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels FCQ-S erhobenen aktuellen Food-Craving-Werte pro Gruppe zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten (in der Vorbereitungsphase sowie zu MZP 3 und 4, vgl. Abbildung 3) dargestellt.

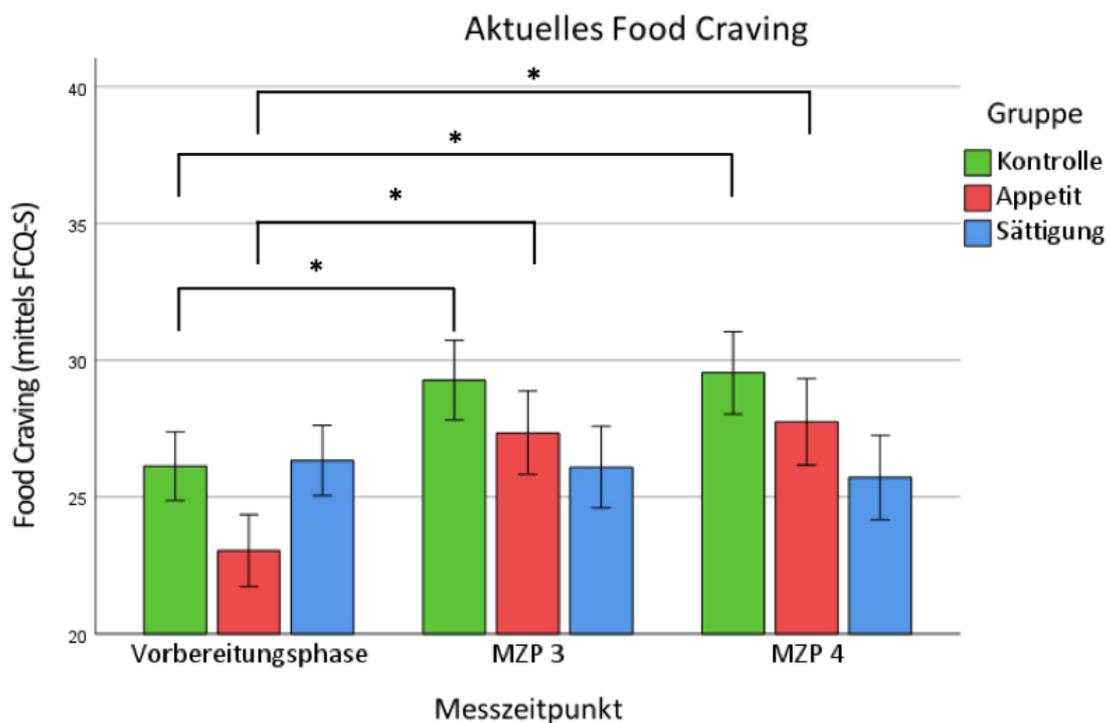


Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen pro Gruppe des Food Cravings, gemessen mit dem FCQ-S, in der Vorbereitungsphase sowie zu MZP 3 und 4

Eine gemischte ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor *Messzeitpunkt* und den Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* und *Geschlecht* ergab eine signifikante Interaktion von *Messzeitpunkt*Gruppe* ($F(4,112)=3,58, p=0,009$). In neun post-hoc durchgeführten Bonferroni-korrigierten verbundenen t-Tests wurden für jede Gruppe separat die FCQ-S-Werte nach Messzeitpunkten miteinander verglichen. Tabelle 7 zeigt die p-Werte.

Tabelle 7: p-Werte (*=signifikant) der neun post-hoc durchgeführten verbundenen t-Tests zum Vergleich der FCQ-S-Werte nach Messzeitpunkt pro Gruppe

	Appetit	Sättigung	Kontrolle
Vorbereitung vs. MZP 3	*p=0,003	p=0,880	*p=0,004
Vorbereitung vs. MZP 4	*p=0,001	p=0,703	*p=0,003
MZP 3 vs. MZP 4	p=0,385	p=0,451	p=0,654

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem in der Vorbereitungsphase erhobenen Food Craving sowie den zu MZP 3 und MZP 4 erhobenen Werten bei den Gruppen *Appetit* und *Kontrolle*. Dabei kam es jeweils zu einem Anstieg des Food Cravings bei MZP 3 und 4 im Vergleich zur Vorbereitungsphase. Zwischen MZP 3 und 4 kam es zu keiner signifikanten Veränderung. In der Gruppe *Kontrolle* lag das Food Craving in der Vorbereitungsphase bei $26,1 \pm 6,9$, bei MZP 3 bei $29,3 \pm 7,1$ und bei MZP 4 bei $29,6 \pm 8,0$. In der Gruppe *Appetit* veränderte sich der Wert des Food Cravings von $23,4 \pm 5,5$ in der Vorbereitungsphase zu $27,6 \pm 6,8$ bei MZP 3 zu $28,0 \pm 5,8$ bei MZP 4. In der Gruppe *Sättigung* gab es keine signifikante Veränderung (Vorbereitungsphase: $26,3 \pm 5,0$, MZP 3: $26,1 \pm 6,6$, MZP 4: $25,7 \pm 7,1$) (vgl. auch Abbildung 13).

Mittels zweier einfaktorieller ANCOVAs wurde analog zur Auswertung für Hunger und Sättigung nun für die MZP 3 und 4 untersucht, ob sich ein Gruppenunterschied finden ließ. Dabei wurde für den FCQ-S-Wert in der Vorbereitungsphase korrigiert. Zu MZP 3 zeigte sich kein Effekt ($F(2,58)=2,59$, $p=0,084$). Für MZP 4 zeigte sich ein signifikanter Effekt von *Gruppe* ($F(2,58)=3,72$, $p=0,030$). In post-hoc Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *Sättigung* und *Kontrolle* nachgewiesen werden ($F(1,40)=4,61$, $p=0,038$) (vgl. Abbildung 14). Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen *Sättigung* und *Appetit* ($F(1,37)=3,82$, $p=0,058$) und den Gruppen *Kontrolle* und *Appetit* ($F(1,38)=0,22$, $p=0,643$) nachgewiesen werden.

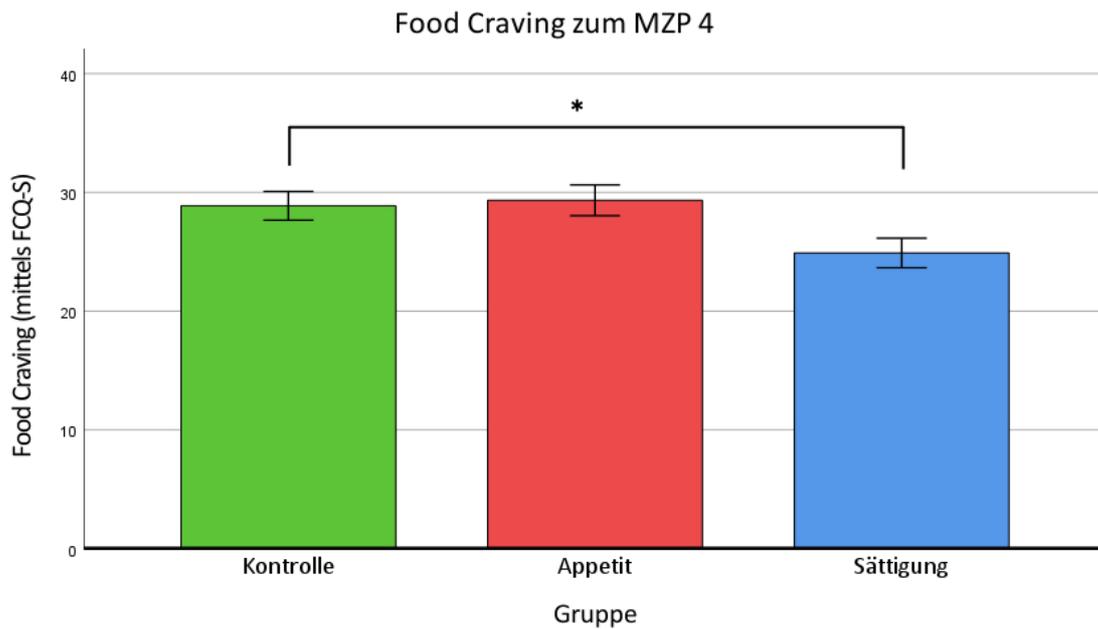


Abbildung 14: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittels FCQ-S erhobenen Food Cravings zum MZP 4, korrigiert für Food Craving in der Vorbereitungsphase

4.5.2 Plasmaghrelin Spiegel

Es wurde mittels einfaktorier ANCOVA mit dem abhängigen Faktor Ghrelin zum MZP 4, korrigiert für die Kovariate Ghrelin zum MZP 1, und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* untersucht, ob ein signifikanter Unterschied des Ghrelinspiegels nach dem VPT besteht. Hierbei ergab sich kein signifikanter Effekt ($F(2,48)=1,78$, $p=0,179$).

Eine ANCOVA mit dem Messwiederholungsfaktor *Messzeitpunkt*, korrigiert für die Kovariate Ghrelin zum MZP 1, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ghrelinspiegel bei MZP 3 und 4 ($F(1,50)=0,90$, $p=0,348$).

4.6 Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit

Abbildung 15 zeigt die Einschätzung der Probanden in den beiden Interventionsgruppen *Appetit* und *Sättigung* bezüglich der Gruppenzugehörigkeit (Verum oder Placebo) nach Ende der Testung.

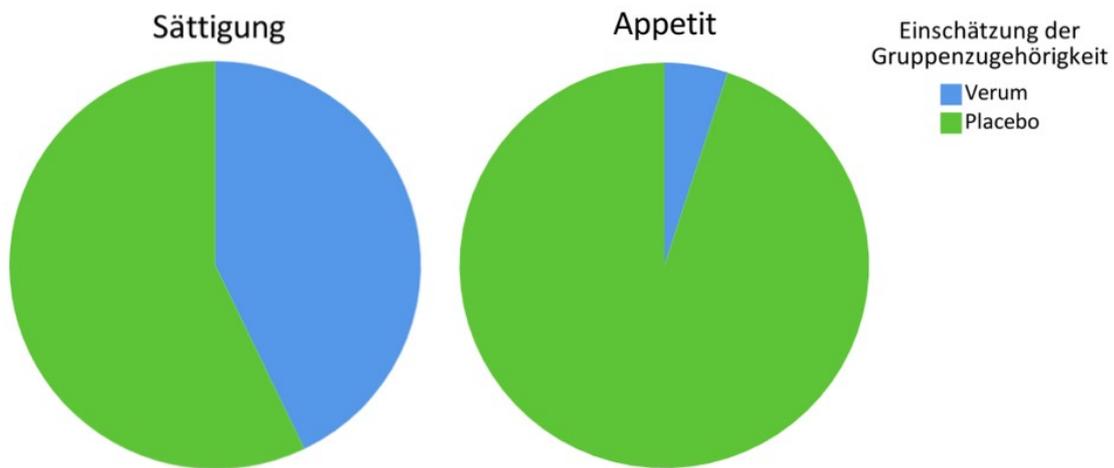


Abbildung 15: Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit (Verum oder Placebo) der Gruppen *Appetit* (19 Probanden) und *Sättigung* (21 Probanden)

Während in der Gruppe *Appetit* nur ein Proband (5,3%) glaubte, ein Verum erhalten zu haben, und die anderen 18 Probanden (94,7%) vermuteten, ein Placebo erhalten zu haben, glaubten in der Gruppe *Sättigung* neun Probanden (42,9%) an eine Verumbehandlung und 12 Probanden (57,1%) an eine Placebobehandlung. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *Appetit* und *Sättigung* bezüglich der Glaubhaftigkeit der Behandlung nachgewiesen werden ($p=0,006$), wobei signifikant mehr Probanden der Sättigungsgruppe an eine Verumbehandlung glaubten. Aufgrund der gefundenen Unterschiede zwischen Frauen und Männern wurde untersucht, ob ein geschlechtsspezifischer Unterschied vorliegt. Insgesamt glaubten vier Frauen (20%) bzw. sechs Männer (30%) an eine Verumbehandlung und 16 Frauen (80%) bzw. 14 Männer (70%) an eine Placebobehandlung. Der Unterschied war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p=0,465$).

5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die Induktion eines Attentional Bias bezüglich nahrungsassoziierter Reize durch eine Placebointervention an insgesamt 63 gesunden Männern und Frauen. Ziel war es, mithilfe des VPTs einen Attentional Bias nachzuweisen sowie mögliche Einflussfaktoren auf den Attentional Bias zu untersuchen, insbesondere das Hunger- und Sättigungsgefühl, Food Craving sowie den Plasmaghrelinspiegel. Außerdem sollte in explorativen Analysen die Stabilität des induzierten Placeboeffekts auf Sättigung und Hunger nach dem VPT untersucht werden sowie eine Veränderung der Parameter durch den VPT ausgeschlossen werden. Des Weiteren diente die Studie der Etablierung des VPTs als Messinstrument in der Placeboforschung bzw. seiner Untersuchung auf Praktikabilität in diesem Forschungsgebiet.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hauptstudie zeigten, dass die Placebointervention in der Gruppe *Sättigung* das Hunger- und Sättigungsgefühl auf subjektiver Ebene erfolgreich senken bzw. steigern konnte, ein Einfluss auf den Ghrelinspiegel zeigte sich nicht. Bei der Gruppe *Appetit* dagegen konnte kein Effekt auf die subjektiven Parameter nachgewiesen werden, dafür wurde bei den Frauen eine Erhöhung des Ghrelinspiegels durch die Placebointervention beobachtet (Hoffmann et al., 2018). Die Appetit- und Sättigungsinduktion durch eine Erwartungsmanipulation war also teilweise erfolgreich, weshalb die Gruppen in den weiteren, hier vorgenommenen Analysen getrennt betrachtet werden konnten. Es muss noch berücksichtigt werden, dass der Effekt auf den humoralen Parameter Ghrelin nur zu MZP 2 beobachtet werden konnte, nicht mehr zu MZP 3. Unmittelbar vor Durchführung des VPTs war also kein Unterschied des Ghrelinspiegels zwischen den Gruppen mehr messbar.

Die Induktion eines Attentional Bias war bei den Frauen erfolgreich. So zeigten sich in der Gruppe *Sättigung* signifikant langsamere Reaktionszeiten zur Kondition *kongruent* als zur Kondition *inkongruent*. Ob der Effekt auf einer langsameren Reaktionszeit zur Kondition *kongruent* oder einer schnelleren Reaktion zur Kondition *inkongruent* basiert,

konnte nicht weiter spezifiziert werden. Bei den Männern konnte kein Attentional Bias nachgewiesen werden.

In den explorativen Korrelationsanalysen zur Erforschung von Einflussfaktoren auf den Attentional Bias zeigte sich bei den Frauen eine positive Korrelation des Attentional Bias mit den subjektiven Parametern Hunger und Food Craving. Das subjektive Sättigungsgefühl sowie der Ghrelinspiegel standen zu keinem Zeitpunkt und weder bei den Frauen noch bei den Männern in einem Zusammenhang mit dem Attentional Bias. Außerdem wurde der Zusammenhang mit vier Persönlichkeitsmerkmalen exploriert, von welchen bereits in der Literatur zumindest in Einzelstudien ein Einfluss auf den Attentional Bias beschrieben wurde (vgl. Abschnitt 1.5.4). Hier zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Attentional Bias und generellem Food Craving und *External Eating*. Nur bei den Männern ergab sich eine positive Korrelation von *Restrained Eating* und eine negative Korrelation des inneren Triebs nach Belohnung mit dem Attentional Bias.

Zuletzt wurde explorativ untersucht, ob die mittels Placebointervention induzierten Veränderungen von Hunger- und Sättigungsgefühl auch nach dem VPT in gleicher Form nachweisbar waren. Nach dem VPT zeigte die Gruppe *Sättigung* weiterhin ein signifikant niedrigeres Hungergefühl im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, wohingegen sich das Sättigungsgefühl nicht mehr zwischen den Gruppen unterschied. Das Sättigungsgefühl lag jedoch in der Gruppe *Sättigung* vor dem VPT signifikant höher als danach, beim Hungergefühl ergab sich kein Unterschied. Das Food Craving war nach Placebointervention in den Gruppen *Kontrolle* und *Appetit* signifikant höher als davor, in der Gruppe *Sättigung* zeigte sich kein Unterschied. Auch nach Durchführung des VPTs war dieser Effekt noch nachweisbar. Ein Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich vor dem VPT nicht nachweisen, nach dem VPT zeigte sich bei der Gruppe *Sättigung* ein signifikant niedrigeres Food Craving als bei der Gruppe *Kontrolle*. Beim Plasmaghrelinspiegel zeigte sich weder ein Unterschied zwischen den Gruppen nach dem VPT noch ein Unterschied des Spiegels vor und nach dem VPT.

Insgesamt glaubten deutlich mehr Probanden der Gruppe *Sättigung*, eine echte Behandlung erhalten zu haben, als in der Gruppe *Appetit*.

5.2 Diskussion der Methoden

Die Studie wurde randomisiert, kontrolliert und doppelt verblindet durchgeführt. Sie war wie bereits erwähnt in eine größere Studie zur Erforschung des Placeboeffekts von Hunger und Sättigung auf subjektive, humorale und physiologische Parameter eingebettet. Die Größe der drei Gruppen, die in die Auswertung miteinbezogen wurden (*Appetit*, *Sättigung* und *Kontrolle*), war aufgrund der bereits begonnenen Hauptstudie vorher nicht bekannt. Die Gruppen zeigten sich jedoch nach Entblindung etwa gleich groß (20, 21 und 22 Probanden) sowie ausgeglichen in der Geschlechterverteilung. Außerdem waren die Gruppen bezüglich relevanter soziodemographischer, humoraler, behavioraler sowie persönlichkeitspezifischer Parameter vergleichbar. Als Kritikpunkt muss die kleine Gruppengröße bei geschlechtergetrennter Betrachtung (je nach Gruppe zehn bis zwölf Probanden) genannt werden. Hier sollte bei Folgestudien auf entweder eine größere Gesamtprobandenanzahl oder eine Fokussierung auf ein Geschlecht bzw. eine Placebointerventionsgruppe geachtet werden.

Insgesamt lief die Studie protokollgerecht ab, die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden stets eingehalten, wobei eine Probandin nach Durchführung des Experiments ausgeschlossen wurde, nachdem ein erhöhter Nüchternblutzuckerwert erst im Nachhinein aufgefallen war. Für sie wurde eine weitere Probandin rekrutiert. Alle Testsituationen wurden von einer weiblichen Versuchsleiterin geleitet, insgesamt gab es zwei verschiedene Testleiterinnen. Dies kann kritisch gewertet werden, da Kontextfaktoren, wie Erfahrungen oder Merkmale des Arztes bzw. in diesem Fall der Versuchsleiterin einen Einfluss auf den Placeboeffekt haben können (di Blasi et al., 2001). Auf der anderen Seite kann auch argumentiert werden, dass die Objektivität der Studie durch verschiedene Testleiterinnen erhöht wurde, da die Ergebnisse so unabhängiger von einem einzelnen Testleiter sind. In dieser Studie wurde außerdem mittels genauer Protokolle bezüglich des Ablaufs und Kommunikationsanweisungen im Umgang mit dem Probanden versucht, eine möglichst hohe Standardisierung der Untersuchungsbedingungen unabhängig von der Testleiterin zu erreichen. Die Randomisierung wurde wie geplant durch eine weitere Person, die keinen Kontakt zu den Probanden hatte, mittels eines computerbasierten Zufallsgenerators durchgeführt, die doppelte Verblindung konnte

aufrechterhalten werden. Bei der Auswahl der Placebointervention wurde zwar beachtet, dass insbesondere physikalische Placebobehandlungen stärkere Placeboeffekte hervorrufen können (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). Die Vorteile einer pharmakologischen Placebointervention überwogen jedoch in diesem Studiendesign, nämlich die einfache Umsetzbarkeit und das günstige Kostenverhältnis, welches insbesondere zu beachten war, da es sich um eine Pilotstudie zur Erforschung des Placeboeffekts auf Hunger und Sättigung handelte. Außerdem konnten so unterschiedliche Erwartungsmanipulationen für die beiden konträren Studiengruppen (*Appetit* und *Sättigung*) sowie die Kontrollgruppe eingesetzt werden, die glaubhaft begründbar waren. Kritisch muss hier jedoch betrachtet werden, dass in der Gruppe *Sättigung* signifikant mehr Probanden an eine Verumbehandlung glaubten, obwohl sie ein Placebo erhalten hatten, als in der Gruppe *Appetit*. Die Erwartungsmanipulation war also überzeugender in der Gruppe *Sättigung*.

Als Messinstrument für den Attentional Bias wurde der VPT ausgewählt, der bereits in diversen anderen Studien mit nahrungsassoziiertem Attentional Bias verwendet wurde (Nijs et al., 2010b; Tapper et al., 2010). Der VPT bietet die Vorteile, dass er schnell und einfach durchführbar ist, außer einem leistungsfähigen PC und der entsprechenden Software keine kostenintensiven Ressourcen notwendig sind sowie dass er eines der etabliertesten Messverfahren des Attentional Bias darstellt (Yiend, 2010). Weiterhin können durch die Auswahl der Expositionsdauer verschiedene Prozessstadien der Aufmerksamkeitsregulation adressiert werden (vgl. Abschnitt 1.4.3), wobei der VPT vor allem bei subliminaler Expositionsdauer zuverlässig einen Attentional Bias messen kann (Bar-Haim et al., 2007). Hier wurde eine Expositionsdauer von 100 ms gewählt (also im subliminalen Bereich). Bei dieser Expositionsdauer konnte in anderen Studien besonders gut ein nahrungsmittelassoziierter Bias gemessen werden (Tapper et al., 2010). Der VPT hat weiterhin den Vorteil, dass er eine Unterscheidung zwischen *schnellerer Orientierung* zu oder einer *verzögerten Loslösung* von nahrungsrelevanten Reizen unterscheiden kann, wenn auch eine Messung der konditionsunabhängigen Reaktionszeit erfolgt (Koster et al., 2004). Dies wurde hier durch die Messung zur Kondition *baseline* umgesetzt. Trotzdem gilt zu bedenken, dass der VPT ein indirektes Messverfahren ist. Direkte

Messverfahren wie fMRI oder Eye-Movement-Messungen bieten den Vorteil, dass die Aufmerksamkeitsallokation direkt beurteilt werden kann und nicht aus Reaktionszeiten extrapoliert werden muss. Insgesamt zeigen direkte Messverfahren jedoch keine größeren Effektstärken des Attentional Bias als indirekte Messverfahren (Pool et al., 2016) und sind zusätzlich technisch und zeitlich deutlich ressourcenintensiver.

Um die Konzentration zu erhalten und keine automatisierte Routine im Klicken der Tasten durch die Probanden zu ermöglichen, wurde zwischen der Darstellung der Bildpaare eine variable Pufferzeit von 300 bis 2000 ms eingebaut. Insgesamt dauerte die Durchführung des VPTs etwa fünf Minuten, womit sich der Test aufgrund der zeitlichen Kürze als sehr praktikabel in einer länger andauernden Testsitzung erwies. Für die Individualisierung des VPTs wurden wie geplant für jeden Probanden aus 30 Nahrungsmitteln die 15 vom Probanden mit dem höchsten Verlangen bewerteten Nahrungsmittel ausgewählt. Dazu wurde jedes Nahrungsmittel vor Beginn der Testung vom Probanden auf einer fünfstufigen Likert-Skala bezüglich Verlangen bewertet. Problematisch erwies sich hierbei, dass zum Teil bei mehreren gleich hoch bewerteten Nahrungsmitteln die Testleiterin entscheiden musste, welche Nahrungsmittel in den individualisierten VPT aufgenommen wurden. Hier wäre möglicherweise ein Rangordnungsverfahren von Vorteil gewesen, wobei dies bei 30 zu ordnenden Items zeitlich mehr Kapazität beansprucht hätte. Dies sollte vermieden werden, vor allem da die Probanden diesen Fragebogen bereits vor dem Testtag und somit in ihrer Freizeit ausfüllten. Insgesamt bietet die Individualisierung des VPTs den Vorteil, eine höchstmögliche Attraktivität der im Test verwendeten Nahrungsmittels für den jeweiligen Probanden zu gewährleisten und so einen höchstmöglichen Attentional Bias zu messen, wie auch die bereits vorgestellte Studie von Christiansen et al. (2015) zeigte (vgl. Abschnitt 1.6.2). Als Nachteil muss aber gleichzeitig die dadurch eingeschränkte Vergleichbarkeit des VPTs zwischen den Probanden berücksichtigt werden.

Die VPT-Software wurde neu für diese Studie programmiert, während der Studie waren keine Anpassungen der Software nötig. Alle Reaktionszeiten wurden ordnungsgemäß aufgezeichnet, während der Durchführung durch die Probanden kam es in keinem Fall zu einem Programmfehler oder -absturz. Die geringe Quote an ausgeschlossenen Daten

im Rahmen des Ausschlusses von Ausreißern spricht für eine gute Verständlichkeit der Einweisung vor dem VPT sowie eine intuitive Handhabung des Programmes durch die Probanden. Insgesamt erwies sich der VPT als Messinstrument sowie die dazu programmierte Software als sehr praktikabel.

Das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie das Food Craving wurden zu verschiedenen MZP erhoben. Während Hunger und Sättigung mittels VAS erfasst wurden, wurde für Food Craving der standardisierte Fragebogen FCQ-S als Messinstrument gewählt, da dieser Parameter als starker Einflussfaktor auf den Attentional Bias genauer exploriert werden sollte. Die Erhebung eines Fragebogens mit 15 Items ist jedoch zeitintensiver als die Erhebung einer VAS. Deshalb fand die Baseline-Erhebung des Food Cravings vor der Präinterventionsmessung im Rahmen der Erhebung von anderen Fragebögen statt, wohingegen die Baseline-Erhebung der VAS für Hunger und Sättigung nach der Präinterventionsmessung zu MZP 1 durchgeführt wurde (vgl. Abbildung 3). Die Erhebung der zur Baseline-Korrektur verwendeten Ausgangswerte fand also zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, was bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Zu den MZP 3 und 4 wurden die VAS und der FCQ-S dann wieder gemeinsam erhoben.

Die Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben erfolgte strikt nach vordefiniertem Protokoll, nicht zu verwendende oder fehlende Proben (z.B. bei fehlender Rückläufigkeit der Venenverweilkanüle vor Gewinnung aller Proben) wurden genau dokumentiert. Es wurde insbesondere auf die Einhaltung der Kühlkette geachtet, um einen vorzeitigen Abbau des Ghrelins in den Blutproben zu vermeiden. Dazu wurden die Blutproben direkt nach Entnahme im Testraum auf Eis gelagert. Die Blutproben von MZP 1 und 2 wurden während der 2. Postinterventionsmessung von der Testleiterin verarbeitet und die Proben von MZP 3 und 4 unverzüglich nach Ende des Experiments. So konnte eine maximale Dauer der Lagerung auf Eis von 60 min eingehalten werden. Als großer Vorteil erwies sich hierbei die unmittelbare Nähe des biotechnologischen Labors zum Testraum.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Primäre Hypothese – Induktion eines Attentional Bias durch eine Placebointervention auf Hunger und Sättigung

Die primäre Hypothese, dass durch placeboinduzierten Hunger bzw. Sättigung ein Attentional Bias für nahrungsmittelrelevante Reize induziert werden kann, wurde durch diese Studie zum Teil bestätigt. Zwar war bei placeboinduziertem Hunger kein Attentional Bias messbar, jedoch konnte bei placeboinduzierter Sättigung bei den Frauen eine reduzierte Aufmerksamkeit für nahrungsmittelassoziierte Reize gemessen werden. Ob dieser Effekt auf einer *schnelleren Orientierung* zu oder einer *erschwertten Loslösung* von anderen (neutralen) Reizen basiert, konnte zunächst nicht weiter spezifiziert werden.

Die Ergebnisse zum fehlenden Attentional Bias bei placeboinduziertem Hunger stehen zunächst im Widerspruch zu verschiedenen Studien, die einen Attentional Bias bei Hunger nachweisen konnten (vgl. Abschnitt 1.5.4). Tapper et al. (2010) wiesen in ihrer Studie beispielsweise eine positive Korrelation zwischen Hunger und dem Attentional Bias für appetitanregende Bilder nach. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie wurde jedoch nur eine Korrelationsanalyse und kein Vergleich zwischen zwei Gruppen vorgenommen. Eine Studie, die zwischen zwei Gruppen unterschied und einen hungerinduzierten Bias zeigte, wurde von Mogg et al. (1998) durchgeführt. Dabei wurde die Hälfte der Probanden gebeten, vor dem Experiment zu fasten, die Probanden wurden dann aber unabhängig von ihrem Fastenstatus in einem Median-Split entsprechend ihres subjektiven Hungergefühls in die Gruppen „wenig Hunger“ und „viel Hunger“ eingeteilt. Hier liegt ein wesentlicher Unterschied zu der vorliegenden Studie – die Gruppen wurden hier entsprechend der Randomisierung eingeteilt und nicht im Nachhinein nach einem Symptomrating neu definiert. Möglicherweise konnte in der hier vorliegenden Studie auch deshalb kein Attentional Bias in der Gruppe *Appetit* gezeigt werden, weil die Induktion von Hunger durch die Intervention nicht erfolgreich war. So zeigte sich in der Hauptstudie kein Unterschied des subjektiven Hunger- und Sättigungsgefühls bei der Gruppe *Appetit* im Vergleich zur Kontroll- und Sättigungsgruppe. Dies deutet darauf hin, dass der fehlende Nachweis eines Attentional Bias in dieser Gruppe nicht auf einem fehlenden Attentional Bias bei Hunger beruht, sondern schlicht mittels der hier

durchgeführten Placebointervention kein Hungergefühl ausgelöst werden konnte. Zwar konnte ein Ghrelinanstieg der Gruppe *Appetit* beobachtet werden, dieser dauerte allerdings nur kurz an und war unmittelbar vor Durchführung des VPTs bereits nicht mehr nachweisbar, hatte also vermutlich zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss mehr. Unsere Ergebnisse bestärken aber in jedem Fall die These, dass nahrungsmittelassoziierte Stimuli nicht per se als positiver Reiz einen Attentional Bias auslösen (Castellanos et al., 2009; Jonker et al., 2020; Pool et al., 2016).

Bemerkenswerter als der fehlende Attentional Bias in der Gruppe *Appetit* ist der gemessene Attentional Bias in der Gruppe *Sättigung*, wobei dies nur bei Frauen der Fall war. Hier zeigt sich nämlich, dass die Aufmerksamkeit der Probanden weggelenkt wurde von Reizen, die ein niedrig priorisiertes Bedürfnis ansprechen – in diesem Fall war also eine Abwendung der Aufmerksamkeit von essensassoziierten Bildern (bzw. Hinwendung der Aufmerksamkeit zu anderen Reizen) zu beobachten. Bisher wurde in nur wenigen Studien untersucht, wie sich eine Sättigungsinduktion auf die nahrungsmittelrelevante Aufmerksamkeit auswirkt. So konnten beispielsweise di Pellegrino, Magarelli und Mengarelli (2011) zunächst bei allen Probanden im hungrigen Zustand ein Attentional Bias für zwei verschiedene Nahrungsmittel nachweisen. Dann durften die Teilnehmer eines der beiden Nahrungsmittel bis zur Sättigung konsumieren und es zeigte sich, dass der Bias für dieses Nahrungsmittel signifikant abnahm, wohingegen er für das andere Nahrungsmittel unverändert nachweisbar war. Genau genommen war für das konsumierte Nahrungsmittel keine höhere Aufmerksamkeit als für neutrale Reize nachweisbar. Dies deutet auf eine sehr schnelle Anpassung der Aufmerksamkeit je nach aktuellen Bedürfnissen und Präferenzen hin und zeigt eine Herabpriorisierung von Reizen, die ein bereits gestilltes Bedürfnis ansprechen. Nijs et al. (2010b) konnten dies ebenso nachweisen, interessanterweise jedoch nur bei normalgewichtigen und nicht bei übergewichtigen Personen, was sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie deckt, in welche nur normalgewichtige Probanden eingeschlossen wurden. Allerdings zeigte sich dabei selbst nach der Sättigungsinduktion mittels Konsum eines Milkshakes weiterhin eine höhere Aufmerksamkeit für essensrelevante Reize als für neutrale Reize, die jedoch im Vergleich zum hungrigen Zustand vermindert war. In der hier vorliegenden

Studie konnte dagegen eine höhere Aufmerksamkeit für die neutralen Reize im Vergleich zu den essensrelevanten Reizen nachgewiesen werden. Dies könnte ein Hinweis für eine Umkehr der Aufmerksamkeit weg von einem bereits befriedigten Bedürfnis sein. Unterstützung für diese Hypothese ergeben sich auch aus den Studien von Castellanos et al. (2009) und Potthoff, Jurinec und Schienle (2019), auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird (vgl. Abschnitt 5.3.2). Leider konnte bei der Auswertung der im VPT gemessenen Reaktionszeiten nicht zwischen einer langsameren Orientierung zu oder einer erleichterten Loslösung von den essensassoziierten Reizen bei der hier nachgewiesenen Aufmerksamkeitsverschiebung unterschieden werden. Da in diese Auswertung nur die zehn Probandinnen der Gruppe *Sättigung* eingingen, war vermutlich die statistische Power zu gering. Allerdings bieten die explorativen Korrelationsanalysen hier einen möglichen Hinweis auf den zugrundeliegenden Mechanismus (vgl. Abschnitt 5.3.2).

Konträr zu den beiden bereits beschriebenen Studien (di Pellegrino et al., 2011; Nijs et al., 2010b) war in der hier berichteten Studie die Aufmerksamkeitsverschiebung nur bei den Frauen nachweisbar, obwohl die Induktion des Sättigungsgefühls bei beiden Geschlechtern erfolgreich war. Geschlechterunterschiede sind in der Placeboforschung durchaus bekannt (Weimer et al., 2010) und es konnten auch geschlechtsspezifische Einflussfaktoren auf das Essverhalten nachgewiesen werden. Während Frauen beispielsweise zwar prinzipiell auf eine gesündere Nahrungszusammensetzung (z.B. mehr Ballaststoffe, Gemüse und Obst) achten (Westenhoefer, 2005), neigen sie auch dazu, bei Stress mehr Süßigkeiten zu essen als Männer (Grogan, Bell & Conner, 1997). Auch in der Aufmerksamkeitsforschung zeigen erste Studien Geschlechterunterschiede bei der Verarbeitung visueller Essensreize (Hummel et al., 2018). Folgestudien sollten diesen jedoch unbedingt weiter explorieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch eine Placebointervention die Aufmerksamkeitsregulation für essensrelevante Reize beeinflusst werden kann. Im Einklang dazu stehen die Ergebnisse von Potthoff et al. (2019), wobei mittels Eye-Movement-Messungen eine verminderte visuelle Aufmerksamkeit für essensrelevante Reize nach einer appetitreduzierenden Placebointervention bei Frauen gemessen werden konnte. Die hier

rekrutierten Frauen gingen jedoch davon aus, an einer Studie zu einem appetitzügelnden Medikament teilzunehmen. In der hier vorliegenden Studie dagegen wurden bewusst gesunde und normalgewichtige Probanden ohne Motivation zur Gewichtsabnahme rekrutiert, um die physiologischen Mechanismen entschlüsseln zu können ohne Überlagerung durch möglicherweise pathologische Denkmuster und Essverhalten. Dies sind die ersten Studien, die einen Placeboeffekt auf einen hochkomplexen kognitiven Mechanismus wie die Aufmerksamkeitsregulation nachweisen. Der zugrundeliegende physiologische Mechanismus konnte noch nicht ermittelt werden, da aber selbst die zugrundeliegenden Mechanismen der Aufmerksamkeitsregulation im Allgemeinen und der nahrungsbezogenen Aufmerksamkeit im Speziellen noch nicht entschlüsselt sind, erfordert dies noch ausgedehntere Forschung. Der hier nachgewiesene Placeboeffekt auf behavioral-kognitiver Ebene ist jedoch von besonderem Interesse, da er aufgrund des weitgehend unbewussten Ablaufens der Aufmerksamkeitsregulation und der subliminalen Expositionszeit im Messinstrument als objektiver Parameter gewertet werden kann. Somit konnte der Placeboeffekt auf Sättigung auch auf objektiver Ebene verifiziert werden.

5.3.2 Explorative Korrelationsanalysen

In explorativen Korrelationsanalysen wurde untersucht, inwieweit ein Zusammenhang von bestimmten subjektiv-behavioralen und humoralen Parametern sowie Persönlichkeitsmerkmalen mit der selektiven Aufmerksamkeitsverschiebung nachgewiesen werden kann. Aufgrund der Vielzahl an Tests sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren, es könnte sich auch um Zufallsbefunde im Rahmen des multiplen Testens handeln. Die Ergebnisse geben aber Aufschluss darüber, welche Parameter in Folgestudien besonders beachtet werden sollten, um mögliche Einflussfaktoren zu verifizieren.

Die auf subjektiv-behavioraler Ebene gefundene positive Korrelation von Hunger mit einer niedrigeren Aufmerksamkeit für nicht-essenassoziierte Reize bei den Frauen unterstützt die These, dass die placeboinduzierte Hungerreduktion der Auslöser des hier gemessenen Attentional Bias war. Es konnte allerdings kein Zusammenhang des subjektiven Sättigungsgefühls mit dem Attentional Bias nachgewiesen werden. Ebenso spiegelte

sich in der Korrelationsanalyse der berichtete Geschlechterunterschied wider, da auch der Attentional Bias nur bei den Frauen nachgewiesen werden konnte.

Dass das aktuelle Food Craving in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Attentional Bias stand, deckt sich mit einer erst kürzlich publizierten Metaanalyse, die einen stabilen Zusammenhang von aktuellem Craving mit dem essenbezogenen Bias beschrieb (Hardman et al., 2021). Das Persönlichkeitsmerkmal „generelles Food Craving“ dagegen scheint in keinem Zusammenhang mit der essensbezogenen Aufmerksamkeit zu stehen, wie auch Ruddock et al. (2018) berichteten. Hier zeigt sich nochmals, wie wichtig eine genaue Differenzierung zwischen Persönlichkeitsmerkmal und aktuellem Zustand, beispielsweise beim Food Craving, ist.

Entgegen unserer Annahme konnte eine Korrelation des Attentional Bias mit dem humoralen Parameter Ghrelin nicht nachgewiesen werden. Ghrelin als einziges bekanntes appetitsteigerndes Hormon zeigt sich nämlich in seiner Regulation bei Übergewicht gestört (Cummings, 2006), ebenso wie die nahrungsspezifische Aufmerksamkeit (Hendrikse et al., 2015). Ein Zusammenhang wäre daher denkbar gewesen. So ist Ghrelin zwar als wichtiger Bestandteil der neurobiologischen Kurzzeitregulation von Hunger und Sättigung bekannt, scheint jedoch kein neurobiologisches Korrelat der essensspezifischen Aufmerksamkeitsregulation zu sein.

Bei der Korrelationsanalyse der Persönlichkeitsmerkmale mit dem Attentional Bias zeigten sich die hier berichteten Ergebnisse inkonsistent zur Literatur. So konnte bezüglich *External Eating* kein Zusammenhang mit dem Attentional Bias nachgewiesen werden, obwohl dieses Essverhalten einer der am häufigsten beschriebenen Einflussfaktoren auf den Attentional Bias ist (vgl. Abschnitt 1.5.4, Brignell et al. (2009); Hou et al. (2011)). Es berichteten nur vereinzelt Studien von einer fehlenden Korrelation bei *External Eating* (Freijy, Mullan & Sharpe, 2014). Die gefundenen Korrelationen bei *Restrained Eating* und innerem Trieb nach Belohnung dagegen fanden sich nur bei den Männern und sind deshalb vorsichtig zu bewerten, da bei den Männern in der Hauptanalyse kein Attentional Bias nachgewiesen wurde. Während bei *Restrained Eating* auch in der Literatur ambivalente Ergebnisse bezüglich seines Zusammenhangs mit dem Attentional Bias

beschrieben wurden (Boon et al., 2000; Hollitt et al., 2010; Liu et al., 2019), zeigte sich beim inneren Trieb nach Belohnung sogar ein konträres Ergebnis zur Studie von Tapper et al. (2010). Dort war ein erhöhter innerer Trieb nach Belohnung mit einer erhöhten Aufmerksamkeit für besonders schmackhaftes Essen assoziiert. Hier zeigte sich ein gegenteiliges Ergebnis, wobei eine erhöhte Aufmerksamkeit für nicht-essensbezogene Reize mit einem erhöhten inneren Trieb nach Belohnung einherging. Die in der Literatur berichteten Zusammenhänge von Persönlichkeitsmerkmalen waren also zusammenfassend nicht reproduzierbar. Hierzu sollte bedacht werden, dass besonders bei Persönlichkeitsmerkmalen weitgehend durch Einzelstudien Korrelationen nachgewiesen worden waren. Hier fehlt es an systematischen Reviews, die diese Effekte in Summe qualifizieren und quantifizieren. Außerdem wurden in den berichteten Einzelstudien häufig Median-Split-Designs verwendet. Dieses Design kann problematisch sein, da durch die künstliche Dichotomisierung von quantitativen Daten verschiedene Probleme entstehen, wie beispielsweise eine geringere Reliabilität oder auch eine Überschätzung der Effektstärke bzw. falsche statistische Signifikanz bei der Analyse unabhängiger Variablen (MacCallum et al., 2002). Zukünftige Studien sollten, wie in der hier beschriebenen Auswertung, vermehrt undichotomisierte Analysen wie beispielsweise die Korrelationsanalyse verwenden.

Insgesamt fiel auf, dass bei allen hier nachgewiesenen Korrelationen stets nur ein Zusammenhang mit $M_{\text{inkongruent}}$ nachgewiesen wurde, nicht jedoch mit $M_{\text{kongruent}}$. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Attentional Bias durch eine Beeinflussung dieses Parameters vermittelt wird und somit auf einer *schnelleren Orientierung* hin zu nicht-essensrelevanten Reizen bei supprimiertem Hungergefühl und Food Craving beruht. In die gleiche Richtung deuteten auch die Ergebnisse von Castellanos et al. (2009), wobei bei normalgewichtigen Probanden im gesättigten Zustand eine gleiche Aufmerksamkeit für Bilder von Nahrungsmitteln und Nicht-Nahrungsmitteln nachgewiesen wurde, sich allerdings ein Trend zeigte, den initialen Blick auf das Nicht-Nahrungsmittel zu lenken. Im hungrigen Zustand dagegen konnte eine verlängerte Blickdauer auf Bilder von Nahrungsmitteln beobachtet werden. Auch Potthoff et al. (2019) beschrieben bei placebo-induzierter Sättigung eine verringerte initiale Orientierung zu Essensbildern und eine

kürzere Verweildauer des Blickes bei diesen. Außerdem wurde insgesamt in der sättigungsgesteigerten Gruppe seltener zu den Essensbildern geblickt als zu den neutralen Bildern. Trotzdem sollte diese Interpretation vorsichtig bewertet werden, da hier im direkten Vergleich der Reaktionszeiten diese Hypothese weder verifiziert noch falsifiziert werden konnte. Folgestudien sollten sich deshalb auch insbesondere auf diese Fragestellung konzentrieren.

5.3.3 Explorative Analyse der Interaktion des Placeboeffekts und des VPTs

Bei der Etablierung eines Testverfahrens in einem neuen Forschungsbereich sollte überprüft werden, ob das Testverfahren an sich Einfluss auf die Messwerte hat. Das würde das Testverfahren in diesem Kontext unbrauchbar machen. Da der VPT hier erstmals in der Placeboforschung eingesetzt wurde, wurde sein Einfluss auf die in dieser Studie definierten anderen Zielparameter zur Quantifizierung des Placeboeffekts explorativ untersucht. Konkret werden im VPT appetitanregende Bilder gezeigt, welche per se Einfluss auf die neurobiologische Appetit- und Sättigungsregulation haben (Spence et al., 2016) und durch repetitive Präsentation ein Appetitgefühl induzieren können (Potthoff et al., 2019). Insbesondere wurde auch schon ein Einfluss auf den Ghrelin Spiegel durch visuelle Essensreize nachgewiesen (Duszka et al., 2020). Daher ist es von großer Bedeutung, dieses Testverfahren auf mögliche Interaktionen mit den anderen hier gemessenen Parametern zur Quantifizierung des Placeboeffekts (subjektives Hunger- und Sättigungsgefühl sowie Food Craving und Plasmaghrelin Spiegel) zu prüfen.

Bezüglich des subjektiven Hungergefühls konnte beobachtet werden, dass der gemessene Gruppenunterschied nach der Placebointervention auch nach dem VPT fortbestand und kein signifikanter Unterschied des Hungergefühls vor und nach dem VPT messbar war. Beim Sättigungsgefühl zeigte sich nach Erhebung des VPTs kein Unterschied mehr zwischen der Gruppe *Sättigung* und den Gruppen *Appetit* und *Kontrolle*. Dies beruhte auf einem reduzierten Sättigungsgefühl der Gruppe *Sättigung* nach dem VPT. Bezüglich des Plasmaghrelin Spiegels war nur zu MZP 2, also ca. 30 min vor Durchführung des VPTs, ein Gruppenunterschied messbar. Bereits zu MZP 3 und auch nach dem VPT zu MZP 4 ließ sich dieser nicht mehr nachweisen.

Zusammenfassend wurden also das Hungergefühl und der Plasmaghrelinspiegel durch den VPT nicht beeinflusst, während das placeboinduzierte Sättigungsgefühl durch den VPT teilweise antagonisiert wurde. Da die Placebointervention zum Zeitpunkt der Durchführung des VPTs jedoch bereits über eine Stunde zurücklag, könnte dies auch auf einen nachlassenden Effekt der Sättigungsinduktion im Sinne eines Spontanverlaufs hindeuten. Dafür spricht auch, dass Potthoff et al. (2019) trotz repetitiver Exponierung der Probanden mit essensbezogenen Bildern über einen wenige Minuten andauernden Zeitraum keine Abnahme der placeboinduzierte Appetitreduktion bei mehrfacher Messung beobachten konnten. Besonders bei explorativen Analysen muss außerdem aufgrund der großen Anzahl an durchgeführten Tests auch die höhere Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art (Zufallsbefund) bedacht werden.

Food Craving war kein primärer Parameter der Hauptstudie, wurde jedoch aufgrund seines starken Zusammenhangs mit dem Attentional Bias in der hier analysierten Subpopulation untersucht und zeigte sich nach der Placebointervention in den Gruppen *Appetit* und *Kontrolle* signifikant gesteigert. Ursache hierfür scheint eher der durch die Sättigungs-Placebointervention verhinderte Anstieg des Food Cravings als ein durch die Appetit-Placebointervention induziertes Craving zu sein, da ein Anstieg des Parameters neben der Gruppe *Appetit* auch in der Kontrollgruppe nachweisbar war. Gestützt wird dies durch die Tatsache, dass nach dem VPT ein signifikant niedrigeres Craving der Gruppe *Sättigung* im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar war. Aufgrund des nicht nachweisbaren Gruppenunterschieds nach der Placebointervention bleibt diese Interpretation jedoch spekulativ. Eine mögliche Erklärung ist, dass der VPT keinen Einfluss auf das Food Craving hatte, sondern der Effekt der Placebointervention auf das Craving eher schwach ausgeprägt war, sodass bei einer redundanten Erhebung in einem Fall die statistische Signifikanz erreicht wurde, im anderen Fall nicht. Auch dies sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Insgesamt wurden durch den VPT keine größeren Veränderungen der hier beschriebenen Parameter beobachtet, die gemessenen Veränderungen können auch durch andere Effekte erklärt werden. Der VPT scheint also ein geeignetes und praktikables Messinstrument in der appetitbezogenen Placeboforschung zu sein. Um eine mögliche

Kausalität des VPTs auf die beobachteten Effekte sicher ausschließen zu können, sollte dies jedoch auch in weiteren Studien kontrolliert werden.

5.4 Ausblick

Die hier vorliegende Studie beschreibt als eine der ersten eine durch Placebointervention induzierte Verschiebung der selektiven Aufmerksamkeit und damit einen Placeboeffekt auf diesen komplexen kognitiv-behavioralen Mechanismus. Außerdem ist sie unseres Wissens nach die erste Studie, die eine durch Placebo hervorgerufene appetit- bzw. sättigungsinduzierte Aufmerksamkeitsverschiebung an gesunden Probanden ohne intrinsische Gewichtsreduktionsmotivation untersuchte. Weiterhin wurde hier erstmals der VPT im Kontext der Placeboforschung eingesetzt und seine Praktikabilität in diesem Setting gezeigt.

Die Therapie von Übergewicht und Adipositas stellt Therapeuten wie Patienten auch heute noch vor große Herausforderungen, vor allem da häufig nur kurz andauernde Therapieerfolge erzielt werden können (Stelmach-Mardas et al., 2014). Die Erschließung weiterer Therapiekonzepte ist daher dringend notwendig. Unsere Studie zeigte, dass Placebointerventionen in diesem Kontext hilfreich sein können, da sie auf vielschichtige Weise auf die physiologische Sättigungsregulation einwirken können. Placebos haben zudem aufgrund ihres inerten Inhalts keine schädlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu herkömmlichen medikamentösen Therapieverfahren zur Gewichtsreduktion. Yanovski und Yanovski (2014) wiesen sogar nach, dass bei den in den USA zur Therapie von Übergewicht zugelassenen Medikamenten der medikamentenspezifische Eigeneffekt nur 3 bis 9 % unabhängig vom Placeboeffekt betrug. Bei einem Nebenwirkungsprofil von unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Tremor, Erbrechen, Obstipation oder Stuhlinkontinenz muss kritisch hinterfragt werden, ob der Einsatz eines reinen Placebos hier nicht ein vorteilhafteres Kosten-Nutzen-Verhältnis erzielen würde. Sogar bei operativen Verfahren zur Gewichtsreduktion konnte ein starker Placeboeffekt gemessen werden (Jonas et al., 2015).

Da sich bei übergewichtigen Personen häufig bereits eine erhöhte selektive Aufmerksamkeit für Nahrungsmittel nachweisen lässt (Hendrikse et al., 2015), ist hier besonders

ein therapeutisches Verfahren gefragt, welches ebendiesen Prozess anspricht. Dies ist durch den Placeboeffekt, wie in der vorliegenden Studie gezeigt, möglich. Somit könnte durch eine Placebointervention ein pathologisch veränderter Parameter direkt beeinflusst und möglicherweise in ein physiologisches Gleichgewicht zurückgeführt werden. Bereits Kakoschke, Kemps und Tiggemann (2014) zeigten, dass die individuelle Nahrungsaufnahme positiv durch eine Modifikation des Attentional Bias beeinflusst werden kann, wobei sie hierzu ein etwa 45 min dauerndes Verfahren mit repetitiver Darstellung von Essensbildern wählten. Die Placebointervention bietet hier deutliche Vorteile, da sie nur wenige Minuten dauert und zusätzlich auch subjektiv-behaviorale Parameter wie Sättigungs- und Hungererleben adressiert werden.

Es muss bedacht werden, dass die hier beschriebenen Erkenntnisse im experimentellen Setting an gesunden, normalgewichtigen Probanden gewonnen wurden. Solche Erkenntnisse können primär nicht auf ein klinisches Setting oder andere Patientenpopulationen übertragen werden. Zunächst sind weitere Studien nötig, die beispielsweise Probanden mit einer bereits pathologisch veränderten selektiven Aufmerksamkeit oder manifestem Übergewicht untersuchen. Auch muss erforscht werden, wie lange der placeboinduzierte Attentional Bias anhält. Hier könnten Studien in Anlehnung an Kemps, Tiggemann und Hollitt (2016) konzipiert werden, in der durch repetitive Messungen gezeigt werden konnte, dass ein durch ein psychologisches Verfahren modifizierter Attentional Bias für Nahrungsmittel bei übergewichtigen Probanden zumindest während des untersuchten Zeitraums von einer Woche noch nachweisbar war. Allerdings wurde hier ein über fünf Wochen andauerndes Training zur Aufmerksamkeitsmodifikation gewählt. Bezogen auf den Placeboeffekt wären auch Studien interessant, die eine Placeboinduktion durch Konditionierung untersuchen, da hierdurch länger andauernde Placeboeffekte hervorgerufen werden können und die Konditionierung zudem eher unbewusste Prozesse anspricht (Fedele et al., 1989; Meissner, 2014b). In unserer Studie wurde zudem die selektive Aufmerksamkeitsverschiebung nicht explizit in der Erwartungsmanipulation angesprochen, es erfolgte nur die Instruktion, dass Appetit bzw. Sättigung ausgelöst wird. In Folgestudien sollte daher in der Erwartungsmanipulation spezifisch die Aufmerksamkeitsverschiebung erwähnt werden, um zu prüfen, ob so ein

stärkerer Attentional Bias erzielt werden kann. Außerdem gilt es nach wie vor, die neurobiologischen Korrelate der placeboinduzierten Sättigung und der daraus folgenden Aufmerksamkeitsveränderung zu entschlüsseln – hier können fMRI-Studien weitere Hinweise liefern.

Aufgrund der dringend benötigten therapeutischen Optionen bei Übergewicht und Adipositas könnten weitere Daten jedoch auch in klinischen Studien gewonnen werden, wobei die Placebobehandlung beispielsweise als ein Teil einer multimodalen Adipositas-Therapie im rehabilitativen Setting eingeführt werden könnte. Dies hätte zudem den Vorteil, dass die praktische Umsetzbarkeit direkt überprüft werden kann und Störfaktoren, die durch das experimentelle Setting entstehen, minimiert werden. Damit dies möglich ist, sollten jedoch vor allem die Rahmenbedingungen für den klinisch-therapeutischen Einsatz von Placebos geklärt werden. Beispielsweise wurde in einem Expertenkonsensus renommierter Placeboforscher unter anderem ein Kommunikationsleitfaden erarbeitet, der praktische Anleitungen zur Aufklärung über Placebo- und Noceboeffekte in der klinischen Praxis gibt (Evers et al., 2021). Außerdem formulierte der einberufene Arbeitskreis „Placebo“ des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer bereits 2010 in einer Stellungnahme Prinzipien zum Einsatz von Placebos in der therapeutischen Praxis, betonte hierbei jedoch auch die Aufklärungspflicht des behandelnden Arztes (Bundesärztekammer, 2010), was bei verblindeten Placebotherapien ein ethisches Problem darstellt.

Hier bieten Open-Label Placebos eine neue Möglichkeit zur Lösung dieses ethischen Konflikts, wobei bei einem Open-Label Placebo der Patient darüber aufgeklärt wird, eine Placebothherapie zu erhalten. Zusätzlich wird über den wissenschaftlich nachgewiesenen Effekt von Placebobehandlungen bezüglich Symptomverbesserungen aufgeklärt. Einige Studien zeigten bereits positive Effekte durch Open-Label Placebos, beispielsweise bei Reizdarmsyndrom (Kaptchuk et al., 2010), chronischen Rückenschmerzen (Carvalho et al., 2016) oder nach Krebserkrankungen fortbestehender chronischer Erschöpfung (Hoenemeyer et al., 2018). Der therapeutische Effekt scheint etwa gleich stark ausgeprägt zu sein wie bei verblindeter Placebogabe (Charlesworth et al., 2017). Dass die Akzeptanz von Placebobehandlung allgemein in der Bevölkerung hoch ist, wurde durch

Patientenbefragungen gezeigt, wobei mehr als drei Viertel der Befragten angaben, einer Placebobehandlung offen gegenüberzustehen, wenn der verschreibende Arzt einen Nutzen für den jeweiligen Patienten sieht und kein Schaden davon zu erwarten ist (Hull et al., 2013). Außerdem könnten offene Placebogaben zusätzlich zu etablierten medizinischen Therapien erfolgen, um den Placeboeffekt bei diesen Interventionen bestmöglich zu nutzen. Open-Label Placebos sind daher eine mögliche Option, dem Patienten die wirkungsvolle Therapieoption einer Placebobehandlung in einem ethisch-partizipativen und rechtlich sicheren Kontext zu verabreichen – ohne die Arzt-Patienten-Beziehung durch heimliche Täuschung zu belasten, aber auch ohne dem Patienten ein nebenwirkungsarmes und doch effektives Therapeutikum vorzuenthalten.

6 Zusammenfassung

Übergewicht und Adipositas sind ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche die führende Todesursache weltweit sind. Die Therapie von Übergewichtigkeit stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar, weshalb dringend neue Therapiekonzepte benötigt werden. Erste Studien konnten bereits die Effektivität von Placebobehandlungen bei der Beeinflussung von Appetit und Sättigung zeigen, sodass Placebointerventionen einen möglichen Therapieansatz im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten bieten könnten. Weiterhin zeigen an Übergewicht leidende Personen eine erhöhte selektive Aufmerksamkeit für Nahrungsmittel, was bisher bei spezifischen Therapieansätzen kaum berücksichtigt wurde. Die hier vorliegende Studie untersuchte, inwieweit der Prozess der Aufmerksamkeitsregulierung durch eine appetit- bzw. sättigungsinduzierende Placebobehandlung beeinflusst werden kann und welche Faktoren im Zusammenhang mit diesem Attentional Bias stehen.

Dazu wurden 67 gesunde Probanden (34 Frauen, 33 Männer) einer größeren Studie zur Erforschung von Placeboeffekten auf Appetit und Sättigung untersucht. Diese wurden in einem doppelt-verblindeten Studiendesign in fünf unterschiedliche Gruppen randomisiert: eine unbehandelte Kontrollgruppe, zwei Placebogruppen mit jeweils entgegengesetzter Erwartungsmanipulation (appetit- bzw. sättigungssteigerndes Placebo) und zwei Verumgruppen (welche nicht in die Auswertung eingingen) mit entgegengesetzter Intervention (appetit- bzw. sättigungssteigernde Tablette). Etwa 60 min nach der Placebointervention wurde die selektive Aufmerksamkeit für nahrungsmittelassoziierte Reize mittels eines in der Aufmerksamkeitsforschung etablierten Tests, des Visual-Probe Tasks, gemessen. Zusätzlich wurden verschiedene behaviorale Parameter (Hunger- und Sättigungsgefühl sowie Food Craving) und der Plasmaspiegel des appetitanregenden Hormons Ghrelin gemessen. Auch verschiedene Persönlichkeitsmerkmale wurden mittels Fragebögen erhoben.

Die Induktion eines Attentional Bias durch die sättigungssteigernde Placebointervention war bei Frauen erfolgreich, was sich in einer reduzierten Aufmerksamkeit für nahrungsrelevante Reize im Vergleich zu neutralen Reizen zeigte. Dieser Effekt war bei den

Männern nicht nachweisbar. In der appetitsteigernden Placebogruppe konnte dagegen keine erhöhte selektive Aufmerksamkeitsverschiebung für Nahrungsmittel beobachtet werden. In Korrelationsanalysen wurde ein Zusammenhang zwischen subjektivem Hungergefühl und Food Craving mit der gemessenen Aufmerksamkeitsverschiebung bei den Frauen aufgezeigt. Ein Zusammenhang des subjektiven Sättigungsgefühls oder des Plasmaghrelinspiegels mit dem Attentional Bias konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigten sich eine signifikante positive Korrelation des Essverhaltens *Restraint Eating* und eine signifikante negative Korrelation mit dem Persönlichkeitsmerkmal *Reward Drive* mit dem Attentional Bias bei den Männern.

Es wurde in der hier vorliegenden Studie nachgewiesen, dass eine durch Placebointervention verursachte Manipulation des Appetit- und Sättigungsgefühls Einfluss auf einen hochkomplexen kognitiv-behavioralen Mechanismus wie die selektive Aufmerksamkeit ausübt. Placeboeffekte auf Appetit und Sättigung, die insbesondere die selektive Aufmerksamkeit für nahrungsrelevante Reize adressieren, könnten also möglicherweise zur Therapie von Adipositas genutzt werden. Weitere Studien, die Erkenntnisse zu den zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen liefern, sind nötig, um die hier gezeigten Effekte besser zu verstehen. Insbesondere Open-Label Placebothérapien sind eine vielversprechende Option, um dieses nebenwirkungsarme und doch effektive Therapeutikum dem Patienten zugänglich zu machen, ohne die Aufklärungspflicht des behandelnden Arztes zu verletzen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neurobiologische Regulation von Appetit und Sättigung.	30
Abbildung 2: Studiendesign	35
Abbildung 3: Zeitlicher Versuchsablauf.....	36
Abbildung 4: Beispiele für die im VPT eingesetzten Bildpaare.	40
Abbildung 5: Beispiel einer kongruenten Testbedingung. Der Punkt erscheint an der Stelle des Essensbildes.	41
Abbildung 6: Beispiel einer inkongruenten Testbedingung: Der Punkt erscheint an der Stelle des neutralen Bildes.....	42
Abbildung 7: Beispiel einer Baseline-Testbedingung: Der Punkt erscheint an der Stelle eines der beiden neutralen Bildes.	42
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Kondition und pro Gruppe der Frauen, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$	53
Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Kondition und pro Gruppe der Männer, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$	54
Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten pro Kondition der Gruppe Sättigung getrennt für Frauen und Männer, korrigiert für die Kovariate $M_{baseline}$	55
Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittels VAS erhobenen Hungerratings zum MZP 4, korrigiert für die VAS_Hunger zum MZP 1	58
Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der mittels VAS erhobenen Sättigungsratings zum MZP 3 und 4, korrigiert für MZP 1	59
Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen pro Gruppe des Food Cravings, gemessen mit dem FCQ-S, in der Vorbereitungsphase sowie zu MZP 3 und 4	60
Abbildung 14: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittels FCQ-S erhobenen Food Cravings zum MZP 4, korrigiert für Food Craving in der Vorbereitungsphase.....	62
Abbildung 15: Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit (Verum oder Placebo) der Gruppen Appetit (19 Probanden) und Sättigung (21 Probanden)	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Probanden pro Gruppe.....	49
Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der demographischen Merkmale Alter (in Jahren) und BMI (in kg/m ²)	50
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der behavioralen und humoralen Parameter zu Beginn des Experiments (Blutzucker in mg/dl, Ghrelin in pg/ml)	50
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale.....	51
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten (in ms) pro Kondition und Gruppe sowie für die gesamte Probandenpopulation	53
Tabelle 6: p- und r-Werte der Korrelationsanalyse verschiedener Persönlichkeitsmerkmale mit $M_{kongruent}$ und $M_{inkongruent}$, kontrolliert für die Kontrollvariable $M_{baseline}$ (*=signifikant)	57
Tabelle 7: p-Werte (*=signifikant) der neun post-hoc durchgeführten verbundenen t-Tests zum Vergleich der FCQ-S-Werte nach Messzeitpunkt pro Gruppe	61

Literaturverzeichnis

Ader, R. & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic medicine*, 37(4), 333-340.

Ahima, R. S. & Antwi, D. A. (2008). Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(4), 811-823.

Aichner, S., Haile, A., Hoffmann, V., Olliges, E., Tschöp, M. & Meissner, K. (2019). The role of tactile stimulation for expectation, perceived treatment assignment and the placebo effect in an experimental nausea paradigm. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1212.

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

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

Asarian, L. & Geary, N. (2013). Sex differences in the physiology of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305(11), R1215-1267.

Aspen, V., Darcy, A. M. & Lock, J. (2013). A review of attention biases in women with eating disorders. *Cognition & emotion*, 27(5), 820-838.

Aulas, J.-J. & Rosner, I. (2003). Efficacy of a non blind placebo prescription. *L'encephale*, 29(1), 68-71.

Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J. & van, I. M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull*, 133(1), 1-24.

Bazzaz, M. M., Fadardi, J. S. & Parkinson, J. (2017). Efficacy of the attention control training program on reducing attentional bias in obese and overweight dieters. *Appetite*, 108, 1-11.

Beaver, J. D., Lawrence, A. D., Van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A. & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *Journal of Neuroscience*, 26(19), 5160-5166.

Becker, D. V., Anderson, U. S., Mortensen, C. R., Neufeld, S. L. & Neel, R. (2011). The face in the crowd effect unconfounded: happy faces, not angry faces, are more efficiently detected in single- and multiple-target visual search tasks. *J Exp Psychol Gen*, 140(4), 637-659.

Becker, K. D., Fischer, S., Smith, G. T. & Miller, J. D. (2016). The influence of negative urgency, attentional bias, and emotional dimensions on palatable food consumption. *Appetite*, 100, 236-243.

Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 159(17), 1602-1606.

- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64(3), 535-543.
- Benedetti, F. & Amanzio, M. (2013). Mechanisms of the placebo response. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 26(5), 520-523.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C. & Maggi, G. (1999a). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience*, 11(2), 625-631.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R. & Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature medicine*, 17(10), 1228-1230.
- Benedetti, F., Arduino, C. & Amanzio, M. (1999b). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *Journal of Neuroscience*, 19(9), 3639-3648.
- Benedetti, F., Barbiani, D. & Camerone, E. (2018). Critical life functions: Can placebo replace oxygen? In *International review of neurobiology* (Bd. 138, S. 201-218): Elsevier.
- Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M. et al. (2004). Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature neuroscience*, 7(6), 587-588.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L. & Colloca, L. (2007). When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147(2), 260-271.
- Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S. et al. (2003). Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, 6(1), 1a.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T. & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 52(2), 69-77.
- Blechert, J., Meule, A., Busch, N. A. & Ohla, K. (2014). Food-pics: an image database for experimental research on eating and appetite. *Front Psychol*, 5, 617.
- Boon, B., Vogelzang, L. & Jansen, A. (2000). Do restrained eaters show attention toward or away from food, shape and weight stimuli? *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association*, 8(1), 51-58.
- Bradley, B. P., Mogg, K., Wright, T. & Field, M. (2003). Attentional bias in drug dependence: vigilance for cigarette-related cues in smokers. *Psychol Addict Behav*, 17(1), 66-72.
- Breidert, M. & Hofbauer, K. (2009). Placebo: Missverständnisse und Vorurteile. *Deutsches Ärzteblatt International*.
- Brignell, C., Griffiths, T., Bradley, B. P. & Mogg, K. (2009). Attentional and approach biases for pictorial food cues. Influence of external eating. *Appetite*, 52(2), 299-306.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. Oxford: Pergamon Press.

Brosch, T., Pourtois, G., Sander, D. & Vuilleumier, P. (2011). Additive effects of emotional, endogenous, and exogenous attention: behavioral and electrophysiological evidence. *Neuropsychologia*, 49(7), 1779-1787.

Brosch, T., Sander, D. & Scherer, K. R. (2007). That baby caught my eye... attention capture by infant faces.

Bundesärztekammer. (2010). *Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“* (Bd. 107): Deutsches Ärzteblatt.

Carvalho, C., Caetano, J. M., Cunha, L., Rebouta, P., Kaptchuk, T. J. & Kirsch, I. (2016). Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*, 157(12), 2766.

Carver, C. S. & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319.

Castellanos, E. H., Charboneau, E., Dietrich, M. S., Park, S., Bradley, B. P., Mogg, K. et al. (2009). Obese adults have visual attention bias for food cue images: evidence for altered reward system function. *International journal of obesity*, 33(9), 1063-1073.

Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L. & Erath, S. A. (2000). The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior therapy*, 31(1), 151-173.

Charlesworth, J. E., Petkovic, G., Kelley, J. M., Hunter, M., Onakpoya, I., Roberts, N. et al. (2017). Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 10(2), 97-107.

Christiansen, P., Mansfield, R., Duckworth, J., Field, M. & Jones, A. (2015). Internal reliability of the alcohol-related visual probe task is increased by utilising personalised stimuli and eye-tracking. *Drug Alcohol Depend*, 155, 170-174.

Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3(3), 201-215.

Cremonini, F., Ziogas, D., Chang, H., Kokkotou, E., Kelley, J., Conboy, L. et al. (2010). Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(1), 29-42.

Crum, A. J., Corbin, W. R., Brownell, K. D. & Salovey, P. (2011). Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response. *Health Psychology*, 30(4), 424.

Cummings, D. E. (2006). Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & behavior*, 89(1), 71-84.

de Craen, A. J., Roos, P. J., De Vries, A. L. & Kleijnen, J. (1996). Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *Bmj*, 313(7072), 1624-1626.

de Craen, A. J., Tijssen, J., de Gans, J. & Kleijnen, J. (2000). Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *Journal of neurology*, 247(3), 183-188.

- de la Fuente-Fernández, R., Phillips, A. G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D. B., Ruth, T. J. et al. (2002). Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behavioural brain research*, 136(2), 359-363.
- de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B. & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293(5532), 1164-1166.
- de Oca, B. M., Villa, M., Cervantes, M. & Welbourne, T. (2012). Emotional modulation of the attentional blink by pleasant and unpleasant pictures. *The Journal of general psychology*, 139(4), 289-314.
- Deluchi, M., Costa, F. S., Friedman, R., Goncalves, R. & Bizarro, L. (2017). Attentional bias to unhealthy food in individuals with severe obesity and binge eating. *Appetite*, 108, 471-476.
- di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A. & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 357(9258), 757-762.
- di Pellegrino, G., Magarelli, S. & Mengarelli, F. (2011). Food pleasantness affects visual selective attention. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 64(3), 560-571.
- Driver, J. (2001). A selective review of selective attention research from the past century. *Br J Psychol*, 92(Pt 1), 53-78.
- Duszka, K., Gregor, A., Reichel, M. W., Baierl, A., Fahrngruber, C. & König, J. (2020). Visual stimulation with food pictures in the regulation of hunger hormones and nutrient deposition, a potential contributor to the obesity crisis. *PloS one*, 15(4), e0232099.
- Eastwood, J. D., Smilek, D. & Merikle, P. M. (2001). Differential attentional guidance by unattended faces expressing positive and negative emotion. *Percept Psychophys*, 63(6), 1004-1013.
- Eating Behavior Laboratory, Centre for Cognitive Neuroscience and Department of Psychology. (2016). *Food-pics: A database of free images of food for experimental research*. Verfügbar unter: <http://www.eat.sbg.ac.at/resources/food-pics> [Zugriff: 11.04.2016].
- Eccles, R. (2002). The powerful placebo in cough studies? *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 15(3), 303-308.
- Evers, A. W., Colloca, L., Blease, C., Gaab, J., Jensen, K. B., Atlas, L. Y. et al. (2021). What should clinicians tell patients about placebo and nocebo effects? Practical considerations based on expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(1), 49-56.
- Faasse, K., Martin, L. R., Grey, A., Gamble, G. & Petrie, K. J. (2016). Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health psychology*, 35(2), 187.
- Fässler, M., Meissner, K., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A. & Linde, K. (2015). A systematic review found no consistent difference in effect between more and less intensive placebo interventions. *Journal of clinical epidemiology*, 68(4), 442-451.
- Faunce, G. J. (2002). Eating disorders and attentional bias: A review. *Eating disorders*, 10(2), 125-139.

- Fedele, L., Marchini, M., Acaia, B., Garagiola, U. & Tiengo, M. (1989). Dynamics and significance of placebo response in primary dysmenorrhea. *Pain*, *36*(1), 43-47.
- Field, M. (2005). Cannabis 'dependence' and attentional bias for cannabis-related words. *Behav Pharmacol*, *16*(5-6), 473-476.
- Field, M., Mogg, K., Mann, B., Bennett, G. A. & Bradley, B. P. (2013). Attentional biases in abstinent alcoholics and their association with craving. *Psychol Addict Behav*, *27*(1), 71-80.
- Field, M., Munafo, M. R. & Franken, I. H. (2009). A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychol Bull*, *135*(4), 589-607.
- Fields, S. (2001). Proteomics in genomeland. *Science*, *291*(5507), 1221-1224.
- Folk, C. L., Remington, R. W. & Johnston, J. C. (1992). Involuntary covert orienting is contingent on attentional control settings. *Journal of Experimental Psychology: Human perception and performance*, *18*(4), 1030.
- Fox, E., Lester, V., Russo, R., Bowles, R. J., Pichler, A. & Dutton, K. (2000). Facial Expressions of Emotion: Are Angry Faces Detected More Efficiently? *Cogn Emot*, *14*(1), 61-92.
- Freijy, T., Mullan, B. & Sharpe, L. (2014). Food-related attentional bias. Word versus pictorial stimuli and the importance of stimuli calorific value in the dot probe task. *Appetite*, *83*, 202-208.
- Führer, D., Zysset, S. & Stumvoll, M. (2008). Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity*, *16*(5), 945-950.
- Georg, M. G., Kristensen, M., Belza, A., Knudsen, J. C. & Astrup, A. (2012). Acute effect of alginate-based preload on satiety feelings, energy intake, and gastric emptying rate in healthy subjects. *Obesity*, *20*(9), 1851-1858.
- Giang, D. W., Goodman, A. D., Schiffer, R. B., Mattson, D. H., Petrie, M., Cohen, N. et al. (1996). Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *8*(2), 194-201.
- Goebel, M. U., Meykadeh, N., Kou, W., Schedlowski, M. & Hengge, U. R. (2008). Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychotherapy and psychosomatics*, *77*(4), 227-234.
- Grevert, P., Albert, L. H. & Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*, *16*(2), 129-143.
- Grogan, S. C., Bell, R. & Conner, M. (1997). Eating sweet snacks: gender differences in attitudes and behaviour. *Appetite*, *28*(1), 19-31.
- Gronau, N., Cohen, A. & Ben-Shakhar, G. (2003). Dissociations of personally significant and task-relevant distractors inside and outside the focus of attention: a combined behavioral and psychophysiological study. *J Exp Psychol Gen*, *132*(4), 512-529.

- Hardman, C. A., Jones, A., Burton, S., Duckworth, J. J., McGale, L. S., Mead, B. R. et al. (2021). Food-related attentional bias and its associations with appetitive motivation and body weight: a systematic review and meta-analysis. *Appetite*, *157*, 104986.
- Häuser, W., Hansen, E. & Enck, P. (2012). Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Deutsches Ärzteblatt International*, *109*(26), 459.
- Hendrikse, J. J., Cachia, R. L., Kothe, E. J., McPhie, S., Skouteris, H. & Hayden, M. J. (2015). Attentional biases for food cues in overweight and individuals with obesity: a systematic review of the literature. *Obesity reviews*, *16*(5), 424-432.
- Hepworth, R., Mogg, K., Brignell, C. & Bradley, B. P. (2010). Negative mood increases selective attention to food cues and subjective appetite. *Appetite*, *54*(1), 134-142.
- Hoenemeyer, T. W., Kaptchuk, T. J., Mehta, T. S. & Fontaine, K. R. (2018). Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Scientific reports*, *8*(1), 1-8.
- Hoffmann, V., Lanz, M., Mackert, J., Muller, T., Tschop, M. & Meissner, K. (2018). Effects of Placebo Interventions on Subjective and Objective Markers of Appetite-A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*, *9*, 706.
- Holland, P. C. & Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends in cognitive sciences*, *3*(2), 65-73.
- Hollitt, S., Kemps, E., Tiggemann, M., Smeets, E. & Mills, J. S. (2010). Components of attentional bias for food cues among restrained eaters. *Appetite*, *54*(2), 309-313.
- Hou, R., Mogg, K., Bradley, B. P., Moss-Morris, R., Peveler, R. & Roefs, A. (2011). External eating, impulsivity and attentional bias to food cues. *Appetite*, *56*(2), 424-427.
- Hróbjartsson, A. & Gøtzsche, P. C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*, *2010*(1), Cd003974.
- Hull, S. C., Colloca, L., Avins, A., Gordon, N. P., Somkin, C. P., Kaptchuk, T. J. et al. (2013). Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *Bmj*, *347*.
- Hummel, G., Ehret, J., Zerweck, I., Winter, S. S. & Stroebele-Benschop, N. (2018). How eating behavior, food stimuli and gender may affect visual attention—An eye tracking study. *Eating behaviors*, *31*, 60-67.
- Jiang, Y., Costello, P., Fang, F., Huang, M. & He, S. (2006). A gender-and sexual orientation-dependent spatial attentional effect of invisible images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(45), 17048-17052.
- Jonas, W. B., Crawford, C., Colloca, L., Kaptchuk, T. J., Moseley, B., Miller, F. G. et al. (2015). To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ open*, *5*(12), e009655.
- Jonides, J. (1981). Voluntary versus automatic control over the mind's eye's movement. *Attention and performance*, 187-203.

- Jonker, N. C., Bennik, E. C., de Lang, T. A. & de Jong, P. J. (2020). Influence of hunger on attentional engagement with and disengagement from pictorial food cues in women with a healthy weight. *Appetite*, 104686.
- Joranby, L., Pineda, K. F. & Gold, M. S. (2005). Addiction to food and brain reward systems. *Sexual Addiction & Compulsivity*, 12(2-3), 201-217.
- Kakoschke, N., Kemps, E. & Tiggemann, M. (2014). Attentional bias modification encourages healthy eating. *Eating behaviors*, 15(1), 120-124.
- Kaptchuk, T. J. (1998). Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *The lancet*, 351(9117), 1722-1725.
- Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P. et al. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PloS one*, 5(12), e15591.
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E. et al. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*, 336(7651), 999-1003.
- Kaptchuk, T. J., Stason, W. B., Davis, R. B., Legedza, A. R., Schnyer, R. N., Kerr, C. E. et al. (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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(6), 1375-1381.
- Kemps, E. & Tiggemann, M. (2009). Attentional bias for craving-related (chocolate) food cues. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 17(6), 425.
- Kemps, E., Tiggemann, M. & Hollitt, S. (2014). Biased attentional processing of food cues and modification in obese individuals. *Health Psychology*, 33(11), 1391.
- Kemps, E., Tiggemann, M. & Hollitt, S. (2016). Longevity of attentional bias modification effects for food cues in overweight and obese individuals. *Psychology & health*, 31(1), 115-129.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J. & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5(2), e45.
- Kleist, P. (2006). *Randomisiert. Kontrolliert. Doppelblind. Warum?* Paper presented at the Swiss Medical Forum.
- Koster, E. H., Crombez, G., Verschuere, B. & De Houwer, J. (2004). Selective attention to threat in the dot probe paradigm: differentiating vigilance and difficulty to disengage. *Behav Res Ther*, 42(10), 1183-1192.
- Lattimore, P. & Mead, B. R. (2015). See it, grab it, or STOP! Relationships between trait impulsivity, attentional bias for pictorial food cues and associated response inhibition following in-vivo food cue exposure. *Appetite*, 90, 248-253.

- Leipziger, J. (2012). Ernährung, Verdauung und Absorption, Leber. In *Physiologie* (2. Auflage, S. 467-469). Stuttgart: Thieme.
- Leland, D. & Pineda, J. (2006). Effects of food-related stimuli on visual spatial attention in fasting and nonfasting normal subjects: Behavior and electrophysiology. *Clinical neurophysiology*, *117*(1), 67-84.
- Levine, J., Gordon, N. & Fields, H. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet*, *312*(8091), 654-657.
- Linde, K., Witt, C. M., Streng, A., Weidenhammer, W., Wagenpfeil, S., Brinkhaus, B. et al. (2007). The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*, *128*(3), 264-271.
- Lipman, J. J., Miller, B. E., Mays, K. S., Miller, M. N., North, W. C. & Byrne, W. L. (1990). Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology*, *102*(1), 112-116.
- Liu, J., Prudom, C. E., Nass, R., Pezzoli, S. S., Oliveri, M. C., Johnson, M. L. et al. (2008). Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(5), 1980-1987.
- Liu, Y., Roefs, A., Werthmann, J. & Nederkoorn, C. (2019). Dynamics of attentional bias for food in adults, children, and restrained eaters. *Appetite*, *135*, 86-92.
- Lorenz, K. (1943). Die angeborenen Formen möglicher Erfahrung. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, *5*(2), 235-409.
- Lubman, D., Peters, L., Mogg, K., Bradley, B. & Deakin, J. (2000). Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychological medicine*, *30*(1), 169-175.
- Lyby, P. S., Forsberg, J. T., Åsli, O. & Flaten, M. A. (2012). Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN®*, *153*(5), 1114-1121.
- MacCallum, R. C., Zhang, S., Preacher, K. J. & Rucker, D. D. (2002). On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychological methods*, *7*(1), 19.
- MacLeod, C., Mathews, A. & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of abnormal psychology*, *95*(1), 15.
- Matteson, S., Roscoe, J., Hickok, J. & Morrow, G. R. (2002). The role of behavioral conditioning in the development of nausea. *American journal of obstetrics and gynecology*, *186*(5), S239-S243.
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S. et al. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, *159*(5), 728-737.
- McClure, S. M., Li, J., Tomlin, D., Cypert, K. S., Montague, L. M. & Montague, P. R. (2004). Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron*, *44*(2), 379-387.

- Meissner, K. (2009). Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *Journal of psychosomatic research*, 66(5), 391-398.
- Meissner, K. (2014a). Placebo responses on cardiovascular, gastrointestinal, and respiratory organ functions. In *Placebo* (S. 183-203): Springer.
- Meissner, K. (2014b). Wie wirkt ein Plazebo? *internist. prax*, 54, 579-588.
- 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 medicine*, 5(1), 3.
- Meissner, K., Fässler, M., Rücker, G., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., Schneider, A. et al. (2013). Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA internal medicine*, 173(21), 1941-1951.
- Meissner, K., Höfner, L., Fässler, M. & Linde, K. (2012). Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany. *Family practice*, 29(1), 79-85.
- Meissner, K., Kohls, N. & Colloca, L. (2011). Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications: The Royal Society.
- Meissner, K. & Linde, K. (2018). Are Blue Pills Better Than Green? How Treatment Features Modulate Placebo Effects. *Int Rev Neurobiol*, 139, 357-378.
- Meissner, K., Lutter, D., von Toerne, C., Haile, A., Woods, S. C., Hoffmann, V. et al. (2020). Molecular classification of the placebo effect in nausea. *bioRxiv*.
- Meissner, K. & Ziep, D. (2011). Organ-specificity of placebo effects on blood pressure. *Autonomic Neuroscience*, 164(1-2), 62-66.
- Meule, A., Hermann, T. & Kubler, A. (2014). A short version of the Food Cravings Questionnaire-Trait: the FCQ-T-reduced. *Front Psychol*, 5, 190.
- Meule, A., Vögele, C. & Kübler, A. (2012). Restrained eating is related to accelerated reaction to high caloric foods and cardiac autonomic dysregulation. *Appetite*, 58(2), 638-644.
- Moayyedi, P., Delaney, B. C., Vakil, N., Forman, D. & Talley, N. J. (2004). The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*, 127(5), 1329-1337.
- Mogg, K. & Bradley, B. P. (1999). Orienting of attention to threatening facial expressions presented under conditions of restricted awareness. *Cognition & Emotion*, 13(6), 713-740.
- Mogg, K., Bradley, B. P., Hyare, H. & Lee, S. (1998). Selective attention to food-related stimuli in hunger: are attentional biases specific to emotional and psychopathological states, or are they also found in normal drive states? *Behav Res Ther*, 36(2), 227-237.
- Mohanty, A., Gitelman, D. R., Small, D. M. & Mesulam, M. M. (2008). The spatial attention network interacts with limbic and monoaminergic systems to modulate motivation-induced attention shifts. *Cerebral cortex*, 18(11), 2604-2613.

- Müller, V., Remus, K., Hoffmann, V., Tschop, M. H. & Meissner, K. (2016). Effectiveness of a placebo intervention on visually induced nausea in women - A randomized controlled pilot study. *J Psychosom Res*, *91*, 9-11.
- Nagl, M., Hilbert, A., de Zwaan, M., Braehler, E. & Kersting, A. (2016). The German version of the Dutch eating behavior questionnaire: psychometric properties, measurement invariance, and population-based norms. *PloS one*, *11*(9), e0162510.
- Nijs, I. M., Franken, I. H. & Muris, P. (2009). Enhanced processing of food-related pictures in female external eaters. *Appetite*, *53*(3), 376-383.
- Nijs, I. M., Franken, I. H. & Muris, P. (2010a). Food-related Stroop interference in obese and normal-weight individuals: Behavioral and electrophysiological indices. *Eating behaviors*, *11*(4), 258-265.
- Nijs, I. M., Muris, P., Euser, A. S. & Franken, I. H. (2010b). Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety. *Appetite*, *54*(2), 243-254.
- Nummenmaa, L., Hietanen, J. K., Calvo, M. G. & Hyönä, J. (2011). Food catches the eye but not for everyone: A BMI-contingent attentional bias in rapid detection of nutriment. *PLoS One*, *6*(5), e19215.
- Öhman, A., Flykt, A. & Esteves, F. (2001). Emotion drives attention: detecting the snake in the grass. *J Exp Psychol Gen*, *130*(3), 466-478.
- Öhman, A., Lundqvist, D. & Esteves, F. (2001). The face in the crowd revisited: a threat advantage with schematic stimuli. *Journal of personality and social psychology*, *80*(3), 381.
- Park, L. C. & Covi, L. (1965). Nonblind placebo trial: an exploration of neurotic patients' responses to placebo when its inert content is disclosed. *Archives of general psychiatry*, *12*(4), 336-345.
- Patel, S., Stason, W., Legedza, A., Ock, S., Kaptchuk, T., Conboy, L. et al. (2005). The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis 1. *Neurogastroenterology & Motility*, *17*(3), 332-340.
- Pawlow, I. P. (1928). *Lectures on Conditioned Reflexes...: Twenty-five years of objective study of the higher nervous activity (behaviour) of animals... translated from the Russian by WH Gantt... with the collaboration of G. Volborth... and an introduction by WB Cannon* (Bd. 1): International Publishers.
- Piech, R. M., Pastorino, M. T. & Zald, D. H. (2010). All I saw was the cake. Hunger effects on attentional capture by visual food cues. *Appetite*, *54*(3), 579-582.
- Placanica, J. L., Faunce, G. J. & Soames Job, R. (2002). The effect of fasting on attentional biases for food and body shape/weight words in high and low eating disorder inventory scorers. *International Journal of Eating Disorders*, *32*(1), 79-90.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G. & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, *93*(1), 77-84.

Pollo, A., Torre, E., Lopiano, L., Rizzone, M., Lanotte, M., Cavanna, A. et al. (2002). Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport*, 13(11), 1383-1386.

Pool, E., Brosch, T., Delplanque, S. & Sander, D. (2016). Attentional bias for positive emotional stimuli: a meta-analytic investigation. *Psychological Bulletin*, 142(1), 79.

Posner, M. I., Inhoff, A. W., Friedrich, F. J. & Cohen, A. (1987). Isolating attentional systems: A cognitive-anatomical analysis. *Psychobiology*, 15(2), 107-121.

Potthoff, J., Jurinec, N. & Schienle, A. (2019). Placebo Effects on Visual Food Cue Reactivity: An Eye-Tracking Investigation. *Front Psychiatry*, 10, 525.

Pourtois, G., Schettino, A. & Vuilleumier, P. (2013). Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: what is magic and what is not. *Biol Psychol*, 92(3), 492-512.

Quinn, V. F. & Colagiuri, B. (2015). Placebo interventions for nausea: a systematic review. *Annals of behavioral medicine*, 49(3), 449-462.

Robbers, J. E. & Tyler, V. E. (1999). *Tyler's herbs of choice. The therapeutic use of phytomedicinals*: Haworth Press Inc.

Rodriguez-Raecke, R., Doganci, B., Breimhorst, M., Stankewitz, A., Büchel, C., Birklein, F. et al. (2010). Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation. *Journal of Neuroscience*, 30(34), 11363-11368.

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

Ruddock, H., Field, M., Jones, A. & Hardman, C. (2018). State and trait influences on attentional bias to food-cues: The role of hunger, expectancy, and self-perceived food addiction. *Appetite*, 131, 139-147.

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

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

Scherer, K. R. (1984). Emotion as a multicomponent process: A model and some cross-cultural data. *Review of personality & social psychology*.

Schmitz, F., Naumann, E., Trentowska, M. & Svaldi, J. (2014). Attentional bias for food cues in binge eating disorder. *Appetite*, 80, 70-80.

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. *Archives of general psychiatry*, 65(2), 220-231.

Shapiro, A. K. (1968). Semantics of the placebo. *Psychiatric Quarterly*, 42(4), 653-695.

- Shetty, N., Friedman, J. H., Kieburtz, K., Marshall, F. J. & Oakes, D. (1999). The placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Clinical neuropharmacology*, 22(4), 207-212.
- Smeets, E., Roefs, A. & Jansen, A. (2009). Experimentally induced chocolate craving leads to an attentional bias in increased distraction but not in speeded detection. *Appetite*, 53(3), 370-375.
- Smits, R. M., Veldhuijzen, D. S., van Middendorp, H., Muller, P. C. H., Armbrust, W., Legger, E. et al. (2020). Pharmacological conditioning for juvenile idiopathic arthritis: a potential solution to reduce methotrexate intolerance. *Pediatric Rheumatology*, 18(1), 1-7.
- Society for Interdisciplinary Placebo Studies. (2021). *SIPS Conference 2021*. Verfügbar unter: <https://placebosociety.org/sips-conferences/next-sips-conference-2021> [Zugriff: 21.10.2021].
- Spence, C., Okajima, K., Cheok, A. D., Petit, O. & Michel, C. (2016). Eating with our eyes: From visual hunger to digital satiation. *Brain and cognition*, 110, 53-63.
- Stelmach-Mardas, M., Mardas, M., Walkowiak, J. & Boeing, H. (2014). Long-term weight status in regainers after weight loss by lifestyle intervention: status and challenges. *Proceedings of the Nutrition Society*, 73(4), 509-518.
- Stockburger, J., Schmälzle, R., Fleisch, T., Bublatzky, F. & Schupp, H. T. (2009). The impact of hunger on food cue processing: an event-related brain potential study. *Neuroimage*, 47(4), 1819-1829.
- Stockhorst, U. & Klosterhalfen, S. (2005). Lernpsychologische Aspekte in der Psychoneuroimmunologie (PNI). *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 55(01), 5-19.
- Stockhorst, U., Klosterhalfen, S., Klosterhalfen, W., Winkelmann, M. & Steingrueber, H.-J. (1993). Anticipatory nausea in cancer patients receiving chemotherapy: classical conditioning etiology and therapeutical implications. *Integrative physiological and behavioral science*, 28(2), 177-181.
- Stockhorst, U., Steingrüber, H.-J. & Scherbaum, W. A. (2000). Classically conditioned responses following repeated insulin and glucose administration in humans. *Behavioural brain research*, 110(1-2), 143-159.
- Stoeckel, L. E., Birch, L. L., Heatherton, T., Mann, T., Hunter, C., Czajkowski, S. et al. (2017). Psychological and neural contributions to appetite self-regulation. *Obesity*, 25, S17-S25.
- Stubbs, C. O. & Lee, A. J. (2004). The obesity epidemic: both energy intake and physical activity contribute. *Medical Journal of Australia*, 181(9), 489.
- Su, C., Lewis, J. D., Goldberg, B., Brensinger, C. & Lichtenstein, G. R. (2007). A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 132(2), 516-526.
- Su, C., Lichtenstein, G. R., Krok, K., Brensinger, C. M. & Lewis, J. D. (2004). A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 126(5), 1257-1269.
- Tapper, K., Pothos, E. M. & Lawrence, A. D. (2010). Feast your eyes: hunger and trait reward drive predict attentional bias for food cues. *Emotion*, 10(6), 949-954.

- Tartof, S. Y., Qian, L., Hong, V., Wei, R., Nadjafi, R. F., Fischer, H. et al. (2020). Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Annals of internal medicine*, 173(10), 773-781.
- Theeuwes, J. (1994). Endogenous and exogenous control of visual selection. *Perception*, 23(4), 429-440.
- Theeuwes, J. & Belopolsky, A. V. (2012). Reward grabs the eye: Oculomotor capture by rewarding stimuli. *Vision research*, 74, 80-85.
- Treisman, A. M. (1960). Contextual cues in selective listening. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 12(4), 242-248.
- Treisman, A. M. (1969). Strategies and models of selective attention. *Psychological review*, 76(3), 282.
- Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie* (5. Auflage, S. 140-142). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- van Laarhoven, A. I., van der Sman-Mauriks, I. M., Donders, A. R. T., Pronk, M. C., van de Kerkhof, P. C. & Evers, A. W. (2015). Placebo effects on itch: a meta-analysis of clinical trials of patients with dermatological conditions. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(5), 1234-1243.
- van Strien, T., Frijters, J. E., Bergers, G. P. & Defares, P. B. (1986). The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International journal of eating disorders*, 5(2), 295-315.
- von Kopp, D. (2015). *Focusing: Die Sprache der Intuition*: Springer-Verlag.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn Sci*, 9(12), 585-594.
- Waber, R. L., Shiv, B., Carmon, Z. & Ariely, D. (2008). Commercial features of placebo and therapeutic. *Jama*, 299(9), 1016-1017.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J. et al. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661), 1162-1167.
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., Telang, F., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K. et al. (2009). Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1249-1254.
- Wardle, J. & Solomons, W. (1994). Naughty but nice: A laboratory study of health information and food preferences in a community sample. *Health Psychology*, 13(2), 180.
- Weierich, M. R., Treat, T. A. & Hollingworth, A. (2008). Theories and measurement of visual attentional processing in anxiety. *Cognition and Emotion*, 22(6), 985-1018.
- Weimer, K., Enck, P. & Klosterhalfen, S. (2010). Geschlechtseffekte bei der Placeboresponse. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 19(3, 4), 146-153.

Werthmann, J., Renner, F., Roefs, A., Huibers, M. J., Plumanns, L., Krott, N. et al. (2014). Looking at food in sad mood: Do attention biases lead emotional eaters into overeating after a negative mood induction? *Eating behaviors*, 15(2), 230-236.

Werthmann, J., Roefs, A., Nederkoorn, C. & Jansen, A. (2013). Desire lies in the eyes: attention bias for chocolate is related to craving and self-endorsed eating permission. *Appetite*, 70, 81-89.

Werthmann, J., Roefs, A., Nederkoorn, C., Mogg, K., Bradley, B. P. & Jansen, A. (2011). Can (not) take my eyes off it: Attention bias for food in overweight participants. *Health Psychology*, 30(5), 561.

Westenhofer, J. (2005). Age and gender dependent profile of food choice. In *Diet diversification and health promotion* (Bd. 57, S. 44-51): Karger Publishers.

WHO. (2017). *Cardiovascular Diseases*. Verfügbar unter: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 [Zugriff: 01.04.2020].

Williams, M., Moss, S., Bradshaw, J. & Mattingley, J. (2005). Look at me, I'm smiling: Visual search for threatening and nonthreatening facial expressions. *Visual cognition*, 12(1), 29-50.

Williamson, M. J., Thomas, M. J. & Stern, R. M. (2004). The contribution of expectations to motion sickness symptoms and gastric activity. *Journal of psychosomatic research*, 56(6), 721-726.

Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5(6), 483-494.

World Health Organisation. (2021a, 09.06.2021). *Obesity and overweight*. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Zugriff: 21.10.2021].

World Health Organisation. (2021b, 19.10.2021). *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int> [Zugriff: 10.01.2021].

Yanovski, S. Z. & Yanovski, J. A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*, 311(1), 74-86.

Yiend, J. (2010). The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cognition and emotion*, 24(1), 3-47.

Yokum, S., Ng, J. & Stice, E. (2011). Attentional bias to food images associated with elevated weight and future weight gain: an fMRI study. *Obesity*, 19(9), 1775-1783.

Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand*, 67(6), 361-370.

Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A. et al. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7754-7762.

Zwingmann, C. & Wirtz, M. (2005). Regression zur Mitte. *Die Rehabilitation*, 44(04), 244-251.

Anhang

Fragebogen zum Verlangen nach bestimmten Nahrungsmitteln

Im Folgenden finden Sie einige Fragen zu Ihren Vorlieben beim Essen. Bitte beantworten Sie die Fragen so ehrlich und intuitiv wie möglich. Bitte beantworten Sie die Fragen so, wie ihre Essvorlieben grundsätzlich/normalerweise ausgeprägt sind, NICHT so wie sie gerade in Moment sind.

	gar nicht				sehr stark
	1	2	3	4	5
Wie groß ist ihr Verlangen grundsätzlich/normalerweise nach...					
...Torte mit Kirschen	<input type="checkbox"/>				
...Hamburger	<input type="checkbox"/>				
...Plätzchen	<input type="checkbox"/>				
...Erdbeertorte	<input type="checkbox"/>				
...Waffeln	<input type="checkbox"/>				
...Wurst und Käse	<input type="checkbox"/>				
...Sandwich	<input type="checkbox"/>				
...Muffin	<input type="checkbox"/>				
...Croissant	<input type="checkbox"/>				
...Pfannkuchen	<input type="checkbox"/>				
...Krapfen	<input type="checkbox"/>				
...Pommes	<input type="checkbox"/>				
...Chips	<input type="checkbox"/>				
...Kuchen	<input type="checkbox"/>				
...Eis	<input type="checkbox"/>				
...Donut	<input type="checkbox"/>				
...Schokotorte	<input type="checkbox"/>				
...Eis am Stiel	<input type="checkbox"/>				
...Käse	<input type="checkbox"/>				
...Laugengebäck	<input type="checkbox"/>				
...Lollis	<input type="checkbox"/>				
...Schokonüsse	<input type="checkbox"/>				
...Dickmanns	<input type="checkbox"/>				
...Schokokekse	<input type="checkbox"/>				
...Reis	<input type="checkbox"/>				
...Schokoriegel	<input type="checkbox"/>				
...Spaghetti	<input type="checkbox"/>				
...Lakritze	<input type="checkbox"/>				
...Truthahnbraten	<input type="checkbox"/>				
...Himbeertorte	<input type="checkbox"/>				

Danksagung

Zuerst möchte ich der Institutsleiterin Frau Prof. Martha Merrow danken für die Möglichkeit, am Institut für Medizinische Psychologie zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und gleichzeitig Betreuerin Frau Prof. Dr. med. habil. Karin Meissner, die mit ihrer hohen fachlichen Kompetenz, Geduld und hervorragenden Betreuung sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Danke für die praktische Hilfe beim Realisieren dieser Studie, das stets schnelle und konstruktive Feedback beim Erstellen dieser Arbeit und die durchwegs herzliche Zusammenarbeit und Bestärkung beim Umsetzen aller Phasen dieses Projekts.

Weiterhin danke ich meiner Kollegin Verena Hoffmann für das stets freundliche und kollegiale Zusammenwirken bei der Studienleitung, die schnellen und unkomplizierten Absprachen, fachlichen Diskussionen sowie insbesondere die biochemische Analyse der Blutproben. Weiterhin möchte ich mich bei Christian Wiedenmann bedanken für die Programmierung der VPT-Software, welche die Grundlage der Datenerhebung für diese Studie bildete. Vielen Dank auch an alle Probandinnen und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Zuletzt möchte ich meinem Ehemann Thomas und meiner Familie danken, die durch ihre Unterstützung wesentlich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben. Ihr habt mich motiviert, mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren, seid mir bei Schwierigkeiten emotional und praktisch beigestanden und habt mich durch euren Zuspruch immer bestärkt und ermutigt.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Lanz, Marina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Verschiebung der selektiven Aufmerksamkeit durch erwartungsinduzierten Hunger und erwartungsinduzierte Sättigung – eine randomisierte kontrollierte Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.07.2022

Ort, Datum

Marina Lanz

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand