

Einflussfaktoren der Behandlung von medizinisch unerklärten Symptomen

Therapieprädiktoren und ärztliche Kommunikationsstile

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Psychologie der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Lena Sarter

aus Landau in der Pfalz

Marburg an der Lahn, September 2021

Vom Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkenziffer 1180)
als Dissertation angenommen am 30. Oktober 2021.

Erstgutachterin: PD Dr. habil. Maria Kleinstäuber

Zweitgutachter: Prof. Dr. Winfried Rief

Tag der Disputation: 09. November 2021

DANKSAGUNG

Die Danksagung ist nicht Teil dieser Veröffentlichung.

– Fortsetzung Danksagung –

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT.....	1
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Abstract.....	3
2	THEORETISCHER HINTERGRUND.....	5
2.1	Medizinisch unerklärte Symptome.....	5
2.1.1	Diagnostische Klassifikation.....	5
2.1.2	Epidemiologie.....	7
2.2	Behandlung medizinisch unerklärter Symptome.....	8
2.3	Einflussfaktoren der Behandlung medizinisch unerklärter Symptome.....	10
2.3.1	Kognitive und emotionale Therapieprädiktoren.....	11
2.3.2	Klinische Therapieprädiktoren.....	12
2.3.3	Ärztliche Kommunikationsstile.....	13
3	DARSTELLUNG DES DISSERTATIONSVORHABENS.....	18
3.1	Relevanz und Herleitung der Fragestellung.....	18
3.2	Zielsetzung des Dissertationsvorhabens.....	20
4	ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIEN.....	21
4.1	Studie 1 & Studie 2: Therapieprädiktoren der kognitiven Verhaltenstherapie bei medizinisch unerklärten Symptomen.....	21
4.2	Studie 3: Der Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf den Placeboeffekt und den Symptombereich.....	24
5	DISKUSSION UND AUSBLICK.....	26
5.1	Einschränkungen.....	28
5.2	Perspektiven für die Forschung.....	31
5.3	Implikationen für die Praxis.....	34
5.4	Fazit.....	36
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	37
7	APPENDIX.....	I
7.1	Appendix A: Studie 1.....	I
7.2	Appendix B: Studie 2.....	XII
7.3	Appendix C: Studie 3.....	XXXV
7.4	Appendix D: Curriculum Vitae.....	LXI
7.5	Appendix E: Publikationsverzeichnis.....	LXII
7.6	Appendix F: Eidesstattliche Erklärung.....	LXIV

1 ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT

1.1 Zusammenfassung

Medizinisch unerklärte Symptome (MUS) sind in der Allgemeinbevölkerung sowie in der Primärversorgung hoch prävalent und zählen im Rahmen von somatoformen Störungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen in Europa (Haller, Cramer, Lauche & Dobos, 2015; Wittchen et al., 2011). Betroffene entwickeln exzessive symptombezogene Kognitionen, Emotionen oder Verhaltensweisen, welche die Lebensqualität erheblich einschränken (Xiong et al., 2017). Neben dem Leidensdruck der Patient*innen entstehen häufig auch erhebliche gesundheitsökonomische Kosten durch eine hohe Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (Rask et al., 2015). Aufgrund der verschiedenen Behandlungsaspekte von MUS ist sowohl eine adäquate Psychotherapie als auch eine angemessene Arzt-Patienten-Kommunikation von zentraler Bedeutung, allerdings besteht in beiden Bereichen weiterhin ein Optimierungspotential (Husain & Chalder, 2021; van Dessel et al., 2014). In der vorliegenden Dissertation werden spezifische Faktoren, die potentiell das Behandlungsergebnis beeinflussen können, näher untersucht. Während Studie 1 und Studie 2 unterschiedliche Prädiktoren des psychotherapeutischen Behandlungserfolges bei MUS Patient*innen analysieren, wird in Studie 3 der Einfluss der Arzt-Patienten-Kommunikation auf den Placeboeffekt in einer gesunden Stichprobe näher beleuchtet.

Bei der Behandlung von MUS stellt die *kognitive Verhaltenstherapie (KVT)* ein wichtiges Kernelement dar. Eine Möglichkeit den bisher moderaten Behandlungserfolg zu optimieren (van Dessel et al., 2014), liegt in der personalisierten Psychotherapie. Um die Therapie an die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen anzupassen, müssen zuvor individuelle Merkmale der Betroffenen identifiziert werden, die mit dem Behandlungserfolg assoziiert sein können.

Im ersten Teil der Dissertation werden daher mit Hilfe von Meta-Analysen verschiedene Therapieprädiktoren der KVT untersucht. In Studie 1 können signifikante aggregierte Zusammenhänge zwischen den folgenden *kognitiv-emotionalen Prädiktoren* zu Behandlungsbeginn und einem ungünstigeren Therapieergebnis belegt werden: eine komorbide affektive Erkrankung oder Angsterkrankung, eine höhere Katastrophisierung oder somatosensorische Verstärkung sowie eine geringere Symptomakzeptanz oder Selbstwirksamkeit. Die aggregierten Zusammenhänge verstärken sich insbesondere bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom oder chronischem Erschöpfungssyndrom. In Studie 2 zeigen sich signifikante aggregierte Zusammenhänge zwischen folgenden *klinischen Prädiktoren* zu Behandlungsbeginn und einem ungünstigeren Therapieergebnis: eine höhere Symptomintensität, ein geringeres physisches oder sozial-emotionales Funktionsniveau, eine längere Symptombdauer sowie höhere potentielle symptom-

bezogene Anreize. Die aggregierten Zusammenhänge unterscheiden sich weder in den spezifischen MUS-Störungsbildern noch in der methodischen Studienqualität.

Da Ärzt*innen häufig die ersten Ansprechpersonen von MUS-Patient*innen sind (Creed, Barsky & Leiknes, 2011), stellt auch die Arzt-Patienten-Kommunikation einen potentiellen Einflussfaktor in der Behandlung von MUS-Patient*innen dar (Husain & Chalder, 2021). In der klinischen Praxis wird zwischen dem *patientenzentrierten* und dem *arztzentrierten Kommunikationsstil* differenziert (Mead & Bower, 2000). Neben dem positiven Einfluss des patientenzentrierten Stils auf verschiedene Gesundheitsvariablen bei MUS (Weiland et al., 2012) wird zunehmend untersucht, inwiefern die Behandlung auch durch den Placeboeffekt optimiert werden kann (Enck et al., 2013). Hierbei kann der ärztliche Kommunikationsstil den Placeboeffekt entscheidend beeinflussen (Zion & Crum, 2018). Zwar wurde bereits ein Einfluss eines spezifischen ärztlichen Kommunikationsstils auf den Placeboeffekt belegt (Howe et al., 2017; Kaptchuk et al., 2008), dennoch fehlen bislang experimentelle Studien, die den Einfluss verschiedener ärztlicher Kommunikationsstile auf den Placeboeffekt vergleichen.

Im zweiten Teil der Dissertation wird daher eine standardisierte Arzt-Patienten-Interaktion mit den genannten ärztlichen Kommunikationsstilen entwickelt und in einem experimentellen Design zunächst an einer nicht-klinischen Stichprobe implementiert (Studie 3). Der Einfluss der ärztlichen Kommunikationsstile auf den Placeboeffekt und den Symptombericht wird nach einer einwöchigen Placeboeinnahme untersucht. Die Ergebnisse belegen keinen signifikanten Einfluss der ärztlichen Kommunikationsstile auf den Placeboeffekt. Dennoch zeigen die Kommunikationsstile unterschiedliche Auswirkungen auf den Placeboeffekt, wenn die negative Affektivität der Proband*innen mitberücksichtigt wird. Der Symptombericht ist signifikant höher nach einem patientenzentrierten Arztgespräch als nach einem arztzentrierten oder nach keinem Arztgespräch. Als mögliche Erklärung für die nicht signifikanten Placeboeffekte muss die gesunde Stichprobe ohne eigenes Behandlungsanliegen in Betracht gezogen werden. Ebenso könnte der Einnahmezeitraum zu kurz gewesen sein um Placeboeffekte zu induzieren.

Die im Rahmen der Dissertation durchgeführten Studien konnten einerseits Therapieprädiktoren der KVT bei MUS-Patient*innen beleuchten, wodurch der Weg für eine personalisiertere Anpassung der Psychotherapie an individuelle Patientenmerkmale geebnet werden kann. Andererseits konnte der patientenzentrierte ärztliche Kommunikationsstil als potentieller Einflussfaktor auf den Symptombericht gesunder Proband*innen belegt werden. Dies kann gezielt genutzt werden, um Personen zu ermutigen offen über ihre Beschwerden zu berichten. Inwiefern die ärztlichen Kommunikationsstile auch als Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt eingesetzt werden können, muss in weiteren klinischen Studien näher untersucht werden.

1.2 Abstract

Medically unexplained symptoms (MUS) are highly prevalent in the general population as well as in primary care and represent in the context of somatoform disorders one of the most common mental disorders in Europe (Haller et al., 2015; Wittchen et al., 2011). Affected individuals develop excessive symptom-related cognitions, emotions, or behaviors that significantly decrease the quality of life of the patients (Xiong et al., 2017).

Due to various treatment aspects of MUS an adequate psychotherapy as well as an appropriate doctor-patient communication are of central importance. However, there is still a potential to optimize both areas (Husain & Chalder, 2021; van Dessel et al., 2014). In this dissertation, specific factors that potentially influence the treatment outcome are examined in two different domains. Study 1 and study 2 analyze different predictors of treatment outcomes of psychotherapy in patients with MUS, while Study 3 examines the influence of doctor-patient communication on the placebo effect in a healthy sample.

During the treatment of MUS patients, the *cognitive behavioral therapy (CBT)* represents an important core element. Unfortunately, current meta-analyses show only a moderate efficacy (van Dessel et al., 2014). One option to improve the treatment outcome is to personalize psychotherapy. In order to tailor current therapies to specific needs of the patients, individual patient-related characteristics that are potentially associated with treatment outcome need to be identified in advance.

Therefore, the first part of this dissertation investigates various treatment predictors of CBT by performing several meta-analyses. Study 1 shows significant aggregated correlations of the following *cognitive-emotional predictors* at the beginning of the CBT and a less favorable therapy outcome: a comorbid affective disorder or anxiety disorder, a higher catastrophizing or somatosensory amplification, as well as a lower symptom acceptance and self-efficacy. The aggregated associations are particularly high in patients with irritable bowel syndrome or chronic fatigue syndrome. In study 2, significant aggregated correlations emerge between the following *clinical predictors* at the beginning of the treatment and a less favorable treatment outcome: a higher symptom intensity, a lower physical or social-emotional functioning, a longer symptom duration, as well as higher potential symptom-related incentives. The aggregated effect sizes did not differ in specific MUS subgroups or certain levels of methodological quality.

Since doctors are often the first contact persons of patients with MUS (Creed et al., 2011), the doctor-patient communication represents a key factor in the treatment of MUS patients (Husain & Chalder, 2021). In clinical practice, a differentiation is made between the *patient-centered* and the *doctor-centered communication style* (Mead & Bower, 2000). In addition

to the positive impact of the patient-centered communication style on various health variables of MUS (Weiland et al., 2012), there is an increasing research effort on the impact of the placebo effect with respect to the treatment outcome (Enck et al., 2013). In this regard, doctors' communication styles potentially have a decisive influence on the placebo effect (Zion & Crum, 2018). A few studies have already demonstrated positive associations between a specific communication style of the doctors and the placebo effect (Howe et al., 2017; Kaptchuk et al., 2008). However, experimental paradigms comparing the influence of different doctors' communication styles on the placebo effect are currently missing.

Thus, in the second part of this dissertation, a standardized doctor-patient interaction with the mentioned communication styles is developed and implemented in an experimental design on a nonclinical sample as a first basic research step (study 3). The influence of doctors' communication styles on the placebo effect and symptom report is examined after one week of taking the placebo pill on a daily basis. The results show no significant influence of the communication styles on the individual's placebo response. However, the communication styles indicate different effects on the individual's placebo response when the negative affectivity of the participants is taken into account. In addition, the individuals report significantly more symptoms after they received a patient-centered consultation than after a doctor-centered or no consultation. A reason for the non-significant placebo effects may be the healthy sample without personal medical concerns. Similarly, the intake phase of one week may have been too short for inducing a placebo effect.

The studies conducted in the context of this dissertation are able to provide information about treatment predictors of CBT for patients with MUS, which may pave the way for a more personalized adaptation of psychotherapy to individual patient characteristics. Furthermore, this thesis shows that the patient-centered communication style of doctors influences the symptom report of healthy participants, which may be used to encourage patients to talk openly about their physical complaints. Further clinical studies are needed to investigate whether different doctors' communication styles can also be considered as an influencing factor on the placebo effect.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Medizinisch unerklärte Symptome

Der Begriff *medizinisch unerklärte Symptome (MUS)* wird als Sammelbezeichnung für persistierende Körperbeschwerden verwendet, die - trotz eingehender medizinischer Untersuchung - nicht oder nicht ausreichend durch eine organmedizinische Ursache erklärt werden können (Sharpe, Mayou & Bass, 1995). Häufig werden unter MUS Körperbeschwerden zusammengefasst, die länger als sechs Monate andauern (Creed et al., 2011). Das Beschwerdebild der MUS zeichnet sich durch eine hohe Heterogenität in den Symptomen aus (Rief & Hiller, 2003). Zu den häufigsten Symptomen zählen Erschöpfungsgefühle, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen (McAteer, Elliott & Hannaford, 2011). In Verbindung mit MUS entwickeln Betroffene häufig exzessive Gedanken (z. B. Katastrophisierungen), emotionale Reaktionen (z. B. Depressivität) oder Verhaltensweisen (z. B. Vermeidung körperlicher Aktivitäten), die einen hohen Leidensdruck auslösen und das Funktionsniveau der Betroffenen deutlich beeinträchtigen (Xiong et al., 2017). Gleichzeitig entstehen hohe Kosten für das Gesundheits- und Sozialsystem, beispielsweise in Form von häufigen Arztbesuchen, teuren Spezialuntersuchungen, Krankheitsausfällen oder Frühberentungen (Barsky, Orav & Bates, 2005; Konnopka et al., 2012; Rask et al., 2015).

2.1.1 Diagnostische Klassifikation

Als Klassifikationssystem für MUS werden die *International Classification of Diseases 10 (ICD-10)* (World Health Organization, 2011), das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases IV (DSM-IV)* (American Psychiatric Association, 2000) und dessen Nachfolger, das *DSM-5* (American Psychiatric Association, 2013) eingesetzt. Während die Diagnosekriterien nach der ICD-10 in der klinischen Praxis verwendet werden, kommt das DSM-IV und das DSM-5 primär in der Forschung zum Einsatz. Im DSM-IV und ICD-10 werden persistierende MUS in die Kategorie der *somatoformen Störungen* eingeordnet, wobei die beiden Klassifikationssysteme hohe Überschneidungen in den Diagnosekriterien aufweisen. Das DSM-IV umfasst folgende Diagnosen:

- *Somatisierungsstörung* (DSM-IV 300.81, vergleichbar mit ICD-10 F45.0): vier Schmerzsymptome, zwei gastrointestinale Symptome, ein sexuelles Symptom und ein pseudoneurologisches Symptom. Die Symptome müssen vor dem 30. Lebensjahr begonnen haben und über mehrere Jahre andauern.

- *Undifferenzierte somatoforme Störung* (DSM-IV 300.82, vergleichbar mit ICD-10 F45.1): abgeschwächte Form der Somatisierungsstörung, wobei mindestens ein somatoformes Symptom für mindestens sechs Monate andauern muss.
- *Schmerzstörung* (DSM-IV 307.8, vergleichbar mit ICD-10 F45.4): anhaltender Schmerz in mindestens einer anatomischen Region, der mindestens sechs Monate andauert.
- *Konversionsstörung* (DSM-IV 300.11, vergleichbar mit ICD-10 F44): neurologische Symptome des willkürmotorischen oder sensorischen Systems.
- *Hypochondrie* (DSM-IV 300.7, vergleichbar mit ICD-10 F45.2): ausgeprägte Angst an einer schweren körperlichen Erkrankung zu leiden.
- *Körperdysmorphie Störung* (DSM-IV 300.7, vergleichbar mit ICD-10 F45.21): inadäquate Überzeugung einer (körperlich-ästhetischen) Entstellung durch einen vermeintlichen Makel.
- *Nicht näher bezeichnete somatoforme Störung* (DSM-IV 300.82, vergleichbar mit ICD-10 F45.9): nicht genauer definierte Restkategorie.

Viele DSM-IV-Diagnosen aus der Kategorie *somatoforme Störungen* werden im DSM-5 unter der Diagnose *Somatische Belastungsstörung* (DSM-5 300.82) zusammengefasst. Diese zeichnet sich insbesondere durch somatische Symptome aus, die durch exzessive symptombezogene Gedanken, Gefühle oder Verhaltensweisen die alltägliche Lebensführung einschränken, unabhängig davon ob eine medizinisch erklärbare oder unerklärbare Ursache besteht. Zusätzlich kann die Chronizität und das Vorliegen von Schmerzsymptomen spezifiziert werden (American Psychiatric Association, 2013).

Der Fokus der Dissertation liegt auf den somatoformen Diagnosen, die als Kernmerkmal eine psychische Belastung durch MUS aufweisen (z. B. Somatisierungsstörung, undifferenzierte somatoforme Störung, Schmerzstörung oder Konversionsstörung) und nicht auf jenen Diagnosen, deren Kernmerkmal eine Angst hinsichtlich einer schweren Erkrankung oder körperlichen Entstellung darstellt (z. B. Hypochondrie oder Körperdysmorphie Störung).

Neben den somatoformen Störungen werden MUS in medizinischen Fachdisziplinen außerhalb der psychischen Diagnoseklassifikation mit sogenannten *funktionellen somatischen Syndromen* beschrieben (Henningens, Zipfel, Sattel & Creed, 2018). Diese umfassen mehrere ähnliche Syndrome, die vielmehr durch einen symptomassoziierten Leidensdruck gekennzeichnet sind als durch physiologisch nachweisbare, krankheitsspezifische Auffälligkeiten der Körperstrukturen (Barsky & Borus, 1999). Funktionelle somatische Syndrome weisen hohe Überschneidungen mit somatoformen Störungen auf hinsichtlich gemeinsamer ätiologischer Mechanismen, kognitiver Attributionsprozesse und Symptombelastungen (Guo, Kleinstäuber,

Johnson & Sundram, 2019). Folgende Störungsbilder gehören zu den häufigsten und klinisch relevantesten funktionellen somatischen Syndromen (Guo et al., 2019).

- *Reizdarmsyndrom* (Drossman et al., 1988): gastrointestinale Beschwerden, wie Schmerzen oder Unwohlsein im Bauchraum sowie die damit verbundene Dysregulation der Darmfunktionen (z. B. Veränderungen der Stuhlgewohnheiten).
- *Fibromyalgiesyndrom* (Wolfe et al., 1990): Schmerzsymptome in mehreren anatomischen Regionen (v.a. Gelenk- und Muskelschmerzen), die mit einer erhöhten Erschöpfbarkeit einhergehen können. In der Regel bestehen hohe Überschneidungen mit der Schmerzstörung (Häuser, Bernardy & Arnold, 2006).
- *Chronisches Erschöpfungssyndrom* (Fukuda et al., 1994): schnelle körperliche oder geistige Erschöpfbarkeit, langanhaltende Entkräftung nach Belastungen sowie Ein- und Durchschlafstörungen trotz hoher Erschöpfung.

Aufgrund der hohen symptomatischen Überschneidung umfasst die Dissertation neben den somatoformen Störungen auch das Reizdarmsyndrom, das Fibromyalgiesyndrom und das chronische Erschöpfungssyndrom (Guo et al., 2019; Henningsen et al., 2018). Für eine vereinfachte Lesbarkeit wird im Folgenden der Sammelbegriff *medizinisch unerklärte Symptome (MUS)* verwendet. Abbildung 1 illustriert eine schematische Darstellung der spezifischen Störungsbilder.

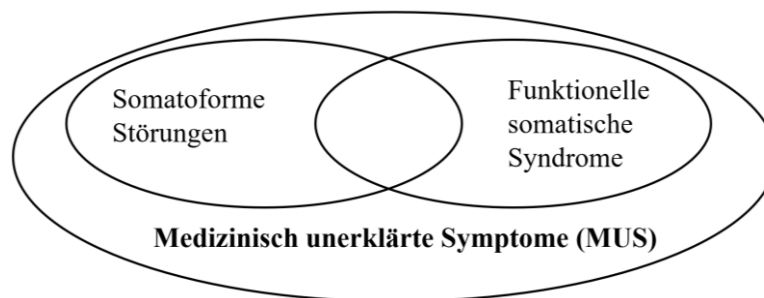


Abbildung 1. Schematische Darstellung der unter dem Sammelbegriff medizinisch unerklärte Symptome eingeschlossene Störungsbilder (nach Creed et al., 2011).

2.1.2 Epidemiologie

Somatoforme Störungen sind nach Angst- und Depressionserkrankungen sowie Schlafstörungen die vierthäufigste psychische Erkrankung in Europa (Wittchen et al., 2011). Die 12-Monats-Prävalenz von somatoformen Störungen wird in der Allgemeinbevölkerung zwischen 6,3% und 11,0% (Jacobi et al., 2004; Wittchen et al., 2011) geschätzt, wobei die Spannweite der Schätzungen auf die unterschiedlichen zugrundeliegenden Diagnosekriterien zurückgeführt werden kann. Die Lebenszeitprävalenz von Reizdarmsyndrom wird auf 9,7%, von

Fibromyalgie auf 3,0% und von dem chronischen Erschöpfungssyndrom auf 1,3% geschätzt (Janssens, Zijlema, Joustra & Rosmalen, 2015).

Durch die lange und oft erfolglose Suche nach einer organmedizinischen Symptomursache bei Haus- und Fachärzt*innen beträgt die Krankheitsdauer durchschnittlich sechs bis sieben Jahre, bis die Patient*innen in eine psychotherapeutische Behandlung finden (Bouton et al., 2008; Henningsen, Jakobsen, Schiltenwolf & Weiss, 2005). Aus diesem Grund treten somatoforme Störungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 18,9% deutlich häufiger in der Primärversorgung auf als in der Allgemeinbevölkerung (Haller et al., 2015). Für MUS zeichnen sich sogar noch höhere 12-Monats-Prävalenzen ab. In der Primärversorgung gaben 64% bzw. 49% der Patient*innen an, innerhalb der letzten zwölf Monaten unter mindestens einem bzw. zwei medizinisch unerklärten Symptomen gelitten zu haben (Haller et al., 2015; Steinbrecher, Koerber, Frieser & Hiller, 2011). Creed et al. (2011) bestätigte in einer Übersichtsarbeit, dass 15% bis 33% der Patient*innen in der Primärversorgung und sogar 35% bis 53% der Patient*innen in der Sekundärversorgung zu Behandlungsbeginn von MUS berichten.

Neben den hohen Prävalenzen gehen somatoforme Störungen häufig mit hohen psychischen Komorbiditätsraten einher. Laut einer Studie von Steinbrecher et al. (2011) erfüllen bis zu 43,2% der somatoformen Patient*innen die Diagnosekriterien einer komorbiden psychischen Störung. Die weite Verbreitung sowie die lange unbehandelte Krankheitsdauer und die hohen Komorbiditätsraten verdeutlichen die Dringlichkeit einer adäquaten Behandlung für MUS-Patient*innen.

2.2 Behandlung medizinisch unerklärter Symptome

Die psychotherapeutische Behandlung stellt das Kernelement der S3-Leitlinie zu funktionellen Körperbeschwerden dar (Roenneberg, Henningsen, Sattel, Schäfer & Hausteiner-Wiehle, 2019). Als psychotherapeutisches Behandlungsverfahren wird insbesondere die *kognitive Verhaltenstherapie (KVT)* aufgrund der hohen Evidenzbasierung empfohlen (Martin et al., 2013). Es erscheinen zunehmend jedoch auch Wirksamkeitsnachweise für alternative Behandlungsansätze, wie beispielsweise psychodynamisch orientierte Therapieverfahren (Abbass et al., 2014; Abbass et al., 2020). Eine begleitende Pharmakotherapie wird nur zeitlich befristet und nach kritischer Risiko-Kosten-Abwägung empfohlen (Roenneberg et al., 2019).

Erklärungsmodell. Ein zentrales Erklärungsmodell für die Entstehung und Aufrechterhaltung von MUS stellt die *somatosensorische Verstärkung* dar und beschreibt die Tendenz von Individuen physiologische Empfindungen eher als intensiv und gesundheitsgefährdend zu interpretieren (Barsky, Goodson, Lane & Cleary, 1988). Diese (Fehl-)Interpretation hat zur Folge,

dass die selektive und körperfokussierte Aufmerksamkeit erhöht und damit ein intensiveres Wahrnehmen der Körperempfindungen begünstigt wird. Somit entsteht ein sich selbst verstärkender Teufelskreis (Barsky et al., 1988). Das *kognitiv-behaviorale Störungskonzept* nach Rief und Hiller (2011) greift das Modell der somatosensorischen Verstärkung auf und ergänzt als aufrechterhaltenden Faktor das patientenseitige Krankheitsverhalten (z. B. Schonverhalten oder übermäßige Gesundheitsorgen). Als Auslöser werden häufig physiologische Erregungszustände (z. B. über einen längeren Zeitraum gesteigerter psychosozialer Stress) oder längere somatische Krankheitsphasen (z. B. Infektionserkrankung) angesehen. Abbildung 2 zeigt das Modell der somatoformen Störung nach Rief und Hiller (2011).

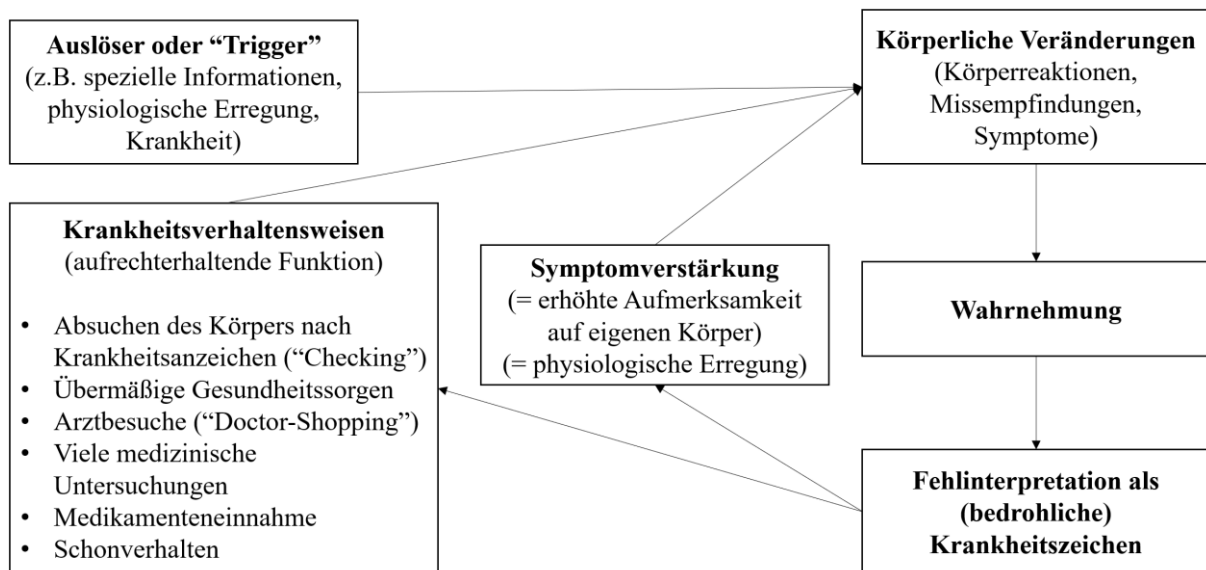


Abbildung 2. Das kognitiv-behaviorale Modell der somatoformen Störung (nach Rief & Hiller, 2011).

Behandlung. Das primäre Behandlungsziel in der KVT für MUS liegt in der Reduktion der Symptombelastung sowie in der gleichzeitigen Steigerung des Funktionsniveaus und der Lebensqualität (Kleinstäuber, Thomas, Witthöft & Hiller, 2018). Darüber hinaus sollen biopsychosoziale Faktoren in das individuelle Störungsmodell integriert und dysfunktionale symptombezogene Kognitionen hinterfragt und neu bewertet werden (Kleinstäuber et al., 2018). Abhängig von den Anliegen und Belastungen der Patient*innengruppen kann die KVT durch Entspannungstechniken (Zaby, Heider & Schröder, 2008), Biofeedback (Nanke & Rief, 2003), gestufte Bewegungstherapie (Marques, Gucht, Gouveia, Leal & Maes, 2015), Emotionsregulationstraining (Kleinstäuber et al., 2019) oder achtsamkeitsbasierten Interventionen (Fjorback et al., 2013) ergänzt werden. Die Therapie kann im Rahmen einer stationären oder ambulanten Behandlung, im Einzel- oder Gruppensetting sowie in Präsenz oder internetgestützt erfolgen.

Wirksamkeit. Aktuelle Meta-Analysen belegen mit kleinen bis moderaten signifikanten Effektstärken die Wirksamkeit der KVT gegenüber einer Wartekontrollgruppe bzw. einer Treatment-as-usual Gruppe (Kleinstäuber, Witthöft & Hiller, 2011: $0,11 \leq d \leq 0,35$; van Dessel et al., 2014: $0,11 \leq d \leq 0,34$; Liu, Gill, Teodorczuk, Li & Sun, 2019: $0,15 \leq d \leq 0,36$). Die Ergebnisse lassen auf eine längerfristige Stabilität des Therapieerfolges schließen, sodass auch ein Jahr nach Therapieende kleine bis moderate Effekte belegt werden können (Kleinstäuber et al., 2011: $0,06 \leq d \leq 0,40$; van Dessel et al., 2014: $0,09 \leq d \leq 0,66$).

Zusammenfassend stellt die KVT ein zentrales Element in der Behandlung von MUS dar. Dennoch scheint die KVT trotz zahlreicher meta-analytischer Befunde nur eine moderate Wirksamkeit zu erzielen. Insbesondere bei dem heterogenen Störungsbild der MUS (Weiss, Rief, Martin, Rauh & Kleinstäuber, 2016) liegt die Vermutung nahe, dass möglicherweise eine „normierte“ Standardbehandlung nicht vollständig den individuellen Bedürfnissen der Patient*innen gerecht wird. Daher stellt das Konzept der personalisierten Psychotherapie einen vielversprechenden Ansatz dar, um die Wirksamkeit der KVT zu optimieren (Cuijpers & Christensen, 2017). Das ursprünglich aus der Medizin stammende Konzept der personalisierten Therapie verfolgt das Ziel die Behandlung auf individuelle Bedürfnisse und Charakteristiken der Patient*innen anzupassen (Vogenberg, Barash & Pursel, 2010), indem zuvor Patientenmerkmale als Einflussfaktoren des Therapieerfolges identifiziert werden (Kazdin, 2007; Kraemer, Wilson, Fairburn & Agras, 2002).

2.3 Einflussfaktoren der Behandlung medizinisch unerklärter Symptome

Im Rahmen der Einflussfaktoren der Psychotherapie kommt den patientenseitigen Faktoren eine zentrale Bedeutung zu (Bohart & Wade, 2013). In ihrer Übersichtsarbeit belegten Bohart und Wade (2013), dass diese Faktoren einen größeren Anteil der Varianz des Therapieerfolges erklären als therapeutenseitige Einflussfaktoren oder spezifische Therapiemethoden. Aus diesem Grund fokussiert sich die vorliegende Dissertation auf patientenseitige Einflussfaktoren als Therapieprädiktoren bei MUS-Patient*innen.

Der Umfang der patientenseitigen Therapieprädiktoren ist theoretisch unbegrenzt und kann nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden. So werden neben biologischen Faktoren auch psychologische Konstrukte berücksichtigt (Bohart & Wade, 2013). Hierbei kann zwischen kognitiven Therapieprädiktoren (z. B. Katastrophisierungen), emotionalen Therapieprädiktoren (z. B. negative Affektivität), klinischen Therapieprädiktoren (z. B. Symptomintensität) oder soziodemographischen Therapieprädiktoren (z. B. Alter, Geschlecht) differenziert werden (Carlo, Calati & Serretti, 2016; Radu, Moldovan, Pinte, Baban & Dumitrascu, 2018).

Insbesondere soziodemographische Prädiktoren zeigen bisher häufig keine klaren Zusammenhänge mit dem Therapieergebnis (Bohart & Wade, 2013). Beispielsweise konnten Meta-Analysen bislang keine klaren Assoziationen zwischen dem Therapieerfolg und dem Alter (Cuijpers, van Straten, Smit & Andersson, 2009; Oxman & Sengupta, 2002) oder dem Geschlecht der Patient*innen belegen (Cuijpers et al., 2014). Bei MUS-Patient*innen bestätigten Hilderink, Collard, Rosmalen und Oude Voshaar (2015) anhand einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe ($N = 946$), dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient*innen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht, wenn zuvor für psychische Komorbiditäten kontrolliert wurde. Vor diesem Hintergrund appellieren Bohart und Wade (2013) an eine differenzierte Forschung, die psychologische patientenseitige Therapieprädiktoren stärker berücksichtigt. In der vorliegenden Dissertation liegt daher der Fokus auf kognitiven, emotionalen und klinischen Therapieprädiktoren, die mit dem Therapieerfolg der KVT von Patient*innen mit MUS assoziiert sind.

2.3.1 Kognitive und emotionale Therapieprädiktoren

Kognitive Merkmale (z. B. Katastrophisierung oder somatosensorische Verstärkung) und emotionale Merkmale (z. B. negative Affektivität) spielen eine zentrale Rolle in der Wahrnehmung und Verarbeitung von Körpersymptomen. Hinsichtlich kognitiver Charakteristiken konnten Rief et al. (2012) in einer bevölkerungsrepräsentativen Umfrage ($N = 2.485$) bestätigen, dass ein höherer Grad an gesundheitsbezogenen Sorgen mit einem signifikant höheren Symptombericht und einer geringeren Lebensqualität einhergeht. Bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom kann 20% der Varianz der wahrgenommenen Beeinträchtigung allein durch Katastrophisierungen erklärt werden (Lackner & Quigley, 2005). In einer Stichprobe von MUS-Patient*innen kann die Symptomintensität sogar ein Jahr nach der Erstbefragung durch die somatosensorische Verstärkung, den somatischen Attributionsstil und den Grad der negativen Affektivität vorhergesagt werden (Bailer, Witthöft, Bayerl & Rist, 2007).

In Bezug auf emotionale Merkmale zeigt sich, dass Individuen mit einer höheren negativen Affektivität körperliche Veränderungen sensitiver wahrnehmen als Proband*innen mit einer geringeren negativen Affektivität (Stegen, van Diest, van de Woestijne & Bergh, 2001). In einer experimentellen Studie konnte belegt werden, dass Proband*innen, die allgemein zu einem hohen Symptombericht neigen, nach der Induktion von negativer Affektivität signifikant mehr körperliche Symptome berichten als Proband*innen, die allgemein eine geringere Symptomberichtstendenz aufweisen (Bogaerts et al., 2015). Bei Patient*innen mit MUS konnte gezeigt werden, dass Depressions- und Angstsymptome den Effekt zwischen der Somatisierungs-

tendenz und der Emotionsregulation moderieren (Schwarz, Rief, Radkovsky, Berking & Kleinstäuber, 2017).

Kognitive und emotionale Variablen wurden vereinzelt auch bereits als Therapieprädictoren von MUS untersucht. Eine Meta-Analyse zu Baseline-Therapieprädictoren für die KVT bei Reizdarmpatient*innen belegte, dass die Prädictorendomäne *Kognitionen* (welche die Variablen *Krankheitswahrnehmungen*, *Symptomkatastrophisierung* und *dysfunktionale Krankheitsüberzeugungen* zusammenfasst) und die Domäne *Emotionen und Verhalten* (welche die Variablen *Angstvermeidung*, *Angst* und *Depression* zusammenfasst) negativ mit dem Therapieerfolg zum Behandlungsende korrelieren (Radu et al., 2018). Ein weiteres systematisches Review untersuchte verschiedene Baseline-Therapieprädictoren im Kontext der *Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT)* bei Patient*innen mit chronischen Schmerzen (Gilpin, Keyes, Stahl, Greig & McCracken, 2017). Die Autoren belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem geringeren Grad an Depressions- oder Angstsymptomen sowie einer geringeren Anzahl an psychischen Komorbiditäten zu Therapiebeginn und einem höheren Therapieerfolg nach Behandlungsende (Gilpin et al., 2017). Die Ergebnisse von Gilpin et al. (2017) und Radu et al. (2018) indizieren bereits einen Zusammenhang zwischen kognitiven und emotionalen patientenseitigen Therapieprädictoren zur Baseline und dem Therapieerfolg. Dennoch basieren die bisherigen Ergebnisse auf selektiven MUS-Störungsbildern (z. B. Reizdarmsyndrom oder chronischen Schmerzen). Um Aussagen darüber zu treffen, inwiefern die Ergebnisse auch auf eine breitere klinische Stichprobe von MUS-Patient*innen generalisiert werden können, werden weitere systematische Übersichtsarbeiten benötigt.

2.3.2 Klinische Therapieprädictoren

Der negative Zusammenhang zwischen klinischen Baselinevariablen (z. B. Symptomintensität oder Beeinträchtigung des Funktionsniveaus) und dem Therapieerfolg konnte bereits in früheren Meta-Analysen über andere psychische Störungsbilder wie Depression (Tunvirachaisakul et al., 2018), sozialer Phobie (Eskildsen, Hougaard & Rosenberg, 2010) oder Zwangsstörung (Hilbert et al., 2021) belegt werden. Auch bei Patient*innen mit somatoformen Störungen (Carlier et al., 2018) oder chronischen Schmerzen (Gilpin et al., 2017) ist eine höhere Symptomintensität und eine höhere Beeinträchtigung des Funktionsniveaus zu Therapiebeginn mit einer höheren Symptomintensität zu Therapieende assoziiert. Im Rahmen von funktionellen gastrointestinalen Störungen zeigen Patient*innen mit schwereren Symptomen über den Behandlungsverlauf hinweg eine geringere Verbesserung in der Symptomintensität (Porcelli, Carne & Todarello, 2004). Ein systematisches Review bestätigte, dass chronische Schmerzpatient*innen, die sich zu Behandlungsbeginn stärker durch die Schmerzen beeinträchtigt fühlen,

sich im Laufe der Therapie symptomatisch weniger verbessern als Patient*innen mit einer geringeren funktionalen Beeinträchtigung zur Baseline (McCracken & Turk, 2002).

Die Krankheitsdauer wurde als Therapieprädiktor bereits in anderen Störungsbildern berücksichtigt. Eine Meta-Analyse zu Therapieprädiktoren bei Depression belegte, dass eine längere Krankheitsdauer mit einer geringeren Symptomverbesserung im Verlauf der psychologischen und pharmakologischen Behandlung einhergeht (Tunvirachaisakul et al., 2018). Auch potentielle externe Anreize, wie beispielsweise ein Berentungswunsch, können mit dem Therapieerfolg in Zusammenhang stehen. Hilbert et al. (2020) untersuchte auf Basis von maschinellen Lernverfahren den störungsübergreifenden Zusammenhang zwischen Baselinevariablen und dem Therapieerfolg nach einer ambulanten Psychotherapie ($N = 2.147$). Hierbei konnte bestätigt werden, dass Patient*innen, die zu Behandlungsbeginn wegen psychischer Probleme nicht arbeiten (z. B. im Rahmen einer andauernden Arbeitsunfähigkeit), nach Therapieende eine signifikant geringere Remissionsrate aufweisen als arbeitsfähige Patient*innen.

Zusammenfassend zeichnet sich in einzelnen spezifischen MUS-Störungsbildern ein Zusammenhang zwischen klinischen Baselinevariablen und dem Therapieergebnis ab. Es werden jedoch weitere aggregierte Forschungsbefunde benötigt, um zu prüfen, inwieweit klinische Baselinevariablen mit dem Therapieerfolg von MUS-Patient*innen assoziiert sind.

2.3.3 Ärztliche Kommunikationsstile

MUS-Betroffene suchen oft lange nach medizinischen Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten ihrer Symptome. Daher stehen insbesondere Ärzt*innen der Primär- und Sekundärvorsorgung in Kontakt mit MUS-Patient*innen (Creed et al., 2011; Haller et al., 2015). Beispielsweise belegten Burton (2003), dass bis zu einem Sechstel aller Arztgespräche auf Patient*innenanliegen mit medizinisch unerklärten Körperbeschwerden zurückgeführt werden können. Die Arzt-Patienten-Kommunikation nimmt somit eine entscheidende Rolle in der medizinischen Versorgung der MUS-Patient*innen ein (Husain & Chalder, 2021; Roenneberg et al., 2019). Eine Studie mit verdeckten Schauspielpatient*innen zeigte, dass Ärzt*innen bei Patient*innen mit MUS einen anderen Kommunikationsstil verwenden als im Vergleich zu Patient*innen mit klar medizinisch erklärbaren Beschwerden (Epstein et al., 2006). Zudem bestätigte ein systematisches Review, dass viele Gesundheitsvariablen der MUS-Patient*innen, wie z. B. die Symptomintensität, der affektive Zustand oder das Inanspruchnahmeverhalten, durch den ärztlichen Kommunikationsstil beeinflusst werden können (Weiland et al., 2012).

Patientenzentrierter und arztzentrierter Kommunikationsstil. In der klinischen Praxis wird zwischen dem *patientenzentrierten* und dem *arztzentrierten Kommunikationsstil* differen-

ziert. Zwar existiert bisher keine einheitliche Definition dieser Kommunikationsstile, dennoch kann der patientenzentrierte Kommunikationsstil durch eine validierende und empathische Grundhaltung des Arztes*der Ärztin charakterisiert werden. Dabei werden die Patient*innen aktiv in die Gespräche und Behandlungsentscheidungen involviert, biopsychosoziale Aspekte der Erkrankung berücksichtigt, primär offene Fragen gestellt und medizinische Fachbegriffe weitestgehend durch einfache Erklärungen ersetzt (Bientzle, Fissler, Cress & Kimmerle, 2017; Epstein, Fiscella, Lesser & Stange, 2010; Haas et al., 2021; Mead & Bower, 2000). Im Gegensatz dazu zeichnet sich der arztzentrierte Kommunikationsstil durch eine dominantere Rolle des Arztes*der Ärztin im Arztgespräch aus. Hierbei werden die individuellen Anliegen der Patient*innen wenig berücksichtigt, biomedizinische Aspekte der Erkrankung fokussiert, primär geschlossene Fragen gestellt und medizinische Fachbegriffe verwendet (Bientzle et al., 2017; Graugaard & Finset, 2000; Haas et al., 2021). Tabelle 1 fasst die zentralen Elemente der beiden Kommunikationsstile zusammen.

Tabelle 1

Exemplarische Gegenüberstellung zentraler Elemente des patientenzentrierten und des arztzentrierten Kommunikationsstils (nach Bientzle et al., 2017; Epstein et al., 2010; Graugaard & Finset, 2000; Haas et al., 2021; Mead & Bower, 2000)

Ärztliche Kommunikationsstile	
patientenzentriert	arztzentriert
Gesprächstechniken	
Offene Fragen	Geschlossene Fragen
Validierung von Gefühlen und Befürchtungen	Fokus auf neutrale medizinische Informationen
Einfache Sprache, Erklärung von Fachbegriffen,	Fachsprache, keine Erklärung von Fachbegriffen,
Einsatz von Schaubildern	kein Einsatz von Schaubildern
Exploration & Aufklärung	
Zusätzliche Exploration von biopsychosozialen Aspekten der Beschwerden	Fokus auf medizinischen Aspekten der Beschwerden
Personalisierte Aufklärung, Berücksichtigung der spezifischen Situation der Patient*innen	Allgemeine Aufklärung, geringe Berücksichtigung der spezifischen Situation der Patient*innen
Nonverbales Verhalten	
Viel Blickkontakt	Wenig Blickkontakt
Lächelt häufig	Lächelt wenig
Händeschütteln	Kein Händeschütteln

Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf Gesundheitsvariablen. Systematische Übersichtsarbeiten von Doyle, Lennox und Bell (2013) und Howick et al. (2018) belegten bereits moderate Effekte des patientenzentrierten Kommunikationsstils auf psychologische Variablen (z. B. eine reduzierte Symptom- oder Schmerzintensität, eine gesteigerte Funktionsfähigkeit oder eine höhere Medikamentenadhärenz) und kleine Effekte auf physiologische Variablen (z. B. eine verbesserte Bronchialfunktion). Aufgrund der nachgewiesenen positiven Behandlungseffekte wird der Einsatz des patientenzentrierten Kommunikationsstils ebenfalls von der WHO empfohlen (World Health Organization, 2015). Auch hinsichtlich der Behandlung von MUS-Patient*innen konnten nach patientenzentrierten Arztgesprächen bereits positive Effekte belegt werden, wie beispielsweise im Rahmen einer reduzierten Symptomintensität (Smith et al., 2006), einer höheren Behandlungszufriedenheit (Houwen et al., 2017), einer geminderten affektiven Belastung (Houwen et al., 2019) oder eines geringeren Inanspruchnahmeverhaltens (Weiland et al., 2012). Um den Behandlungserfolg von MUS-Patient*innen weiter zu optimieren, wird zusätzlich verstärkt untersucht, wie Placeboeffekte gezielt eingesetzt werden können (Enck, Bingel, Schedlowski & Rief, 2013; Enck & Klosterhalfen, 2020).

Exkurs: Placeboeffekt. Ein *Placebo* beschreibt eine arzneimittelfreie Substanz (Placebo; Benedetti, 2014a; Finniss, Kaptchuk, Miller & Benedetti, 2010) oder eine andere Art von Scheinbehandlung, wie beispielsweise eine Placebooperation (Sochacki et al., 2020) oder Placeboakupunktur (Madsen, Gøtzsche & Hróbjartsson, 2009). Hierbei wird eine Placebobehandlung weniger als unwirksame Behandlung, sondern vielmehr als ganzheitliches therapeutisches Ritual verstanden, was neben der wirkstofffreien Substanz auch soziale und sensorische Stimuli, wie beispielsweise die Arzt-Patienten-Kommunikation, die Darreichungsform des Medikaments oder das Praxissetting, umfasst (Benedetti, 2014b). Unter dem *Placeboeffekt* wird die gesamte Symptomverbesserung nach einer Placebobehandlung gefasst. Dabei werden ebenso unspezifische Einflussfaktoren, wie der natürliche Krankheitsverlauf, die Regression zur Mitte und Antworttendenzen der Patient*innen eingeschlossen (Price, Finniss & Benedetti, 2008; Schedlowski, Enck, Rief & Bingel, 2015). Die *Placeboresponse* (*Placeboantwort*) hingegen beschreibt den Teil des Placeboeffekts, der auf die psychophysiologischen und neurobiologischen Reaktionen der Patient*innen nach der Placebobehandlung zurückzuführen ist (Price et al., 2008; Schedlowski et al., 2015). Dieser Anteil kann nur durch den Vergleich einer unbehandelten Kontrollgruppe von dem Placeboeffekt abgegrenzt werden, da somit unspezifische Einflussfaktoren herausgerechnet werden können (Enck et al., 2013). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Begriffe Placeboeffekt und Placeboresponse in anderen Publikationen genau umgekehrt definiert werden (Evers et al., 2018; Kirsch, 2013). Die Terminologie der

vorliegenden Dissertation basiert auf der Empfehlung von Benedetti (2014a), der auf eine synonyme Verwendung der Begriffe Placeboeffekt und Placeboresponse verweist, um psychobiologische Reaktionen von Individuen oder Gruppen nach einer Placebobehandlung zu beschreiben. Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass Placeboeffekte die Medikamenteneffekte nicht nur additiv ergänzen, sondern auch mit diesen interagieren (siehe interaktives Modell nach Enck et al., 2013).

Placeboeffekte in psychischen Störungsbildern. Der Placeboeffekt wurde bereits in der Behandlung von zahlreichen Störungsbildern nachgewiesen. Beispielsweise kann ein Großteil der Wirksamkeit in der Behandlung von Reizdarmsyndrom (42,2%; Patel et al., 2005), Depression (68%; Rief et al., 2009) und Schlafstörung (63,56%; Winkler & Rief, 2015) auf Placeboeffekte zurückgeführt werden. Trotz der bisherigen Wirksamkeitsbelege besteht eine hohe Variabilität in der Höhe der Placeboeffekte in den einzelnen Studien (Wampold, Minami, Tierney, Baskin & Bhati, 2005). So variieren die Placeboeffekte bei Reizdarmsyndrom in verschiedenen Meta-Analysen zwischen 9% und 44% (Enck & Klosterhalfen, 2020). Als eine mögliche Erklärung für die inkonsistenten Placeboeffekte rückt die Arzt-Patienten-Kommunikation als interaktioneller Einflussfaktor zunehmend in den Fokus (Evers et al., 2018; Hróbjartsson & Gøtzsche, 2004; Schedlowski et al., 2015; Zion & Crum, 2018).

Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf den Placeboeffekt. Der Einfluss der Arzt-Patienten-Kommunikation auf Placeboeffekte wurde bereits durch experimentelle Studien bestätigt. Kaptchuk et al. (2008) belegte, wenn Ärzt*innen sehr empathisch mit Reizdarmpatient*innen interagieren (z. B. indem die Behandler*innen auf die individuellen Emotionen und Befürchtungen eingehen), die Patient*innen nach einer Placeboakupunktur von einer höheren Verbesserung der Symptomintensität und Lebensqualität berichten als Patient*innen, die ein neutrales oder kein Arztgespräch erhielten. Eine aktuelle Studie zeigte, dass sowohl Empathie als auch die fachliche Kompetenz des Arztes*der Ärztin den Placeboeffekt beeinflussen können (Howe, Goyer & Crum, 2017). Dazu wurde bei gesunden Teilnehmer*innen mittels eines Histamin-Hautstichtests ein Hautausschlag induziert, um diesen anschließend mit einer Placebosalbe zu behandeln. Der ärztliche Kommunikationsstil variierte in Bezug auf Wärme (z. B. der Arzt*die Ärztin reagiert empathisch) und Kompetenz (z. B. der Arzt*die Ärztin verwendet Fachsprache). Der größte Placeboeffekt konnte gefunden werden, wenn die Ärzt*innen sowohl eine hohe Wärme als auch eine hohe Fachkompetenz vermitteln (Howe et al., 2017).

Zusammenfassend zeigen erste vielversprechende Ergebnisse wie ein spezifischer ärztlicher Kommunikationsstil den Placeboeffekt nach der Anwendung einer Placeboakupunktur oder einer Placebosalbe beeinflussen kann. Dennoch fehlen bisher Ergebnisse, die anhand eines

experimentellen Designs verschiedene ärztliche Kommunikationsstile (wie der patientenzentrierte und arztzentrierte Stil) als Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt nach einer Einnahme eines Placebomedikamentes untersuchen.

Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstil auf den Placeboeffekt unter Berücksichtigung der negativen Affektivität. Weiterhin konnten experimentelle Studien belegen, dass affektive Merkmale der Proband*innen den Einfluss der Arzt-Patient-Kommunikation bedingen können. Beispielsweise gelang es gesunden Personen mit hoher Trait-Ängstlichkeit ihre Angst und Anspannung nach einem arztzentrierten Arztgespräch signifikant zu reduzieren, während keine Veränderung nach einem patientenzentrierten Arztgespräch beobachtet wurde (Graugaard & Finset, 2000). Ebenso kann ein Zusammenhang zwischen affektiven Merkmalen und dem Placeboeffekt bestätigt werden (Geers et al., 2021). Beispielsweise boten Morton, Watson, El-Deredy und Jones (2009) gesunden Proband*innen eine analgetische Placebosalbe an, nachdem ein lokaler Schmerzreiz durch Laserhitze induziert wurde. Proband*innen mit geringerer negativer Affektivität berichteten von einem höheren Placeboeffekt (im Rahmen einer Schmerzreduktion) als Proband*innen mit einer höheren negativen Affektivität (Morton et al., 2009). Nach dem aktuellen Wissensstand existieren bisher keine Studien, die den Zusammenhang zwischen der negativen Affektivität, verschiedenen ärztlichen Kommunikationsstilen und dem Placeboeffekt untersuchen.

3 DARSTELLUNG DES DISSERTATIONSVORHABENS

3.1 Relevanz und Herleitung der Fragestellung

MUS zählen im Rahmen von somatoformen Störungen zu den vierthäufigsten psychischen Erkrankungen (Wittchen et al., 2011). Die KVT wird als psychotherapeutisches Behandlungsverfahren aufgrund der hohen Evidenzbasierung empfohlen (Roenneberg et al., 2019), dennoch wurde bisher nur eine moderate Wirksamkeit bestätigt (Liu et al., 2019; van Dessel et al., 2014). Eine vielversprechende Möglichkeit den Therapieerfolg zu optimieren besteht in der Personalisierung der Behandlung (Cuijpers & Christensen, 2017). Um die Therapie an die individuellen Bedürfnisse und Charakteristiken der Patient*innen anzupassen, werden weitere Befunde darüber benötigt, welche Variablen mit dem Therapieerfolg assoziiert sind. Hierbei stellen die patientenseitigen Therapieprädiktoren eine besonders klinisch relevante Kategorie der Einflussfaktoren dar (Bohart & Wade, 2013).

Der Zusammenhang von kognitiven und emotionalen Therapieprädiktoren (z. B. Katastrophisierung oder negative Affektivität) mit dem Therapieerfolg einer KVT konnte bereits in spezifischen MUS-Störungsbildern bestätigt werden (Gilpin et al., 2017; Radu et al., 2018). Allerdings kann keine Aussage getroffen werden, inwiefern die Ergebnisse auf weitere MUS-Störungsbilder übertragbar sind. Daher sollen als erstes Ziel der Dissertation die aggregierten Zusammenhänge zwischen den bisher untersuchten kognitiv-emotionalen Prädiktoren und dem Therapieerfolg der KVT analysiert werden (Studie 1). Darüber hinaus soll explorativ geprüft werden, ob sich die aggregierten Zusammenhänge in spezifischen MUS-Störungsbildern (z. B. somatoforme Störungen, Reizdarmsyndrom, chronisches Erschöpfungssyndrom und Fibromyalgiesyndrom) unterscheiden.

Im Rahmen klinischer Therapieprädiktoren (z. B. Symptomintensität oder Funktionsniveau) konnte bereits in anderen Störungsbildern ein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieerfolg festgestellt werden (Hilbert et al., 2021; Tunvirachaisakul et al., 2018). Einzelne Studien zu MUS-Störungsbildern geben erste Hinweise darauf, dass ähnliche Zusammenhänge auch bei Patient*innen mit MUS bestehen (Carlier et al., 2018; Porcelli et al., 2004), dennoch fehlen auch hier systematische Übersichtsarbeiten. Daher sollen als zweites Ziel der Dissertation klinische Therapieprädiktoren, die bisher bei MUS untersucht wurden, in einer weiteren Meta-Analyse zusammengefasst werden (Studie 2). Zusätzlich soll explorativ geprüft werden, ob sich die aggregierten Zusammenhänge zwischen den Prädiktoren und dem Therapieergebnis in den spezifischen MUS-Störungsbildern (z. B. somatoforme Störungen, Reizdarmsyndrom,

chronisches Erschöpfungssyndrom und Fibromyalgiesyndrom) oder dem Grad der methodischen Studienqualität (z. B. geringe, moderate und hohe Qualität) unterscheiden.

Aufgrund der langen Suche nach einer organmedizinischen Symptomursache zeichnen sich besonders hohe Prävalenzzahlen von MUS in der Primärversorgung ab (Creed et al., 2011). Daher stellt die Arzt-Patienten-Kommunikation ein zentrales Element in der medizinischen Versorgung von MUS-Patient*innen dar (Roenneberg et al., 2019), wobei zwischen einem patientenzentrierten und einem arztzentrierten Kommunikationsstil des Arztes*der Ärztin unterschieden werden kann (Mead & Bower, 2000). Es konnten bereits positive Behandlungseffekte des patientenzentrierten Kommunikationsstils bei MUS-Patient*innen belegt werden (Weiland et al., 2012). Um den Behandlungserfolg von MUS weiter zu optimieren, wird zunehmend untersucht, inwiefern die medizinische Versorgung zusätzlich durch Placeboeffekte unterstützt werden kann (Enck et al., 2013). Hierbei stellt der ärztliche Kommunikationsstil einen wesentlichen Einflussfaktor auf den Placeboeffekt dar (Evers et al., 2018). In einzelnen Studien wurde bereits der Zusammenhang zwischen einem spezifischen Kommunikationsstil und dem Placeboeffekt untersucht (Howe et al., 2017; Kaptchuk et al., 2008). Bislang fehlen jedoch experimentelle Paradigmen, die den Einfluss verschiedener ärztlicher Kommunikationsstile (wie dem patientenzentrierten und arztzentrierten Stil) auf den Placeboeffekt systematisch untersuchen.

Daher stellt Studie 3 ein Exkurs innerhalb des Dissertationsvorhabens dar, indem als Basisschritt an einer gesunden Stichprobe eine patientenzentrierte und arztzentrierte Standardinteraktion mit einer Ärztin entwickelt und in einem Placeboparadigma implementiert werden soll. Hierbei soll geprüft werden, inwiefern der ärztliche Kommunikationsstil den Placeboeffekt und den Symptombereich der Proband*innen nach einer einwöchigen Einnahme eines entspannungsfördernden Placebomedikamentes beeinflusst. Der Placeboeffekt wird hierbei durch einen Anstieg des Entspannungslevels operationalisiert. Es wird ein höherer Placeboeffekt und ein geringerer Symptombereich nach einem patientenzentrierten Arztgespräch erwartet als nach einem arztzentrierten Arztgespräch oder keinem Arztgespräch (Kontrollgruppe). Als zusätzliches Ziel soll dabei untersucht werden, inwiefern die negative Affektivität der Proband*innen den Zusammenhang zwischen dem ärztlichen Kommunikationsstil und dem Placeboeffekt bzw. dem Symptombereich beeinflusst.

3.2 Zielsetzung des Dissertationsvorhabens

Basierend auf den bisherigen Forschungsbefunden zu Therapieprädiktoren der KVT bei Patient*innen mit MUS leiten sich folgende Fragestellungen für das Dissertationsvorhaben ab:

Studie 1

- Welche kognitiven und emotionalen Variablen wurden bisher als Therapieprädiktoren der KVT für Patient*innen mit MUS untersucht?
- Wie hoch sind die aggregierten Zusammenhänge zwischen diesen Therapieprädiktoren und dem Therapieerfolg?
- Inwiefern unterscheiden sich die aggregierten Zusammenhänge zwischen verschiedenen Störungsbildern der MUS?

Studie 2

- Welche klinischen Variablen wurden bisher als Therapieprädiktoren der KVT für Patient*innen mit MUS untersucht?
- Wie hoch sind die aggregierten Zusammenhänge zwischen diesen Therapieprädiktoren und dem Therapieerfolg?
- Inwiefern unterscheiden sich die aggregierten Zusammenhänge zwischen verschiedenen Störungsbildern der MUS und dem Grad der methodischen Studienqualität?

Basierend auf den bisherigen Forschungsbefunden zu ärztlichen Kommunikationsstilen als Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt leiten sich folgende Fragestellungen für das Dissertationsvorhaben ab:

Studie 3

- Wie kann eine standardisierte Arzt-Patienten-Interaktion mit verschiedenen ärztlichen Kommunikationsstilen (patientenzentriert vs. arztzentriert) im Rahmen eines experimentellen Placeboparadigmas umgesetzt werden?
- Wie unterscheidet sich der Placeboeffekt bzw. der Symptombereich gesunder Proband*innen in Abhängigkeit von dem erhaltenen ärztlichen Kommunikationsstil?
- Inwiefern beeinflusst die negative Affektivität der Proband*innen den Zusammenhang zwischen dem ärztlichen Kommunikationsstil und dem Placeboeffekt bzw. dem Symptombereich?

4 ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIEN

4.1 Studie 1 & Studie 2: Therapieprädiktoren der kognitiven Verhaltenstherapie bei medizinisch unerklärten Symptomen

Aufgrund von parallelen methodischen Vorgehensweisen in Studie 1 und Studie 2 werden im Folgenden die Zusammenfassungen der beiden Forschungsarbeiten gemeinsam dargestellt.

Studie 1	Sarter, L., Heider, J., Kirchner, L., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2021). Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: A meta-analysis. <i>Journal of Psychosomatic Research</i> , 110486. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110486
Studie 2	Sarter, L., Heider, J., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (<i>under review</i>). Using Clinical Patient Characteristics to Predict Treatment Outcome of Cognitive Behavior Therapies for Individuals with Medically Unexplained Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Manuscript under review for publication in <i>General Hospital Psychiatry</i> .

Hintergrund. Bisher stellt die KVT den am besten untersuchten Therapieansatz für MUS dar, dennoch konnten bislang nur kleine bis moderate Effektstärken belegt werden (Liu et al., 2019). Eine Möglichkeit um den Therapieerfolg zu optimieren, besteht in der personalisierten Psychotherapie (Cuijpers & Christensen, 2017). Um die Behandlung auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen anpassen zu können, werden weitere Informationen über patientenseitige Variablen benötigt, die mit dem Therapieergebnis assoziiert sind (Kazdin, 2007; Kraemer et al., 2002). Einerseits scheinen hierbei kognitive Variablen (z. B. Katastrophisierung) und emotionale Variablen (z. B. negative Affektivität) mit dem Therapieerfolg verbunden zu sein, wobei in bisherigen Übersichtsarbeiten kognitiv-emotionale Therapieprädiktoren nur in einzelnen Subgruppen von MUS untersucht wurden (Gilpin et al., 2017; Radu et al., 2018). Andererseits spielen auch klinische Variablen (z. B. Symptomintensität oder Funktionsniveau) zu Therapiebeginn eine zentrale Rolle in der Vorhersage des Therapieerfolges. Dies konnte bereits in anderen Störungsbildern, wie Depression (Tunvirachaisakul et al., 2018) oder sozialer Phobie (Eskildsen et al., 2010) bestätigt werden. Für die Patient*innengruppe der MUS fehlen jedoch systematische Übersichtsarbeiten. Das Ziel der Meta-Analysen besteht in der systematischen Zusammenfassung bisheriger Studienergebnisse zu kognitiv-emotionalen Therapieprädiktoren (Studie 1) und klinischen Therapieprädiktoren (Studie 2) der KVT bei MUS-

Patient*innen. Zusätzlich wird geprüft, inwiefern sich die aggregierten Effektstärken zwischen verschiedenen MUS-Störungsbildern (Studie 1 und Studie 2) und den Stufen der methodischen Studienqualität (nur Studie 2) unterscheiden.

Methode. Die systematische Suche in PubMed, PsycInfo, Web of Science, OpenGrey, ProQuest, MetaRegister of Controlled Trials und WHO International Clinical Trials Registry Platform ergab 4.156 Treffer. Von den identifizierten Studien konnten auf Basis der Einschlusskriterien in *Studie 1* insgesamt 37 Studien in das systematische Review eingeschlossen werden. Zusätzlich enthielten 23 der 37 Studien ausreichende statistische Informationen, um in den Meta-Analysen berücksichtigt zu werden. In *Studie 2* wurden insgesamt 53 Studien eingeschlossen, wovon 32 Studien in die Meta-Analysen inkludiert werden konnten. Als aggregierte Effektstärke wurde in beiden Studien der Pearsons Korrelationskoeffizient r eingesetzt. Die Meta-Analysen wurden auf Basis des Random-Effect Modells mit einem Varianzschätzer nach der Restricted Maximum Likelihood Methode berechnet, um die angenommene Heterogenität der Primärstudien bestmöglich zu berücksichtigen. Der Therapieerfolg wurde entweder als geringe Symptomintensität bzw. hohes Funktionsniveau zu Therapieende oder als Verbesserung der Symptomintensität bzw. des Funktionsniveaus von Therapiebeginn bis zu Therapieende erfasst. Um den Einfluss der spezifischen MUS-Störungsbilder (Studie 1 und Studie 2) und der Stufen der methodischen Studienqualität (Studie 2) zu untersuchen, wurden Moderatoranalysen mit Hilfe eines Mixed-Effect Modells angeschlossen. Es wurde zusätzlich der Regressionstest nach Egger sowie die trim-and-fill Methode eingesetzt, um den Publikationsbias statistisch und graphisch zu überprüfen.

Ergebnisse der Studie 1. Die Effektstärken belegten kleine bis moderate signifikante Zusammenhänge zwischen den kognitiv-emotionalen Prädiktoren und dem Therapieergebnis. So konnte gezeigt werden, dass Patient*innen weniger von der Behandlung profitieren, wenn diese zu Beginn der Therapie von einer *komorbiden affektiven Störung* ($r = 0.32, p < .001$), bzw. einer *komorbiden Angsterkrankung* ($r = 0.18, p < .001$) berichten, stärker zur *Symptomkatastrophisierung* ($r = 0.34, p < .001$) oder *somatosensorischen Verstärkung* ($r = 0.46, p = .037$) neigen oder über eine geringere *Symptomakzeptanz und Selbstwirksamkeit* ($r = 0.25, p < .001$) verfügen. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der *negativen Affektivität* ($r = .186$), dem *psychologischen* bzw. *somatischen Symptomattributionsstil* ($p = .744$ bzw. $p = .361$) und dem Therapieerfolg nachgewiesen werden. Die anschließenden Moderatoranalysen zeigten, dass für Patient*innen mit Reizdarmsyndrom oder chronischem Erschöpfungssyndrom höhere Zusammenhänge zwischen den kognitiv-emotionalen Prädiktoren und dem Therapieergebnis bestehen als für Patient*innen mit Fibromyalgiesyndrom oder somato-

formen Störungen. In drei von elf Meta-Analysen wurden signifikante asymmetrische funnel plots festgestellt, was ein gewisses Risiko eines Publikationsbias indiziert.

Ergebnisse der Studie 2. Die Effektstärken wiesen kleine bis moderate signifikante Assoziationen zwischen den klinischen Prädiktoren und dem Therapieergebnis auf. Für Patient*innen zeigte sich ein ungünstigeres Therapieergebnis, wenn diese zu Therapiebeginn von einer höheren *Symptomintensität* ($r = 0.38$; $p < .001$), einem geringeren *physischen Funktionsniveau* ($r = -0.29$; $p < .001$), einem geringeren *sozial-emotionalem Funktionsniveau* ($r = -0.37$; $p < .001$) oder einer längeren *Symptomdauer* ($r = 0.10$; $p = .033$) berichten oder höhere *potentielle symptombezogenen Anreize* (z. B. in Form einer Frühberentung, $r = -0.15$; $p = .001$) erhalten. Für den Prädiktor *Schlafstörungen* konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieergebnis gefunden werden ($p = .250$). Die anschließenden Moderatoranalysen bestätigten, dass die aggregierten Effektstärken sich weder zwischen den spezifischen MUS-Störungsbildern noch zwischen den Stufen der methodischen Studienqualität signifikant unterscheiden. In keiner der sieben Meta-Analysen wurden signifikante asymmetrische funnel plots festgestellt, sodass das Risiko eines Publikationsbias als gering eingestuft werden kann.

Diskussion. Die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen tragen dazu bei, die KVT verstärkt auf die individuellen kognitiv-emotionalen und klinischen Charakteristiken der MUS-Patient*innen anpassen zu können. Bisherige Angebote für personalisierte Psychotherapien basieren auf individuellen Profilen, die spezifische Patientencharakteristiken erfassen, um anschließend den Behandlungsplan auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen zuschneiden zu können. Die Ergebnisse von Studie 1 und Studie 2 können die Erstellung dieser Patient*innenprofile verbessern und damit eine noch präzisere Personalisierung ermöglichen. Es sollten insbesondere bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom und chronischem Erschöpfungssyndrom die verstärkten Zusammenhänge zwischen kognitiv-emotionalen Merkmalen und dem Therapieergebnis berücksichtigt werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die aggregierten Effektstärken teilweise auf kleinen Stichproben beruhen und aufgrund der korrelativen Effektstärken keine Kausalität angenommen werden kann. Zukünftige Meta-Analysen sollten – basierend auf größeren Stichproben – komplexere Prädiktionsmodelle anschließen, um der potentiellen Multikollinearität entgegenzuwirken.

4.2 Studie 3: Der Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf den Placeboeffekt und den Symptombereich

Studie 3 Sarter, L., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (*submitted*). The Effect of Patient-centered Communication on Individuals' Placebo Response and Symptom Report: An Experimental Study.
Manuscript submitted for publication in *Journal of Health Communication*.

Hintergrund. Der ärztliche Kommunikationsstil während medizinischen Konsultationen könnte ein wichtiger Faktor sein, um die Variabilität der Placeboeffekte zu erklären (Zion & Crum, 2018). Es kann zwischen dem patientenzentrierten und dem arztzentrierten Kommunikationsstil differenziert werden, wobei sich der patientenzentrierte Stil durch eine validierende und empathische Grundhaltung des Arztes*der Ärztin auszeichnet, während der arztzentrierte Stil durch eine nüchterne und faktenorientierte Haltung charakterisiert ist (Bientzle et al., 2017). Die Ziele der vorliegenden Studie bestehen einerseits in der Entwicklung und Implementierung einer standardisierten Anwendung dieser Kommunikationsstile innerhalb eines klassischen Placeboparadigmas. Andererseits soll untersucht werden, inwiefern die ärztlichen Kommunikationsstile den Placeboeffekt und den Symptombereich beeinflussen. Zusätzlich soll geprüft werden, ob sich dieser Zusammenhang durch die negative Affektivität der Personen unterscheidet. Als erster Forschungsschritt soll das experimentelle Design auf eine gesunde Stichprobe angewendet werden. Um mögliche Geschlechtereffekte zwischen der Ärztin und den Proband*innen zu minimieren, werden nur weibliche Teilnehmerinnen eingeschlossen.

Methode. Gesunde weibliche Probandinnen ($N = 125$) wurden rekrutiert und in drei Gruppen randomisiert, unter der Coverstory, dass die Wirksamkeit eines entspannungsfördernden Naturmedikaments (Placebo) untersucht werde. Die Probandinnen erhielten entweder ein Arztgespräch in einem patientenzentrierten (*PZ-Gruppe*, $N = 44$) oder einem arztzentrierten Kommunikationsstil (*AZ-Gruppe*, $N = 41$) oder sie erhielten kein Arztgespräch, jedoch die gleichen Informationen in schriftlicher Form (*Kontrollgruppe*, $N = 40$). Die Rolle der Ärztin wurde von einer Psychologiestudentin übernommen. Anschließend erfolgte eine einwöchige Einnahmephase des Placebos. Die Probandinnen wurden nach der ersten Einnahme (*Post-Messung*) und nach der einwöchigen Einnahmephase (*Follow-up-Messung*) nach dem Entspannungsniveau und wahrgenommenen Symptomen gefragt. Der Placeboeffekt wurde durch eine Zunahme des Entspannungsniveaus von der Baseline zur Post- oder zur Follow-up-Messung operationalisiert. Die Ergebnisse wurden mit einer 3x2-mixed ANOVA analysiert und signifikante Haupt- und Interaktionseffekte anschließend anhand von Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen untersucht. Um Unterschiede zwischen dem Einfluss der ärztlichen Kommunikationsstile

auf das Entspannungsniveau bzw. den Symptombereich in Abhängigkeit der negativen Affektivität zu untersuchen, wurden die Probandinnen anhand eines Mediansplits in die Gruppen *hohe* und *geringe negative Affektivität (NA)* kategorisiert und anschließend mit einer 3x2x2-mixed ANOVA und Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen analysiert.

Ergebnisse. Die Ergebnisse zeigten, dass die PZ-Gruppe das Arztgespräch sowohl empathischer und personalisierter einschätzte als auch zufriedener damit war als die AZ-Gruppe ($p < .001$). Es konnte kein signifikanter Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf das Entspannungsniveau festgestellt werden ($.112 \leq p \leq .358$). Hinsichtlich des Symptombereiches ergab die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt von Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt ($F [2, 122] = 3.88; p = .023$). Die Paarvergleiche belegten, dass in der PZ-Gruppe der Symptombereich zwischen der Post- und der Follow-up-Messung signifikant zunahm ($\Delta_{\text{PZ: Post-Follow-up}} = 2.55; p = .047$). Darüber hinaus berichtete die PZ-Gruppe zum Follow-up signifikant mehr Symptome als die AZ-Gruppe ($\Delta_{\text{Follow-up: PZ-AZ}} = 4.83; p = .006$) oder die Kontrollgruppe ($\Delta_{\text{Follow-up: PZ-Kontroll}} = 4.76; p = .007$). Alle weiteren Paarvergleiche ($.112 \leq p \leq 1.000$) sowie die ANOVA-Haupteffekte ($.057 \leq p \leq .637$) belegten keine signifikanten Ergebnisse. Hinsichtlich der 3x2x2-mixed ANOVA zeigte sich, dass der ärztliche Kommunikationsstil unterschiedliche Auswirkungen auf das Entspannungsniveau hat, unter Berücksichtigung der negativen Affektivität der Probandinnen ($F [2, 119] = 5.03; p = .008$). Die Paarvergleiche indizierten u.a., dass das Entspannungsniveau bei hoch negativ-affektiven Probandinnen der PZ-Gruppe ($\Delta_{\text{Post, hohe NA: PZ-Kontroll}} = -16.45; p = .041$) oder niedrig negativ-affektiven Probandinnen der AZ-Gruppe ($\Delta_{\text{Follow-up, geringe NA: AZ-Kontroll}} = -25.69; p = .040$) stärker abfiel als bei Probandinnen der Kontrollgruppe. Für den Symptombereich konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der negativen Affektivität festgestellt werden ($.580 \leq p \leq .941$).

Diskussion. In dieser Studie konnten ärztliche Kommunikationsstile standardisiert angewendet und in einem Placeboparadigma implementiert werden. Die Ergebnisse indizieren keine eindeutige Überlegenheit eines ärztlichen Kommunikationsstils hinsichtlich des Einflusses auf den Placeboeffekt. Probandinnen können durch patientenzentrierte Arztgespräche ermutigt werden, auf körperliche Veränderungen zu achten und über diese offen zu berichten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die negative Affektivität der Probandinnen einen Einfluss darauf hat, wie diese auf den jeweiligen ärztlichen Kommunikationsstil reagieren. Ein möglicher Erklärungsansatz für die nicht signifikanten Ergebnisse stellt die nicht-klinische Stichprobe sowie das Fehlen eines persönlichen Behandlungsanliegens während des Arztgesprächs dar. Zukünftige Studien sollten klinische Populationen mit längerfristiger Placeboeinnahme untersuchen.

5 DISKUSSION UND AUSBLICK

Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, das Wissen über Faktoren zu verbessern, die potentiell das Behandlungsergebnis von MUS-Patient*innen beeinflussen können. Der erste Teil der Dissertation (Studie 1 und Studie 2) fokussierte sich auf Therapieprädiktoren der KVT, während im zweiten Teil der Dissertation (Studie 3) die Arzt-Patienten-Kommunikation als Einflussfaktor des Placeboeffekts näher beleuchtet wurde.

In Studie 1 gelang es, einen meta-analytischen Überblick über den Zusammenhang zwischen kognitiv-emotionalen Prädiktoren und dem Therapieergebnis darzustellen. Dabei konnte gezeigt werden, dass MUS-Patient*innen, die zu Therapiebeginn entweder psychische Komorbiditäten aufweisen (z. B. affektive Erkrankungen) oder zu kognitiven Verzerrungen neigen (z. B. Symptomkatastrophisierung), einen geringeren Therapieerfolg aufweisen. Im Gegensatz dazu zeichnete sich bei Patient*innen, die bereits zu Beginn der KVT ihre Körperbeschwerden eher als kontrollierbar bzw. akzeptierbar erleben (z. B. Symptomakzeptanz) ein höherer Behandlungserfolg ab. Bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom und chronischem Erschöpfungssyndrom scheinen die Zusammenhänge zwischen den Prädiktoren und dem Therapieergebnis verstärkt ausgeprägt zu sein. Darüber hinaus bestätigten die Meta-Analysen der Studie 2, dass Patient*innen, die zu Therapiebeginn die Körperbeschwerden als sehr intensiv bzw. beeinträchtigend erleben (z. B. eingeschränktes Funktionsniveau), bereits länger unter MUS leiden oder potentielle krankheitsassoziierte Anreize erhalten (z. B. Frühberentung), nach der KVT einen geringeren Therapieerfolg aufweisen. Dabei bestehen keine Unterschiede zwischen den spezifischen MUS-Störungsbildern oder der methodischen Studienqualität.

Da bisherige Übersichtsarbeiten zu Therapieprädiktoren im Kontext von MUS ausschließlich einzelne spezifische Störungsbilder untersuchten, stellt der systematische Vergleich zwischen einer Vielzahl von MUS-Störungsbildern eine besondere Stärke der Studie 1 und Studie 2 dar. Ein systematisches Review über psychotherapeutische Veränderungsmechanismen bei MUS bestätigte zahlreiche der identifizierten kognitiv-emotionalen Therapieprädiktoren als zentrale Veränderungsmechanismen (wie z. B. die Reduktion von Katastrophisierungen oder die Stärkung der Symptomakzeptanz; Pourová, Klocek, Řiháček & Čevelíček, 2020). Dies unterstreicht die klinische Bedeutsamkeit der durchgeführten Studien. Das Wissen um die Therapieprädiktoren kann in der klinischen Praxis eingesetzt werden, um die KVT verstärkt auf die individuellen Charakteristiken der MUS-Patient*innen anzupassen und somit den individuellen Therapieerfolg zu erhöhen. Darüber hinaus ebnen die Ergebnisse den Weg für zukünftige Forschungsvorhaben, um komplexere Prädiktionsmodelle zu untersuchen; beispielsweise durch den Einsatz von maschinellen Lernverfahren (Hilbert & Lueken, 2020).

Studie 3 untersuchte in einem experimentellen Design die Arzt-Patienten-Kommunikation als möglichen Einflussfaktor auf den Placeboeffekt. Hierbei wurde eine standardisierte Arzt-Patienten-Interaktion anhand des patientenzentrierten und arztzentrierten Kommunikationsstils nach den bisherigen Empfehlungen entwickelt (Epstein et al., 2010; Mead & Bower, 2000) und im Rahmen eines Placeboparadigmas in einer gesunden weiblichen Stichprobe implementiert. Die Probandinnen nahmen eine Woche ein vermeintlich entspannungsförderndes Naturmedikament als Placebo ein. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Placeboeffekten (operationalisiert durch einen Anstieg des Entspannungsniveaus) hinsichtlich des ärztlichen Kommunikationsstils. Zwar steht dieser Befund nicht im Einklang mit den Hypothesen, dennoch werden die inkonsistenten Ergebnisse von der Forschungsliteratur gestützt. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden ebenfalls heterogene Zusammenhänge zwischen dem Placeboeffekt und der Arzt-Patienten-Kommunikation bestätigt, wobei Studien mit höherer methodischer Qualität seltener von signifikanten Ergebnissen berichten als Studien mit geringerer methodischer Qualität (Di Blasi, Harkness, Ernst, Georgiou & Kleijnen, 2001). Darüber hinaus könnten die nicht signifikanten Ergebnisse durch die gesunde Stichprobe sowie das Fehlen eines eigenen medizinischen Anliegens erklärt werden. Während Studien mit klinischen Stichproben und einem klaren Behandlungsanliegen signifikante Zusammenhänge zwischen dem ärztlichen Kommunikationsstil und dem Placeboeffekt bestätigen (Kaptchuk et al., 2008; van Osch, van Dulmen, van Vliet & Bensing, 2017), kann dieser Effekt bei gesunden Proband*innen, die an künstlichen Arztgesprächen ohne persönliches Anliegen teilnahmen, bisher nur unzureichend belegt werden (Czerniak et al., 2016).

Des Weiteren berichteten Probandinnen, die ein patientenzentriertes Arztgespräch erhielten, nach der einwöchigen Medikamenteneinnahme mehr Symptome als Probandinnen, die ein arztzentriertes oder kein Arztgespräch erhielten. Der patientenzentrierte Kommunikationsstil, der sich durch eine empathische Gesprächshaltung und eine leicht verständliche Sprache auszeichnet, könnte die Probandinnen dazu ermutigt haben, sich mehr auf körperliche Veränderungen zu konzentrieren und diese offener zu berichten.

Zusätzlich weisen die Ergebnisse darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen dem ärztlichen Kommunikationsstil und dem Placeboeffekt von individuellen affektiven Merkmalen der Probandinnen, wie der negativen Affektivität, beeinflusst werden kann. Dieser Befund ist konsistent zu den Ergebnissen von Graugaard und Finset (2000), die belegen konnten, dass hoch ängstliche Proband*innen positiver auf ein arztzentriertes als auf ein patientenzentriertes Arztgespräch reagieren. Diese individuellen Unterschiede legen nahe, dass bei einer personalisierten Arzt-Patienten-Kommunikation neben den spezifischen medizinischen Anliegen auch

individuelle affektive Merkmale und Bedürfnisse der Patient*innen berücksichtigt werden sollten (Bientzle et al., 2017).

Die standardisierte Konzeption verschiedener ärztlicher Kommunikationsstile sowie dessen Implementierung in ein längsschnittliches experimentelles Design zeichnen die Stärken dieser experimentellen Studie aus. Die Ergebnisse stellen einen ersten grundlegenden Schritt dar, um die Arzt-Patienten-Kommunikation anschließend als potentiellen Einflussfaktor auf den Placeboeffekt in klinischen Populationen systematisch zu untersuchen.

5.1 Einschränkungen

Um die Ergebnisse dieser Dissertation umfassend interpretieren zu können, sollten einige Einschränkungen studienübergreifend kritisch reflektiert werden.

Generalisierbarkeit. In allen drei Studien stellt die Selektion der Stichproben ein Risiko für die Generalisierbarkeit der Ergebnisse dar. In Studie 1 und Studie 2 wurden zwar die häufigsten MUS-Störungsbilder zusammengefasst (Guo et al., 2019; Janssens et al., 2015), dennoch existieren weitere funktionelle somatische Syndrome, wie beispielsweise das prämenstruelle Syndrom, die nicht berücksichtigt wurden (Wessely, Nimnuan & Sharpe, 1999). Darüber hinaus wurden in Studie 1 und Studie 2 nur Primärstudien eingeschlossen, die Prädiktoren von Patient*innen mit Körperbeschwerden ohne medizinische Ursache analysierten. In der neuen DSM-5 Diagnose *somatische Belastungsstörung* wird die bisher zentrale Trennung zwischen medizinisch erklärbarer und unerklärbarer Symptomursache aufgeweicht. Stattdessen rückt die Belastung durch eine exzessive, symptomassoziierte Beschäftigung in den Fokus. Bisher konnten keine primären Prädiktorstudien identifiziert werden, die bereits Patient*innen mit einer somatischen Belastungsstörung untersuchten. Um sicherzustellen, dass die dargestellten Therapieprädiktoren aus Studie 1 und Studie 2 auf die neue DSM-5 Diagnose generalisiert werden können, werden zukünftig weitere Primärstudien über Patient*innen mit der Diagnose einer somatischen Belastungsstörung benötigt. In Studie 3 wurden ausschließlich weibliche, junge und hoch gebildete Teilnehmerinnen untersucht, wobei das Bildungsniveau kein Ausschlusskriterium war, sich jedoch aus der universitätsnahen Rekrutierung ergab. Diese Selektivität der Stichprobe limitiert die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen (z. B. männliche, ältere Personen mit geringerem Bildungsgrad) und reduziert somit die externe Validität der Befunde. Aus diesem Grund sollten anknüpfend an Studie 3 Replikationsstudien mit heterogeneren Stichproben hinsichtlich des Geschlechtes, des Alters und des Bildungsniveaus der Proband*innen durchgeführt werden.

Selbstselektion. Zusätzlich wurden in allen drei Studien nur Personen untersucht, die sich freiwillig und informiert zur Studienteilnahme bereit erklärt haben. Dies lässt möglicherweise auf einen Selbstselektionsbias schließen, wonach sich Studienteilnehmer*innen systematisch von Nicht-Studienteilnehmer*innen in spezifischen Eigenschaften, wie z. B. in dem Behandlungscommitment, unterscheiden (Tripepi, Jager, Dekker & Zoccali, 2010). Es konnte gezeigt werden, dass Studienteilnehmer*innen eine geringere Mortalitätsrate und einen leichteren Krankheitsverlauf von psychischen Erkrankungen aufweisen als vergleichbare Stichproben aus Nicht-Studienteilnehmer*innen (Ganguli, Lytle, Reynolds & Dodge, 1998; Haapea et al., 2007). Aus ethischen Gründen ist dieser selektive Faktor nahezu unvermeidbar. Möglicherweise können jedoch in zukünftigen Studien assoziierte Faktoren, wie das Behandlungscommitment, erfasst und als Kontrollvariable in den Analysen berücksichtigt werden.

Merkmalerfassung. Die Ergebnisse der Dissertation basieren ausschließlich auf Selbstbeurteilungsmaßen. Insbesondere in der Beurteilung der Symptomintensität von MUS besteht das Risiko, dass der Selbstbericht der Patient*innen deutlich höher ausfällt als die Fremdbeurteilung der behandelnden Ärzt*innen (Peveler, Kilkenny & Kinmonth, 1997). Dies könnte in Studie 1 und Studie 2 zu systematischen Verzerrungen führen. Auch das Placeboparadigma in Studie 3 wurde ausschließlich anhand von Selbstbeurteilungsmaßen untersucht. In Folgestudien wäre es daher wünschenswert die interne Validität zu stärken, indem das bestehende Studiendesign um physiologische Maße, wie beispielsweise um die Herzratenvariabilität als Indikator des Entspannungsniveaus, ergänzt werden (Kim, Cheon, Bai, Lee & Koo, 2018).

Neben den studienübergreifenden Einschränkungen sollten auch studienspezifische Limitationen beachtet werden. Für Studie 1 und 2 lassen sich folgende Einschränkungen ableiten:

Teststärke. Die Meta-Analysen beruhen trotz einer umfangreichen systematischen Literaturrecherche auf einer geringen Anzahl an Primärstudien, was die Teststärke der aggregierten Effektstärken einschränkt. Die Berechnung von Meta-Analysen mit kleinen Stichprobengrößen gilt aufgrund der limitierten Aussagekraft und Zuverlässigkeit der Ergebnisse als umstritten (Hedges & Pigott, 2001). Borenstein (2009) empfiehlt dennoch den Einsatz von Meta-Analysen mit kleinen Stichprobengrößen anstelle von narrativen Beschreibungen, die zu verzerrten ad-hoc-Zusammenfassungen führen können. Zusätzlich wurde ein Großteil der analysierten Primärstudien als Interventionsstudien konzeptualisiert, sodass die Poweranalysen auf der Evaluation der Intervention und nicht auf den Prädiktorenanalysen basieren.

Effektstärkenmaß. Darüber hinaus wurden ausschließlich bivariate Zusammenhänge untersucht, sodass keine Aussagen über die Kausalität oder Wirkmechanismen zwischen den Prädiktor- und Outcomevariablen getroffen werden können.

Multikollinearität. Zusätzlich muss Multikollinearität zwischen den untersuchten Variablen angenommen werden, da nicht für die systematisch geteilte Varianz zwischen den Variablen kontrolliert werden konnte. Folglich konnte in den aggregierten Effektstärken auch nicht die Symptomintensität zu Therapiebeginn berücksichtigt werden. Im Hinblick auf das statistische Phänomen der Regression zur Mitte ist es somit statistisch wahrscheinlicher, dass die Symptomintensität zu Therapieende näher am Mittelwert liegt, wenn eine Person zu Therapiebeginn eine extremere Symptomintensität berichtet (Prager & Garfield, 1972). Für zukünftige Meta-Analysen wäre es wünschenswert – auf Grundlage einer höheren Anzahl an Primärstudien – komplexere Meta-Regressionsmodelle durchzuführen, um der Multikollinearität zwischen den einzelnen Therapieprädiktoren entgegenwirken zu können.

Publikationsbias. Schließlich sollte bei der Ergebnisinterpretation der Publikationsbias berücksichtigt werden. Trotz des Einsatzes der empfohlenen multimethodalen Absicherung (systematische Literatursuche in unveröffentlichter Literatur, Regressionstest nach Egger, trim-and-fill funnel plot) kann eine potentielle positive Verzerrung der Ergebnisse nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden (Niemeyer et al., 2020).

Für Studie 3 sollten folgende spezifische Einschränkungen berücksichtigt werden:

Externe Validität. In Studie 3 können aufgrund der standardisierten Simulation des Arztgespräches die Ergebnisse nur begrenzt in die klinische Praxis übertragen werden. Sowohl die künstliche Untersuchungssituation im Labor als auch eine medizinische Konsultation ohne eigenes gesundheitliches Anliegen der Probandinnen entsprechen nicht der medizinischen Behandlungspraxis. Trotz dieser Einschränkung der externen Validität sind gerade Placebostudien mit gesunden Stichproben als erster grundlegender Schritt besonders wichtig, um neue Forschungsfelder zu erschließen. Studien, die eine längerfristige Placeboeinnahme bei kranken Menschen untersuchen, sind durch ethische Richtlinien nur begrenzt umsetzbar, da somit belasteten Patient*innen möglicherweise eine optimale Behandlung durch den pharmakologischen Wirkstoff vorenthalten wird (Miller & Colloca, 2011). Daher bieten Studiendesigns, die an gesunden Stichproben durchgeführt werden, eine erste Evidenzabsicherung, um diese anschließend graduell auf praxisnähere und (sub-) klinische Kontexte zu erweitern. Die externe Validität der Ergebnisse wird weiter durch den Umstand eingeschränkt, dass keine echte Ärztin, sondern eine fortgeschrittene Psychologiestudentin die Arztgespräche führte.

Untersuchungszeitraum. Der Einsatz eines vermeintlichen Naturmedikamentes als Placebopräparat mit einer einwöchigen Einnahmephase hatte einerseits den Vorteil, dass die Hemmschwelle für die Einnahme reduziert und somit auch Personen mit kritischeren Medikamenteneinstellungen rekrutiert werden konnten. Andererseits werden im Alltag entspannungs-

fördernde Naturmedikamente durchschnittlich vier Wochen eingenommen (Beaubrun & Gray, 2000). Daher besteht die Möglichkeit, dass die Probandinnen nach einer einwöchigen Einnahme noch keine Wirkung erwarteten. Folgestudien sollten das Placeboparadigma durch eine längere Einnahmedauer ergänzen und explizit die Information erfassen, ab wann die Proband*innen erste Anzeichen der Medikamentenwirkung erwarten.

Unbehandelte Kontrollgruppe. Aufgrund des Fehlens einer unbehandelten Vergleichsgruppe können die Ergebnisse nicht gegen methodische Phänomene wie der Regression zur Mitte oder den natürlichen Krankheitsverlauf abgesichert werden (Enck et al., 2013). Somit kann auch nicht kontrolliert werden, ob und inwieweit durch das Medikament ein Placeboeffekt induziert werden konnte, unabhängig von dem ärztlichen Kommunikationsstil.

Dichotomisierung. Die künstliche Dichotomisierung der negativen Affektivität durch den Mediansplit birgt einen Informations- und Powerverlust der Ergebnisse, sodass diese mit äußerster Vorsicht ausgewertet und vielmehr als Hinweis für weitere Forschungsansätze verstanden werden sollten (McClelland, Lynch, Irwin, Spiller & Fitzsimons, 2015). Zukünftige Studien sollten die negative Affektivität als kontinuierliche Variable analysieren.

5.2 Perspektiven für die Forschung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lassen sich Implikationen für zukünftige Forschungsansätze ableiten.

Multivariate Analysemethoden. Um die Aussagekraft und Zuverlässigkeit der Ergebnisse aus Studie 1 und Studie 2 weiter abzusichern, wäre es wünschenswert zukünftige Meta-Analysen mit einer größeren Anzahl an Primärstudien anzuschließen. Auf Basis einer größeren Stichprobe wären auch multivariate Methoden (z. B. multiple Meta-Regressionsmodelle) möglich, die es erlauben würden, den Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und mehreren Prädiktorvariablen zu berechnen. Neben den klassischen Meta-Analysen, die auf aggregierte Daten der Primärstudien angewiesen sind, stellen *individual participant data Meta-Analysen* eine vielversprechende Chance dar, um multivariate Meta-Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten zu berechnen (Riley, Lambert & Abo-Zaid, 2010; Tudur Smith et al., 2016). Ein Beispiel für den gewinnbringenden Einsatz von individual participant data Meta-Analysen in der Prädiktorenforschung stellt die Übersichtsarbeit von Buckman et al. (2020) dar. Aufgrund der umfangreichen Datenlage gelang es den Autoren, die Zusammenhänge zwischen Therapieprädiktoren und Therapieerfolg für die Symptomintensität zu Therapiebeginn zu kontrollieren und somit die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu stärken (Buckman et al., 2020).

Outcomevariablen und Verlaufsprädiktoren. In Studie 1 und Studie 2 wurde der Therapieerfolg durch die Symptomintensität oder das Funktionsniveau zu Therapieende erfasst. Diese stellen aber nicht ausschließlich die einzigen Komponenten des Therapieerfolges dar (Rief et al., 2017), sodass zukünftige Studien den Zusammenhang zwischen Therapieprädiktoren und anderen Outcomevariablen, wie der Symptomakzeptanz, untersuchen könnten. Darüber hinaus sollte das Therapieergebnis auch nach einem Follow-up Zeitraum erfasst werden, um den Zusammenhang zwischen den Therapieprädiktoren und einem längerfristigen Therapieerfolg zu untersuchen. Anknüpfend daran wäre es wünschenswert die patientenseitigen Therapieprädiktoren, die zu Therapiebeginn erfasst werden, durch Verlaufsmessungen zu ergänzen, um den Therapieerfolg auch anhand von Veränderungen im Laufe der Therapie prädictieren zu können. Beispielsweise belegten Kleinstäuber, Lambert und Hiller (2017) bei Patient*innen mit MUS, dass Verbesserungen in affektiv-kognitiven Variablen innerhalb der ersten fünf Therapiesitzungen den Behandlungserfolg zu Therapieende vorhersagen können.

Interaktionelle und therapeutenseitige Prädiktoren. Neben patientenseitigen Charakteristiken sollten zukünftige Studien auch interaktionelle und therapeutenseitige Charakteristiken, wie die therapeutische Arbeitsbeziehung und die therapeutische Responsivität als Therapieprädiktoren, berücksichtigen (Norcross & Wampold, 2018). Letzteres beschreibt die therapeutische Fähigkeit die aktuellen Bedürfnisse der Patient*innen wahrzunehmen und die Behandlung flexibel auf diese anzupassen (Stiles, Honos-Webb & Surko, 1998). Insbesondere im Rahmen der personalisierten Psychotherapie ist die therapeutische Responsivität von großer Bedeutung, um die Therapieinhalte auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen auszurichten (Norcross & Wampold, 2019). Trotz der Herausforderung die Responsivität systematisch als Therapieprädiktor mit quantitativen Forschungsmethoden zu erfassen (Kramer & Stiles, 2015), konnte eine Reanalyse von Therapievideos zeigen, dass die Responsivität der Therapeut*innen die regelmäßige Teilnahme an der Psychotherapie vorhersagt (Elkin et al., 2014).

Stärkung der externen Validität in experimentellen Studien. Um die externe Validität des Paradigmas aus Studie 3 zu stärken, sollten zukünftige experimentelle Designs in einem praxisnäheren Kontext durchgeführt werden, indem die Arztgespräche von echten Ärzt*innen geführt sowie eigene gesundheitliche Anliegen der Proband*innen in der Konsultation berücksichtigt werden. Dabei könnte das Design auf subklinische Proband*innen erweitert werden, die beispielsweise unter leichten bis moderaten Verspannungsschmerzen oder Erschöpfungssymptomen leiden. Ebenso sollte der Placeboeffekt nach einer mehrwöchigen Einnahme untersucht werden, wobei die Proband*innen zu einer kurzen wöchentlichen Kontrolle bei den Studienärzt*innen eingeladen werden könnten. Somit könnte möglichen ethischen Problematiken

hinsichtlich einer längerfristigen Placeboeinnahme entgegengewirkt werden, da eine potentielle Symptomverschlechterung frühzeitig erkannt und zeitnah darauf reagiert werden könnte (ggf. durch einen vorzeitigen Studienabbruch). Weiterhin könnte durch die erhöhte Kontaktfrequenz mit den Ärzt*innen das Studiendesign um wertvolle Verlaufsmessungen ergänzt und die Wirkung der Arzt-Patienten-Kommunikation auf den Placeboeffekt intensiviert werden.

Adhärenz der ärztlichen Kommunikationsstile. Um die Adhärenz der Studienärzt*innen hinsichtlich der vorgegebenen Kommunikationsstile noch besser evaluieren zu können, wäre die Entwicklung und anschließende Validierung eines Fragebogens wünschenswert. Dabei könnte auf bestehende Maße aufgebaut werden, wie dem Roter Interaction Analysis System, das primär allgemeine Muster der Arzt-Patienten-Interaktion erfasst (Roter & Larson, 2002).

Personalisierung des Placeboeffekts. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie 3 indizieren, dass bei Personen mit hoher oder niedriger negativer Affektivität der Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf den Placeboeffekt unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Um den Placeboeffekt zu optimieren, sollten weitere personenbezogene Charakteristiken untersucht werden, die - in Abhängigkeit von dem ärztlichen Kommunikationsstil - den Placeboeffekt beeinflussen. Die Personalisierung des Placeboeffekts wird von Enck et al. (2013) in einem Expertenkonsensus als wichtiger Forschungszweig definiert.

Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf verschiedene Placeboformen. Abschließend wäre ein weiteres spannendes Forschungsziel, den Einfluss der Arzt-Patienten-Kommunikation auf unterschiedliche Placeboformen zu untersuchen. Beispielsweise könnte das bestehende Paradigma aus Studie 3, welches wirkstofffreie Naturmedikamente einsetzt, um Placebos mit vermeintlich synthetischen Wirkstoffen und Open-label Placebos erweitert werden. Letzteres beschreibt wirkstofffreie Medikamente, bei denen die Proband*innen offen über das Fehlen eines aktiven Wirkstoffs aufgeklärt werden; gleichzeitig wird dabei auch die Wirksamkeit des Placeboeffekts betont (Evers et al., 2018; Kaptchuk et al., 2010). Eine Meta-Analyse konnte den Placeboeffekt nach der Einnahme von Open-label Placebos bereits in einer Vielzahl von Störungsbildern bestätigen (Charlesworth et al., 2017). Dabei scheint es essenziell zu sein, welche Informationen den Proband*innen über das Open-label Placebo vermittelt werden (Evers et al., 2018). In einem nächsten Schritt sollte daher untersucht werden, inwiefern auch die Art und Weise der Informationsvermittlung (z. B. durch den ärztlichen Kommunikationsstil) den Open-label Placeboeffekt beeinflussen kann. Das Wissen, welcher ärztliche Kommunikationsstil und welches Placebopräparat den höchsten Einfluss auf den Placeboeffekt hat, könnte in der klinischen Praxis gezielt eingesetzt werden, um den Behandlungseffekt zu optimieren (Barrett et al., 2007).

5.3 Implikationen für die Praxis

Neben den Implikationen für zukünftige Forschungsarbeiten bieten die Ergebnisse der Dissertation auch einige Anhaltspunkte, die in die klinische Praxis integriert werden können.

Personalisierte Psychotherapie. Durch die identifizierten Therapieprädiktoren aus Studie 1 und Studie 2 können bisherige Ansätze der personalisierten Psychotherapie optimiert werden. Beispielsweise stellt der *Trierer Behandlungsnavigator* ein computergestütztes Feedbacksystem dar, das auf Basis von maschinellen Lernverfahren und generierten Patient*innenprofilen den individuellen Behandlungserfolg prädiziert (Lutz, Rubel, Schwartz, Schilling & Deisenhofer, 2019). Patient*innen und Therapeut*innen werden dann Behandlungsstrategien angeboten, die auf diese individuellen Profile zugeschnitten sind. Erste Untersuchungen zeigen bereits vielversprechende Ergebnisse (Lutz et al., 2019). Die Befunde aus Studie 1 und Studie 2 können wichtige Informationen für die Entwicklung solcher individuellen Profile liefern, um die Behandlung an die unterschiedlichen Bedürfnisse der MUS-Patient*innen anzupassen.

Stepped-Care Behandlung. Darüber hinaus lassen sich die Befunde aus Studie 1 und Studie 2 in einen Stepped-Care Behandlungsplan integrieren. So belegen die durchgeführten Meta-Analysen, dass unter anderem eine hohe Symptomakzeptanz und eine geringe komorbide depressive Symptomatik zu Therapiebeginn mit einem höheren Therapieerfolg zusammenhängen. Somit könnten MUS-Patient*innen, die auf einen Psychotherapieplatz warten, die Wartezeit nutzen, um mit Hilfe individualisierter Selbsthilfeprogramme die Ausgangsbedingungen für die Behandlung zu verbessern. Beispielsweise zeigen Depressionspatient*innen einen höheren Therapieerfolg, wenn diese vor Therapiebeginn eigenständig ein niedrigschwelliges Selbsthilfeprogramm anwendeten (Grünzig, Bengel, Göhner & Violetta Krämer, 2019). Um die Hemmschwelle für die Anwendung solcher Programme zu senken, könnte dies direkt in einem Arztgespräch von Hausarzt*innen empfohlen werden. Für MUS-Patient*innen könnte hier das internetbasierte Selbsthilfeprogramm *Grip* eingesetzt werden. Das speziell für MUS entwickelte Programm bietet den Patient*innen personalisierte Interventionen an, die auf deren individuellen Charakteristiken zugeschnitten sind (Rosmalen et al., 2020).

Patientenzentrierter Kommunikationsstil zur Verbesserung des Symptomberichts. Bevor klinische Implikationen aus Studie 3 abgeleitet werden können, sollte das experimentelle Design auf klinische Populationen erweitert werden. Dennoch indizieren die Befunde, dass ein patientenzentriertes Arztgespräch die Proband*innen dazu ermutigt, stärker auf potentielle körperliche Veränderungen zu achten und diese zu berichten. Ein vollständiger Symptombericht spielt in der medizinischen Versorgung eine zentrale Rolle, um den Behandlungsplan adäquat auf das gesamte Beschwerdebild der Patient*innen abstimmen zu können. Eine empathische

Arzt-Patienten-Kommunikation ist daher essenziell, um die Hemmschwelle für Patient*innen zu senken, sodass auch schambehaftete Themen, wie beispielsweise gastrointestinale Beschwerden des Reizdarmsyndroms oder emotionale Belastungen durch MUS, im Arztgespräch besprochen werden können (Håkanson, Sahlberg-Blom, Nyhlin & Ternestedt, 2009; Peters et al., 2009). Die Ergebnisse der Studie 3 könnten somit den Einsatz des patientenzentrierten Kommunikationsstils hinsichtlich eines umfassenderen Symptomberichtes stärken.

Ärztliche Entscheidungshilfen für die Wahl des Kommunikationsstils. Die Ergebnisse der Studie 3 belegen, dass keine allgemeine Überlegenheit eines ärztlichen Kommunikationsstils angenommen werden kann. Dennoch scheint die negative Affektivität der Probandinnen den Zusammenhang zwischen Arzt-Patienten-Kommunikation und Placeboeffekt zu beeinflussen. Um Ärzt*innen im klinischen Alltag die Entscheidung zu erleichtern, in welchen Arztgesprächssituationen eine patientenzentrierte oder arztzentrierte Haltung eingenommen werden soll, kann beispielsweise das *Modell der medizinischen Behandlungsentscheidung* als Entscheidungshilfe herangezogen werden (Whitney, 2003). Das Modell empfiehlt für Arztgespräche in klinischen Settings einen dominanteren oder empathischeren ärztlichen Kommunikationsstil in Abhängigkeit von der *Sicherheit der medizinischen Behandlungsentscheidung* (z. B. im Sinne einer höheren Evidenzbasis der Behandlungsoption) und der *Relevanz der Beschwerden* für die Patient*innen (z. B. im Sinne einer höheren Einschränkung der Funktionsfähigkeit; Whitney, 2003). Auf Grundlage der dargestellten Studienergebnisse könnten affektive Merkmale der Patient*innen als weiteres Entscheidungskriterium in das Modell integriert werden, um die Arzt-Patienten-Kommunikation noch stärker auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen anpassen zu können. Das Modell von Whitney (2003) bietet bereits erste Ansatzpunkte für eine situationsspezifische Anwendung der ärztlichen Kommunikationsstile, dennoch muss weiterhin geprüft werden, inwiefern das Modell auch auf gesunde Stichproben angewendet werden kann.

Patientenzentrierter Kommunikationsstil bei MUS. Darüber hinaus stellt der Einsatz des patientenzentrierten Kommunikationsstils eine vielversprechende Möglichkeit dar, um MUS-Patient*innen in der Primärversorgung bereits ein biopsychosoziales Erklärungsmodell zu vermitteln und gegebenenfalls frühzeitig den Weg für psychotherapeutische Behandlungsangebote zu ebnen. Ergänzend hierzu konnten die meta-analytischen Ergebnisse der Studie 2 belegen, dass eine kürzere Krankheitsdauer zu Beginn der Psychotherapie mit einem höheren Therapieerfolg assoziiert ist. Somit kann der patientenzentrierte ärztliche Kommunikationsstil eingesetzt werden, um neben der medizinischen Versorgungsqualität auch die Ausgangsbedingungen für den psychotherapeutischen Behandlungserfolg zu verbessern.

5.4 Fazit

In der vorliegenden Dissertation ist es gelungen, potentielle Einflussfaktoren der Behandlung von Patient*innen mit MUS näher zu beleuchten. Im Rahmen von zwei Meta-Analysen wurden kognitiv-emotionale Therapieprädiktoren (z. B. komorbide affektive Störungen, oder Symptomkatastrophisierung; Studie 1) und klinische Therapieprädiktoren (z. B. Symptomintensität oder Funktionsniveau; Studie 2) von MUS-Patient*innen identifiziert, die mit dem Therapieerfolg der KVT assoziiert sind. Insbesondere bei kognitiv-emotionalen Therapieprädiktoren zeigen sich besonders starke Zusammenhänge mit dem Therapieerfolg in Abhängigkeit von den spezifischen Störungsbildern der MUS (z. B. bei Reizdarmsyndrom oder chronischem Erschöpfungssyndrom). Das Wissen über die aggregierten Zusammenhänge zwischen patientenseitigen Therapieprädiktoren und dem Therapieerfolg kann in der Weiterentwicklung der personalisierten Psychotherapie aufgegriffen werden, indem Interventionen an diese individuellen Charakteristiken der Patient*innen angepasst werden können.

Ein weiteres Ziel dieser Dissertation bestand darin, im Rahmen eines experimentellen Studiendesigns die Arzt-Patienten-Kommunikation als möglichen Einflussfaktor auf den Placeboeffekt zu untersuchen (Studie 3). Die Ergebnisse indizieren keine Unterschiede zwischen den ärztlichen Kommunikationsstilen und dem Placeboeffekt. Dennoch wird unter Berücksichtigung der negativen Affektivität der Probandinnen deutlich, dass der Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf den Placeboeffekt unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Zusätzlich begünstigt ein patientenzentriertes Arztgespräch einen höheren Symptombereich nach der Placeboeinnahme. Somit könnte ein empathischer ärztlicher Kommunikationsstil, wie der patientenzentrierte Stil, Individuen dazu ermutigen, stärker auf körperliche Veränderungen zu achten und diese offen zu berichten. Die Arbeit liefert wichtige Anhaltspunkte für die Implementierung verschiedener ärztlicher Kommunikationsstile im Kontext eines experimentellen Placeboparadigmas und sollte in anknüpfenden Studien mit klinischen Populationen fortgeführt werden. Um den Placeboeffekt zu optimieren, sollten neben den ärztlichen Kommunikationsstilen auch affektive Merkmale der Patient*innen als potentielle Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Die vorliegende Dissertation bietet einerseits vielversprechende klinische Einsatzmöglichkeiten, die es erlauben, auf Basis der identifizierten Therapieprädiktoren die Wirksamkeit der Psychotherapie von Menschen mit MUS durch eine personalisiertere Behandlung zu optimieren. Andererseits ebnen die Befunde den Weg für zukünftige Forschungsintentionen, um den ärztlichen Kommunikationsstil als möglichen Einflussfaktor des Placeboeffekts vertiefend in klinischen Kontexten zu untersuchen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abbass, A. A., Kisely, S. R., Town, J. M., Leichsenring, F., Driessen, E., Maat, S. de et al. (2014). Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD004687. doi:10.1002/14651858.CD004687.pub4
- Abbass, A. A., Town, J., Holmes, H., Luyten, P., Cooper, A., Russell, L. et al. (2020). Short-Term Psychodynamic Psychotherapy for Functional Somatic Disorders: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1–8. doi:10.1159/000507738
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Fourth edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Fifth edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Bailer, J., Witthöft, M., Bayerl, C. & Rist, F. (2007). Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychological Medicine*, 37(2), 271–281. doi:10.1017/S0033291706009354
- Barrett, B., Rakel, D., Chewning, B., Marchand, L., Rabago, D., Brown, R. et al. (2007). Rationale and methods for a trial assessing placebo, echinacea, and doctor-patient interaction in the common cold. *EXPLORE*, 3(6), 561–572. doi:10.1016/j.explore.2007.08.001
- Barsky, A. J. & Borus, J. F. (1999). Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130(11), 910–921. doi:10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S. & Cleary, P. D. (1988). The amplification of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 510–519.
- Barsky, A. J., Orav, E. J. & Bates, D. W. (2005). Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 903–910. doi:10.1001/archpsyc.62.8.903
- Beaubrun, G. & Gray, G. E. (2000). A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatric services*, 51(9), 1130–1134.
- Benedetti, F. (2014a). *Placebo effects* (2. ed.). Oxford: Oxford Univ. Press.
- Benedetti, F. (2014b). Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*, 84(3), 623–637. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.023

- Bientzle, M., Fissler, T., Cress, U. & Kimmerle, J. (2017). The impact of physicians' communication styles on evaluation of physicians and information processing. A randomized study with simulated video consultations on contraception with an intrauterine device. *Health Expectations: an International Journal of Public Participation in Health Care and Health Policy*, 20(5), 845–851. doi:10.1111/hex.12521
- Bogaerts, K., Rayen, L., Lavrysen, A., van Diest, I., Janssens, T., Schruers, K. et al. (2015). Unraveling the relationship between trait negative affectivity and habitual symptom reporting. *PloS One*, 10(1), e0115748. doi:10.1371/journal.pone.0115748
- Bohart, A. C. & Wade, A. G. (2013). The Client In Psychotherapy. In M. J. Lambert (Ed.), *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change* (6th ed., 219 - 257). New Jersey: WILEY.
- Borenstein, M. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Chichester U.K.: John Wiley & Sons.
- Bouton, C., Roche, G., Roquelaure, Y., Legrand, E., Penneau-Fontbonne, D., Dubus, V. et al. (2008). Management of low back pain in primary care prior to multidisciplinary functional restoration: a retrospective study of 72 patients. *Annales De Readaptation Et De Medecine Physique : Revue Scientifique De La Societe Francaise De Reeducation Fonctionnelle De Readaptation Et De Medecine Physique*, 51(8), 650-6, 656-62. doi:10.1016/j.annrmp.2008.08.006
- Buckman, J. E. J., Saunders, R., Cohen, Z. D., Barnett, P., Clarke, K., Ambler, G. et al. (2020). Indicators of Prognosis Independent of Treatment for Adults with Depression in Primary Care, Going Beyond Baseline Symptom-Severity: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. doi:10.2139/ssrn.3520082
- Burton, C. (2003). Beyond somatisation: a review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). *British Journal of General Practice*, 53(488), 231–239.
- Carlier, I. V. E., Andree Wiltens, D. H., van Rood, Y. R., van Veen, T., Dekker, J. & van Hemert, A. M. (2018). Treatment course and its predictors in patients with somatoform disorders: A routine outcome monitoring study in secondary psychiatric care. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. doi:10.1002/cpp.2191
- Carlo, V. de, Calati, R. & Serretti, A. (2016). Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Research*, 240, 421–430. doi:10.1016/j.psychres.2016.04.034
- Charlesworth, J. E. G., 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. doi:10.1111/jebm.12251
- Creed, F., Barsky, A. & Leiknes, K. A. (2011). Epidemiology: prevalence, causes and consequences. In F. Creed, P. Henningsen & P. Fink (Hrsg.), *Medically Unexplained Symptoms, Somatisation and Bodily Distress: Developing Better Clinical Services* (S. 1–42). Cambridge University Press.
- Cuijpers, P. & Christensen, H. (2017). Are personalised treatments of adult depression finally within reach? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(1), 40–42. doi:10.1017/S204579601600007X
- Cuijpers, P., van Straten, A., Smit, F. & Andersson, G. (2009). Is psychotherapy for depression equally effective in younger and older adults? A meta-regression analysis. *International Psychogeriatrics*, 21(1), 16–24.
- Cuijpers, P., Weitz, E., Twisk, J., Kuehner, C., Cristea, I., David, D. et al. (2014). Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an “individual patient data” meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 31(11), 941–951. doi:10.1002/da.22328
- Czerniak, E., Biegon, A., Ziv, A., Karnieli-Miller, O., Weiser, M., Alon, U. et al. (2016). Manipulating the Placebo Response in Experimental Pain by Altering Doctor’s Performance Style. *Frontiers in Psychology*, 7, 874. doi:10.3389/fpsyg.2016.00874
- 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. doi:10.1016/S0140-6736(00)04169-6
- Doyle, C., Lennox, L. & Bell, D. (2013). A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open*, 3(1), e001570. doi:10.1136/bmjopen-2012-001570
- Drossman, D. A., McKee, D. C., Sandler, R. S., Mitchell, C. M., Cramer, E. M., Lowman, B. C. et al. (1988). Psychosocial Factors in the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 95(3), 701–708. doi:10.1016/S0016-5085(88)80017-9
- Elkin, I., Falconnier, L., Smith, Y., Canada, K. E., Henderson, E., Brown, E. R. et al. (2014). Therapist responsiveness and patient engagement in therapy. *Psychotherapy Research*, 24(1), 52–66. doi:10.1080/10503307.2013.820855
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M. & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(3), 191–204. doi:10.1038/nrd3923

- Enck, P. & Klosterhalfen, S. (2020). Placebo Responses and Placebo Effects in Functional Gastrointestinal Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 797. doi:10.3389/fpsy.2020.00797
- Epstein, R. M., Fiscella, K., Lesser, C. S. & Stange, K. C. (2010). Why the nation needs a policy push on patient-centered health care. *Health Affairs (Project Hope)*, 29(8), 1489–1495. doi:10.1377/hlthaff.2009.0888
- Epstein, R. M., Shields, C. G., Meldrum, S. C., Fiscella, K., Carroll, J., Carney, P. A. et al. (2006). Physicians' responses to patients' medically unexplained symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 68(2), 269–276. doi:10.1097/01.psy.0000204652.27246.5b
- Eskildsen, A., Hougaard, E. & Rosenberg, N. K. (2010). Pre-treatment patient variables as predictors of drop-out and treatment outcome in cognitive behavioural therapy for social phobia: A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 64(2), 94–105. doi:10.3109/08039480903426929
- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F. et al. (2018). Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 204–210. doi:10.1159/000490354
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F. & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686–695. doi:10.1016/s0140-6736(09)61706-2
- Fjorback, L. O., Arendt, M., Ørnboel, E., Walach, H., Rehfeld, E., Schröder, A. et al. (2013). Mindfulness therapy for somatization disorder and functional somatic syndromes—randomized trial with one-year follow-up. *Journal of Psychosomatic Research*, 74(1), 31–40.
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I. B., Sharpe, M., Dobbins, J. G. & Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953–959. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
- Ganguli, M., Lytle, M. E., Reynolds, M. D. & Dodge, H. H. (1998). Random versus volunteer selection for a community-based study. *The Journals of Gerontology: Series a*, 53(1), M39-46. doi:10.1093/gerona/53A.1.M39
- Geers, A. L., Faasse, K., Guevarra, D. A., Clemens, K. S., Helfer, S. G. & Colagiuri, B. (2021). Affect and emotions in placebo and nocebo effects: What do we know so far? *Social and Personality Psychology Compass*, 15(1), e12575. doi:10.1111/spc3.12575

- Gilpin, H. R., Keyes, A., Stahl, D. R., Greig, R. & McCracken, L. M. (2017). Predictors of Treatment Outcome in Contextual Cognitive and Behavioral Therapies for Chronic Pain. A Systematic Review. *Journal of Pain*, 18(10), 1153–1164.
doi:10.1016/j.jpain.2017.04.003
- Graugaard, P. K. & Finset, A. (2000). Trait Anxiety and Reactions to Patient-Centered and Doctor-Centered Styles of Communication: An Experimental Study. *Psychosomatic medicine*, 62(1), 33–39. doi:10.1097/00006842-200001000-00005
- Grünzig, S.-D., Bengel, J., Göhner, W. & Violetta Krämer, L. (2019). Niedrigintensive Interventionen zur Reduktion depressiver Symptome vor Beginn einer ambulanten Psychotherapie. *PPmP - Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 69(6), 212–223. doi:10.1055/a-0630-2397
- Guo, D., Kleinstäuber, M., Johnson, M. H. & Sundram, F. (2019). Evaluating commonalities across medically unexplained symptoms. *International journal of environmental research and public health*, 16(5), 818. doi:10.3390/ijerph16050818
- Haapea, M., Miettunen, J., Veijola, J., Lauronen, E., Tanskanen, P. & Isohanni, M. (2007). Non-participation may bias the results of a psychiatric survey: an analysis from the survey including magnetic resonance imaging within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(5), 403–409.
doi:10.1007/s00127-007-0178-z
- Haas, J. W., Rief, W., Weiß, F., Doering, B. K., Kleinstäuber, M., Ruwoldt, S. et al. (2021). The effect of patient-centered communication on medication intake: an experimental study. *Psychology, Health & Medicine*, 1–14. doi:10.1080/13548506.2021.1969666
- Håkanson, C., Sahlberg-Blom, E., Nyhlin, H. & Ternstedt, B.-M. (2009). Struggling with an unfamiliar and unreliable body: the experience of irritable bowel syndrome. *Journal of Nursing and Healthcare of Chronic Illness*, 1(1), 29–38. doi:10.1111/j.1365-2702.2008.01001.x
- Haller, H., Cramer, H., Lauche, R. & Dobos, G. (2015). Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Deutsches Arzteblatt International*, 112(16), 279–287. doi:10.3238/arztebl.2015.0279
- Häuser, W., Bernardy, K. & Arnold, B. (2006). Das Fibromyalgiesyndrom—eine somatoforme (Schmerz)störung? *Schmerz*, 20(2), 128–139. doi:10.1007/s00482-005-0391-1
- Hedges, L. V. & Pigott, T. D. (2001). The power of statistical tests in meta-analysis. *Psychological Methods*, 6(3), 203.

- Henningsen, P., Jakobsen, T., Schiltenwolf, M. & Weiss, M. G. (2005). Somatization revisited: diagnosis and perceived causes of common mental disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193(2), 85–92.
doi:10.1097/01.nmd.0000152796.07788.b6
- Henningsen, P., Zipfel, S., Sattel, H. & Creed, F. (2018). Management of Functional Somatic Syndromes and Bodily Distress. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(1), 12–31.
doi:10.1159/000484413
- Hilbert, K., Jacobi, T., Kunas, S. L., Elsner, B., Reuter, B., Lueken, U. et al. (2021). Identifying CBT non-response among OCD outpatients: A machine-learning approach. *Psychotherapy Research*, 31(1), 52–62. doi:10.1080/10503307.2020.1839140
- Hilbert, K., Kunas, S. L., Lueken, U., Kathmann, N., Fydrich, T. & Fehm, L. (2020). Predicting cognitive behavioral therapy outcome in the outpatient sector based on clinical routine data: A machine learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 124, 103530. doi:10.1016/j.brat.2019.103530
- Hilbert, K. & Lueken, U. (2020). Predictive Analytics from a Mental Health Perspective. *Verhaltenstherapie*, 30(1), 8–17. doi:10.1159/000505302
- Hilderink, P. H., Collard, R., Rosmalen, J. G. M. & Oude Voshaar, R. C. (2015). How does ageing affect the impact of medically unexplained symptoms and medically explained symptoms on health-related quality of life? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(7), 737–743. doi:10.1002/gps.4219
- Houwen, J., Lucassen, P. L., Stappers, H. W., Assendelft, W. J., van Dulmen, S. & Olde Hartman, T. C. (2017). Improving GP communication in consultations on medically unexplained symptoms: a qualitative interview study with patients in primary care. *The British Journal of General Practice : the Journal of the Royal College of General Practitioners*, 67(663), e716-e723. doi:10.3399/bjgp17X692537
- Houwen, J., Moorthaemer, B. J. E., Lucassen, P. L. B. J., Akkermans, R. P., Assendelft, W. J. J., Olde Hartman, T. C. et al. (2019). The association between patients' expectations and experiences of task-, affect- and therapy-oriented communication and their anxiety in medically unexplained symptoms consultations. *Health Expectations: an International Journal of Public Participation in Health Care and Health Policy*, 22(3), 338–347. doi:10.1111/hex.12854
- Howe, L. C., Goyer, J. P. & Crum, A. J. (2017). Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology*:

- Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 36(11), 1074–1082. doi:10.1037/hea0000499
- Howick, J., Moscrop, A., Mebius, A., Fanshawe, T. R., Lewith, G., Bishop, F. L. et al. (2018). Effects of empathic and positive communication in healthcare consultations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 111(7), 240–252.
- Hróbjartsson, A. & Gøtzsche, P. C. (2004). Placebo interventions for all clinical conditions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD003974. doi:10.1002/14651858.CD003974.pub2
- Husain, M. & Chalder, T. (2021). Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clinical Medicine*, 21(1), 13–18. doi:10.7861/clinmed.2020-0947
- Jacobi, F., Wittchen, H.-U., Holting, C., Höfler, M., Pfister, H., Müller, N. et al. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, 34(4), 597–611. doi:10.1017/S0033291703001399
- Janssens, K. A. M., Zijlema, W. L., Joustra, M. L. & Rosmalen, J. (2015). Mood and Anxiety Disorders in Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Irritable Bowel Syndrome: Results From the LifeLines Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*, 77(4), 449–457. doi:10.1097/PSY.000000000000161
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0015591
- 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. doi:10.1136/bmj.39524.439618.25
- Kazdin, A. E. (2007). Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 3, 1–27.
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H. & Koo, B.-H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investigation*, 15(3), 235–245. doi:10.30773/pi.2017.08.17
- Kirsch, I. (2013). The placebo effect revisited: lessons learned to date. *Complementary Therapies in Medicine*, 21(2), 102–104. doi:10.1016/j.ctim.2012.12.003

- Kleinstäuber, M., Allwang, C., Bailer, J., Berking, M., Brünahl, C., Erkip, M. et al. (2019). Cognitive Behaviour Therapy Complemented with Emotion Regulation Training for Patients with Persistent Physical Symptoms: A Randomised Clinical Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(5), 287–299. doi:10.1159/000501621
- Kleinstäuber, M., Lambert, M. J. & Hiller, W. (2017). Early response in cognitive-behavior therapy for syndromes of medically unexplained symptoms. *Bmc Psychiatry*, 17. doi:10.1186/s12888-017-1351-x
- Kleinstäuber, M., Thomas, P., Witthöft, M. & Hiller, W. (2018). *Kognitive Verhaltenstherapie bei medizinisch unerklärten Körperbeschwerden und somatoformen Störungen (Psychotherapie, 2. Aufl.)*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kleinstäuber, M., Witthöft, M. & Hiller, W. (2011). Efficacy of short-term psychotherapy for multiple medically unexplained physical symptoms: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 146–160. doi:10.1016/j.cpr.2010.09.001
- Konnopka, A., Schaefer, R., Heinrich, S., Kaufmann, C., Lupp, M., Herzog, W. et al. (2012). Economics of medically unexplained symptoms: a systematic review of the literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(5), 265–275.
- Kraemer, H. C., Wilson, G. T., Fairburn, C. G. & Agras, W. S. (2002). Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Archives of general psychiatry*, 59(10), 877–883.
- Kramer, U. & Stiles, W. B. (2015). The responsiveness problem in psychotherapy: A review of proposed solutions. *Clinical psychology : a publication of the Division of Clinical Psychology of the American Psychological Association*, 22(3), 277–295. doi:10.1111/cpsp.12107
- Lackner, J. M. & Quigley, B. M. (2005). Pain catastrophizing mediates the relationship between worry and pain suffering in patients with irritable bowel syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, 43(7), 943–957. doi:10.1016/j.brat.2004.06.018
- Liu, J., Gill, N. S., Teodorczuk, A., Li, Z. & Sun, J. (2019). The efficacy of cognitive behavioural therapy in somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 245, 98–112. doi:10.1016/j.jad.2018.10.114
- Lutz, W., Rubel, J. A., Schwartz, B., Schilling, V. & Deisenhofer, A.-K. (2019). Towards integrating personalized feedback research into clinical practice: Development of the Trier Treatment Navigator (TTN). *Behaviour Research and Therapy*, 120, 103438. doi:10.1016/j.brat.2019.103438

- Madsen, M. V., Gøtzsche, P. C. & Hróbjartsson, A. (2009). Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ*, 338, a3115. doi:10.1136/bmj.a3115
- Marques, M. M., Gucht, V. de, Gouveia, M. J., Leal, I. & Maes, S. (2015). Differential effects of behavioral interventions with a graded physical activity component in patients suffering from Chronic Fatigue (Syndrome): An updated systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 40, 123–137. doi:10.1016/j.cpr.2015.05.009
- Martin, A., Härter, M., Henningsen, P., Hiller, W., Kröner-Herwig, B. & Rief, W. (2013). *Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie somatoformer Störungen und assoziierter Syndrome (Bd. 4)*. Hogrefe Verlag.
- McAteer, A., Elliott, A. M. & Hannaford, P. C. (2011). Ascertaining the size of the symptom iceberg in a UK-wide community-based survey. *British Journal of General Practice*, 61(582), e1-11. doi:10.3399/bjgp11x548910
- McClelland, G. H., Lynch, J. G., Irwin, J. R., Spiller, S. A. & Fitzsimons, G. J. (2015). Median splits, Type II errors, and false-positive consumer psychology: Don't fight the power. *Journal of Consumer Psychology*, 25(4), 679–689. doi:10.1016/j.jcps.2015.05.006
- McCracken, L. M. & Turk, D. C. (2002). Behavioral and cognitive-behavioral treatment for chronic pain: outcome, predictors of outcome, and treatment process. *Spine*, 27(22), 2564–2573.
- Mead, N. & Bower, P. (2000). Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Social Science & Medicine*, 51(7), 1087–1110. doi:10.1016/S0277-9536(00)00098-8
- Miller, F. G. & Colloca, L. (2011). The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 32(4), 229–243. doi:10.1007/s11017-011-9179-8
- Morton, D. L., Watson, A., El-Dereby, W. & Jones, A. K. P. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *PAIN*, 146(1-2), 194–198. doi:10.1016/j.pain.2009.07.026
- Nanke, A. & Rief, W. (2003). Biofeedback-based interventions in somatoform disorders: a randomized controlled trial. *Acta Neuropsychiatrica*, 15(4), 249–256.
- Niemeyer, H., van Aert, R. C., Schmid, S., Uelsmann, D., Knaevelsrud, C. & Schulte-Herbruggen, O. (2020). Publication Bias in Meta-Analyses of Posttraumatic Stress Disorder Interventions. *Meta-Psychology*, 4.

- Norcross, J. C. & Wampold, B. E. (2018). A new therapy for each patient: Evidence-based relationships and responsiveness. *Journal of Clinical Psychology*, 74(11), 1889–1906. doi:10.1002/jclp.22678
- Norcross, J. C. & Wampold, B. E. (2019). Relationships and responsiveness in the psychological treatment of trauma: The tragedy of the APA Clinical Practice Guideline. *Psychotherapy*, 56(3), 391.
- Oxman, T. E. & Sengupta, A. (2002). Treatment of Minor Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(3), 256–264. doi:10.1097/00019442-200205000-00004
- Patel, S. M., Stason, W. B., Legedza, A., Ock, S. M., Kaptchuk, T. J., Conboy, L. et al. (2005). The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterology and Motility : the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 17(3), 332–340. doi:10.1111/j.1365-2982.2005.00650.x
- Peters, S., Rogers, A., Salmon, P., Gask, L., Dowrick, C., Towey, M. et al. (2009). What do patients choose to tell their doctors? Qualitative analysis of potential barriers to reattributing medically unexplained symptoms. *Journal of General Internal Medicine*, 24(4), 443–449. doi:10.1007/s11606-008-0872-x
- Peveler, R., Kilkenny, L. & Kinmonth, A.-L. (1997). Medically unexplained physical symptoms in primary care: A comparison of selfreport screening questionnaires and clinical opinion. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(3), 245–252. doi:10.1016/S0022-3999(96)00292-9
- Porcelli, P., Carne, M. de & Todarello, O. (2004). Prediction of treatment outcome of patients with functional gastrointestinal disorders by the diagnostic criteria for psychosomatic research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(3), 166–173. doi:10.1159/000076454
- Pourová, M., Klocek, A., Řiháček, T. & Čevelíček, M. (2020). Therapeutic change mechanisms in adults with medically unexplained physical symptoms: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 134, 110124. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.110124
- Prager, R. A. & Garfield, S. L. (1972). Client initial disturbance and outcome in psychotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 38(1), 112–117. doi:10.1037/h0032405
- Price, D. D., Finniss, D. G. & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 565–590. doi:10.1146/annurev.psych.59.113006.095941

- Radu, M., Moldovan, R., Pinte, S., Baban, A. & Dumitrascu, D. (2018). Predictors of Outcome in Cognitive and Behavioural Interventions for Irritable Bowel Syndrome. A Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 27(3), 257-263. doi:10.15403/jgld.2014.1121.273.bab
- Rask, M. T., Rosendal, M., Fenger-Grøn, M., Bro, F., Ørnbøl, E. & Fink, P. (2015). Sick leave and work disability in primary care patients with recent-onset multiple medically unexplained symptoms and persistent somatoform disorders: a 10-year follow-up of the FIP study. *General Hospital Psychiatry*, 37(1), 53–59. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.10.007
- Rief, W., Burton, C., Frosthalm, L., Henningsen, P., Kleinstäuber, M., Kop, W. J. et al. (2017). Core outcome domains for clinical trials on somatic symptom disorder, bodily distress disorder, and functional somatic syndromes: european network on somatic symptom disorders recommendations. *Psychosomatic Medicine*, 79(9), 1008–1015.
- Rief, W., Glaesmer, H., Baehr, V., Broadbent, E., Brähler, E. & Petrie, K. J. (2012). The relationship of modern health worries to depression, symptom reporting and quality of life in a general population survey. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(4), 318–320. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.11.017
- Rief, W. & Hiller, W. (2003). A new approach to the assessment of the treatment effects of somatoform disorders. *Psychosomatics*, 44(6), 492–498. doi:10.1176/appi.psy.44.6.492
- Rief, W. & Hiller, W. (2011). Somatisierungsstörung (Fortschritte der Psychotherapie, Band 1, 2., aktualisierte Auflage). Göttingen, Bern, Wien, Paris: Hogrefe.
- Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A. J. & Hofmann, S. G. (2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 1–8. doi:10.1016/j.jad.2009.01.029
- Riley, R. D., Lambert, P. C. & Abo-Zaid, G. (2010). Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*, 340, c221. doi:10.1136/bmj.c221
- Roenneberg, C., Henningsen, P., Sattel, H., Schäfer, R. & Hausteiner-Wiehle, C. (2019). S3 Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden“. AWMF-Reg.-Nr. 051-001.
- Rosmalen, J. G. M., van Gils, A., Acevedo Mesa, M. A., Schoevers, R. A., Monden, R. & Hanssen, D. J. C. (2020). Development of Grip self-help: An online patient-tailored self-help intervention for functional somatic symptoms in primary care. *Internet Interventions*, 19, 100297. doi:10.1016/j.invent.2019.100297

- Roter, D. & Larson, S. (2002). The Roter interaction analysis system (RIAS): utility and flexibility for analysis of medical interactions. *Patient education and counseling*, 46(4), 243–251. doi:10.1016/S0738-3991(02)00012-5
- Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W. & Bingel, U. (2015). Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews*, 67(3), 697–730. doi:10.1124/pr.114.009423
- Schwarz, J., Rief, W., Radkovsky, A., Berking, M. & Kleinstäuber, M. (2017). Negative affect as mediator between emotion regulation and medically unexplained symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, 101, 114–121. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.08.010
- Sharpe, M., Mayou, R. & Bass, C. (1995). Concepts, theories and terminology. In R. Mayou, C. Bass & M. Sharpe (Eds.), *Treatment of functional somatic symptoms* (S. 3–16). Oxford: Oxford University Press.
- Smith, R. C., Lyles, J. S., Gardiner, J. C., Sirbu, C., Hodges, A., Collins, C. et al. (2006). Primary care clinicians treat patients with medically unexplained symptoms: a randomized controlled trial. *Journal of General Internal Medicine*, 21(7), 671–677. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00460.x
- Sochacki, K. R., Mather, R. C., Nwachukwu, B. U., Dong, D., Nho, S. J., Cote, M. P. et al. (2020). Sham Surgery Studies in Orthopaedic Surgery May Just Be a Sham: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthroscopy : the Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 36(10), 2750–2762.e2. doi:10.1016/j.arthro.2020.05.001
- Stegen, K., van Diest, I., van de Woestijne, K. P. & Bergh, O. V. de. (2001). Do persons with negative affect have an attentional bias to bodily sensations? *Cognition & Emotion*, 15(6), 813–829. doi:10.1080/02699930143000211
- Steinbrecher, N., Koerber, S., Frieser, D. & Hiller, W. (2011). The Prevalence of Medically Unexplained Symptoms in Primary Care. *Psychosomatics*, 52(3), 263–271. doi:10.1016/j.psym.2011.01.007
- Stiles, W. B., Honos-Webb, L. & Surko, M. (1998). Responsiveness in psychotherapy. *Clinical psychology: Science and practice*, 5(4), 439.
- Tripepi, G., Jager, K. J., Dekker, F. W. & Zoccali, C. (2010). Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clinical Practice*, 115(2), c94-c99.

- Tudur Smith, C., Marcucci, M., Nolan, S. J., Iorio, A., Sudell, M., Riley, R. et al. (2016). Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, MR000007. doi:10.1002/14651858.MR000007.pub3
- Tunvirachaisakul, C., Gould, R. L., Coulson, M. C., Ward, E. V., Reynolds, G., Gathercole, R. L. et al. (2018). Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 227, 164–182. doi:10.1016/j.jad.2017.10.008
- Van Dessel, N., Den Boeft, M., van der Wouden, J. C., Kleinstäuber, M., Leone, S. S., Terluin, B. et al. (2014). Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD011142. doi:10.1002/14651858.CD011142.pub2
- Van Osch, M., van Dulmen, S., van Vliet, L. & Bensing, J. (2017). Specifying the effects of physician's communication on patients' outcomes: A randomised controlled trial. *Patient Education and Counseling*, 100(8), 1482–1489. doi:10.1016/j.pec.2017.03.009
- Vogenberg, F. R., Barash, C. I. & Pursel, M. (2010). Personalized Medicine: Part 1: Evolution and Development into Theranostics. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(10), 560–576.
- Wampold, B. E., Minami, T., Tierney, S. C., Baskin, T. W. & Bhati, K. S. (2005). The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *Journal of Clinical Psychology*, 61(7), 835–854. doi:10.1002/jclp.20129
- Weiland, A., van de Kraats, R. E., Blankenstein, A. H., van Saase, J. L. C. M., van der Molen, H. T., Bramer, W. M. et al. (2012). Encounters between medical specialists and patients with medically unexplained physical symptoms; influences of communication on patient outcomes and use of health care: a literature overview. *Perspectives on Medical Education*, 1(4), 192–206. doi:10.1007/s40037-012-0025-0
- Weiss, F. D., Rief, W., Martin, A., Rauh, E. & Kleinstäuber, M. (2016). The heterogeneity of illness behaviors in patients with medically unexplained physical symptoms. *International Journal of Behavioral Medicine*, 23(3), 319–326. doi:10.1007/s12529-015-9533-8
- Wessely, S., Nimnuan, C. & Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes: one or many? *The Lancet*, 354(9182), 936–939. doi:10.1016/S0140-6736(98)08320-2

- Whitney, S. N. (2003). A new model of medical decisions: exploring the limits of shared decision making. *Medical Decision Making : an International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 23(4), 275–280. doi:10.1177/0272989X03256006
- Winkler, A. & Rief, W. (2015). Effect of Placebo Conditions on Polysomnographic Parameters in Primary Insomnia: A Meta-Analysis. *Sleep*, 38(6), 925–931. doi:10.5665/sleep.4742
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B. et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*, 33(2), 160–172. doi:10.1002/art.1780330203
- World Health Organization. (2011). *International statistical classification of diseases and related health problems (10th revision, Fifth edition)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015). *WHO global strategy on people-centred and integrated health services: interim report*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Xiong, N., Zhang, Y., Wei, J., Leonhart, R., Fritzsche, K., Mewes, R. et al. (2017). Operationalization of diagnostic criteria of DSM-5 somatic symptom disorders. *Bmc Psychiatry*, 17(1), 361. doi:10.1186/s12888-017-1526-5
- Zaby, A., Heider, J. & Schröder, A. (2008). Warten, Entspannung oder Verhaltenstherapie: Wie effektiv sind ambulante Gruppenbehandlungen bei multiplen somatoformen Symptomen? *Zeitschrift Fur Klinische Psychologie Psychiatrie Und Psychotherapie*, 37(1), 15–23.
- Zion, S. R. & Crum, A. J. (2018). Mindsets Matter: A New Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. *International Review of Neurobiology*, 138, 137–160. doi:10.1016/bs.irn.2018.02.002

7 APPENDIX

7.1 Appendix A: Studie 1

Sarter, L., Heider, J., Kirchner, L., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2021). Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 110486. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110486

ARTICLE IN PRESS

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychosomatic Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychores

Review article

Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: A meta-analysis

Lena Sarter^a, Jens Heider^b, Lukas Kirchner^a, Sandra Schenkel^c, Michael Withthöft^c, Winfried Rief^a, Maria Kleinstäuber^{d,*}

^a Philipps-University Marburg, Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Marburg, Germany

^b University Koblenz-Landau, Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Landau, Germany

^c Johannes Gutenberg-University Mainz, Department of Clinical Psychology, Psychotherapy and Experimental Psychopathology, Mainz, Germany

^d University of Otago, Otago Medical School – Dunedin Campus, Department of Psychological Medicine, Dunedin, New Zealand

ARTICLE INFO

Keywords:

Cognitive behavior therapy
Somatic symptom disorder
Medically unexplained physical symptoms
Functional somatic syndromes
Predictor
Outcome

ABSTRACT

Objective: Cognitive behavior therapy (CBT) is the best-evaluated psychological approach to treat patients with medically unexplained symptoms (MUS). We still need a better understanding of what characterizes patients with MUS who benefit more or less from CBT. This systematic review aimed to identify patients' cognitive-emotional characteristics predicting the outcome of CBT for MUS.

Methods: A systematic literature search (PubMed, PsycINFO, Web of Science) revealed 37 eligible studies, 23 of these provided data for meta-analyses. Mean correlation coefficients between predictor variables and the outcomes (symptom intensity, physical or social-emotional functioning) were calculated using a random-effects model. Differences between syndromes of MUS were investigated with moderator analyses.

Results: Meta-analyses showed that patients with a comorbid mood disorder ($r = 0.32, p < .01$) or anxiety disorder ($r = 0.18, p < .01$), symptom catastrophizing and worries ($r = 0.34, p < .01$), tendencies of somatosensory amplification ($r = 0.46, p = .04$), and low symptom acceptance or self-efficacy ($r = 0.25, p < .01$) have a less favorable CBT outcome. Moderator analyses revealed that these associations between predictors and treatment outcome are pronounced in patients with chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome.

Conclusions: Our results show that pre-treatment differences in patients' cognitive-emotional characteristics predict patients' outcome in CBT. Patient-tailored CBT could be a promising approach to address MUS patients' widely varying needs more effectively.

Protocol registration: The protocol of this systematic review and meta-analysis was registered in the PROSPERO registry (CRD 42018098649).

1. Introduction

Medically unexplained symptoms (MUS) are characterized by somatic symptoms that cannot or cannot sufficiently be explained by medical causes after a thorough physical examination [1]. Individuals with MUS develop excessive thoughts, feelings, or behaviors related to their somatic symptoms that significantly interfere with their physical and social functioning [2]. MUS have been classified as somatoform disorders (SD) in DSM-IV [3], for example in form of a somatization

disorder, an undifferentiated somatoform disorder, or a somatoform pain disorder. Functional somatic syndromes are closely related to SD [4] and referred to "several related syndromes that are characterized more by symptoms, suffering, and disability than by disease-specific, demonstrable abnormalities of structure or function" [5; p. 910]. In addition to SD, this review will focus on the three best described and investigated functional somatic syndromes [6]: irritable bowel syndrome (IBS; [7]), fibromyalgia syndrome (FMS; [8]), and chronic fatigue syndrome (CFS; [9]).

* Corresponding author at: Department of Psychological Medicine, Otago Medical School – Dunedin Campus, University of Otago, 464 Cumberland St, Dunedin 9054, New Zealand.

E-mail addresses: lena.sarter@staff.uni-marburg.de (L. Sarter), heider@uni-landau.de (J. Heider), lukas.kirchner@staff.uni-marburg.de (L. Kirchner), s.schenkel@uni-mainz.de (S. Schenkel), withthoef@uni-mainz.de (M. Withthöft), rief@staff.uni-marburg.de (W. Rief), maria.kleinstaeuber@otago.ac.nz (M. Kleinstäuber).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110486>

Received 6 January 2021; Received in revised form 19 March 2021; Accepted 2 April 2021

Available online 7 April 2021

0022-3999/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: Lena Sarter, *Journal of Psychosomatic Research*, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110486>

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

MUS are highly prevalent. Studies show that between 5.4% to 28.8% of the general population are affected by MUS [10]. In addition, between 1.3% and 21% individuals in the general population were diagnosed with SD [10]. IBS is known as one of the most frequent functional somatic syndromes (9.7%), followed by FMS with a prevalence of 3.0%, and CFS with a prevalence 1.3% [11]. MUS severely interfere with individuals' daily life [12] and are associated with increased rates of comorbid mental disorders [13]. Due to higher healthcare utilization and high rates of sick leave and work disability, MUS present a significant cost to healthcare systems worldwide [14,15].

A recently published review concludes that therapies activating the patient and involving centrally acting mechanisms, such as psychological interventions, are demonstrated to be more effective for patients with somatic symptom distress, compared with passive treatment approaches which mainly act on peripheral physiology [6]. Amongst psychological interventions for MUS, cognitive behavior therapy (CBT) has the best evidence of efficacy [16,17]. CBT aims to help patients reappraising dysfunctional symptom-related cognitions, extending their symptom perceptions by biopsychosocial components, reducing their symptom distress and interference, and improving their quality of life [18]. Depending on patients' specific problems and needs, CBT can be complemented with relaxation techniques [19], biofeedback [20], graded exercise therapy (GET) [21], emotion regulation training [22], or mindfulness-based interventions [23]. Although CBT is the psychological intervention with the best evidence of efficacy, its effects are only small to moderate across different treatment outcomes [16,17].

The concept of personalized therapies could be a promising approach to improve the outcome of CBT [24]. The idea of personalized treatments has its origins in medicine and pharmacology [25]. This approach identifies patient characteristics as predictors of therapy outcome. Treatments are tailored according to individual patients' needs with the best response to ensure better patient care [26,27]. Personalized therapy is in particular relevant for groups of patients who are very heterogeneous with regard to their psychological characteristics. Patients with MUS vary enormously with regard to clinical features such as illness behaviors, symptom-related emotions and cognitions, or health anxiety [28,29]. It has to be assumed that one standard treatment approach cannot sufficiently cover all patients' needs and problems.

To the best of our knowledge, there has been no systematic review and meta-analysis of predictors of therapy outcome in CBT for patients with MUS published so far. A recent related systematic review investigated the association between patient-based predictors and the treatment outcome of acceptance and commitment therapy (ACT) in patients with chronic pain [30]. Lower intensity of pain, a lack of comorbid mental disorders, less mood symptoms (anxiety, depression), and a higher degree of well-being predicted a better outcome of ACT. Radu et al. [31] investigated predictive factors of therapy outcome in CBT in patients with IBS. Cognitive variables (e.g., illness perceptions, symptom catastrophizing, dysfunctional illness beliefs) and behavioral and emotional variables (e.g., fear avoidance, anxiety, depression) were significantly associated with a higher level of symptom intensity at the end of treatment. Both reviews focused on very specific syndromes of persistent somatic symptoms and showed that higher levels of dysfunctional cognitions, emotions, or maladaptive behaviors are associated with worse treatment outcomes.

The central aim of this systematic review was to summarize results of research on patient-related variables predicting therapy outcome in CBT across different syndromes of MUS. Mood variables (e.g., negative affectivity) and cognitive variables (e.g., health concerns) in particular are able to influence how individuals perceive and process physical changes in their body [32–34]. It could be demonstrated that higher levels of negative affectivity are associated with a decreased threshold of symptom perception [35,36]. Individuals who tend to catastrophize and worry extensively about physical changes in their body [37,38], or who are highly vigilant toward somatic perceptions [39,40] perceive somatic symptoms more intensely or feel more disabled by them. According to a

recently published meta-analysis negative emotional beliefs and threat-related illness representations are associated with poorer symptom coping in patients with MUS [41]. This systematic review and meta-analysis addresses in particular cognitive and emotional variables as potential predictors of outcomes of CBT across patients with different syndromes of MUS.

2. Methods

2.1. Identification and selection of studies

This report is set up according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA; [42]). We searched the following electronic databases: PubMed, PsycInfo, Web of Science, OpenGrey, ProQuest, MetaRegister of Controlled Trials, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ISRCTN). We manually searched lists of references of included studies and relevant reviews. Articles published in English or German until August 2020 were considered. The complete search strategy is available in Table 1 (Supplementary material). Each step of the literature search and selection process was conducted by two independent raters. Disagreements were resolved by consensus or by involving a third reviewer. Studies had to meet the following criteria to be included to this systematic review:

- (a) The study examined the effect of one of the following interventions using any format (e.g., face-to-face or internet-based intervention): (i) CBT (including reattribution therapy and problem-solving therapy); (ii) behavior therapy (including biofeedback therapy, relaxation therapy, and psychoeducation); (iii) third-wave CBT; or (iv) physical activity training embedded in CBT techniques (e.g., graded activity training).
- (b) Participants were ≥ 18 years old.
- (c) Participants had to be diagnosed with medically unexplained symptoms persisting six months or longer as primary problem (i. e., somatization disorder, undifferentiated somatoform disorder, somatoform pain disorder in DSM-IV or ICD-10; or abridged concepts of somatization disorder such as the Somatic Symptom Index-4/6 [43]; or functional somatic syndromes CFS, FMS, or IBS).
- (d) The therapy outcome was assessed at least at the end of therapy.
- (e) Patient-related variables as predictors of therapy outcome were assessed at the beginning of the treatment.

2.2. Data extraction

Two members of the review team (LS, MK, JH, MW) extracted independently data from each eligible study by using a standardized, pre-piloted coding scheme. Extracted data included information about the publication, participant characteristics, diagnoses covered, study design, treatment, predictor and outcome variables, measurements, effect sizes, and study quality (details of extracted data available from PROSPERO registry CRD 42018098649). If discrepancies could not be resolved by consensus a third rater was involved. An adapted version of the Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool [44] was used to assess the quality of each eligible study and to determine risk of bias. Further information about the assessment of the study quality is presented in Box 1 (Supplementary material).

We assigned each measure of therapy outcomes in each eligible study to one of three outcome domains (symptom intensity, physical functioning, emotional and social functioning). Each measure of patient characteristics at baseline was assigned to one of eight domains of predictor variables (comorbid mood disorder, comorbid anxiety disorder, negative affectivity, symptom catastrophizing and worries, fear avoidance beliefs and behaviors, somatosensory amplification, symptom attributions, and symptom acceptance and self-efficacy). Table 2 (Supplementary material) lists all measures assigned to each domain of

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

outcome and predictor variables.

We extracted effect sizes of the association between a predictor variable (assessed at baseline) and the outcome assessed a) at the end of therapy, b) at a follow-up after the end of therapy, or c) the change score of the outcome between baseline and the end of therapy. If necessary, signs of effect sizes were reversed. Regarding option a) and b) of effect size extraction, a positive correlation indicated that patient characteristics at baseline were associated with increased symptom intensity or decreased physical or emotional and social functioning at the end of therapy or at follow-up. Regarding option c), a positive correlation indicated that baseline patient characteristics were related to a decrease of symptom intensity or an increase of physical or emotional and social functioning from baseline to the end of therapy or follow-up (change score). We extracted from each eligible study the Pearson's correlation coefficient r for each combination of a predictor variable and an outcome. If the provided effect sizes could not be converted into r , we described the relationship between predictor variable and outcome as part of the systematic review.

2.3. Data analysis

We performed a meta-analysis if at least two studies were available, that delivered data gained with measures within the same outcome and predictor domain and assessed at the same endpoint. All analyses were conducted with R Studios version 1.2.1335 [45], the Metafor package [46] and the Meta package [47]. We computed pooled effect sizes r using a random-effects model (REM; [48]) with the restricted maximum likelihood method (REML) as variance estimators [49]. The advantage of REML is its lower risk of bias in meta-analyses with a small number of included studies [49,50]. We reported weighted mean correlation coefficients r with a 95% confidence interval. According to the conventions by Cohen [51] $r \geq 0.1$ indicates a small effect, $r \geq 0.3$ a medium effect, and $r \geq 0.5$ a large effect. Further details about the calculation of the

effect size are presented in Box 2 (Supplementary material). Heterogeneity was assessed with the Q -statistics [52] and the I^2 -index [53]. Heterogeneity is indicated if the Q -statistic becomes significant ($p \leq .05$) [48]. Higgins et al. [54] suggest an I^2 -values of 25% indicating low, of 50% moderate, and of 75% high levels of heterogeneity.

We performed meta-regression analyses as moderator analyses using mixed-effect models. The categorical variable *type of MUS syndrome* (CFS, FMS, IBS, SD) served as moderator. The Q_M -omnibus test and the corresponding p -value was applied to examine whether a potential moderator variable significantly explained variance. To ensure sufficient power, we performed moderator analyses only if data from $k \geq 3$ studies were available and at least one category of the moderator variable was examined in $k \geq 2$ studies [48].

To keep the risk of publication bias low we searched databases of grey and unpublished literature. We created funnel plots as a graphic method to assess publication bias. To statistically examine a publication bias we performed the Egger's regression test [55] and the trim and fill method [61]. Further information about the analysis of publication bias is presented in Box 3 (Supplementary material).

3. Results

3.1. Characteristics of included studies

According to the search term a total of 4156 hits were found and reduced to 2971 references after eliminating duplicates. The full texts of the 260 articles were screened. The literature search resulted in 37 eligible studies, of which 23 studies could be included in the meta-analyses (characteristics of the studies are presented in Supplementary material Table 3). The characteristics of the remaining 14 studies are presented in Table 4 (Supplementary material). Fig. 1 summarizes the process of study selection. Out of all eligible studies, 12 studies examined patients with CFS, 8 with FMS, 11 with IBS, and 5 with SD

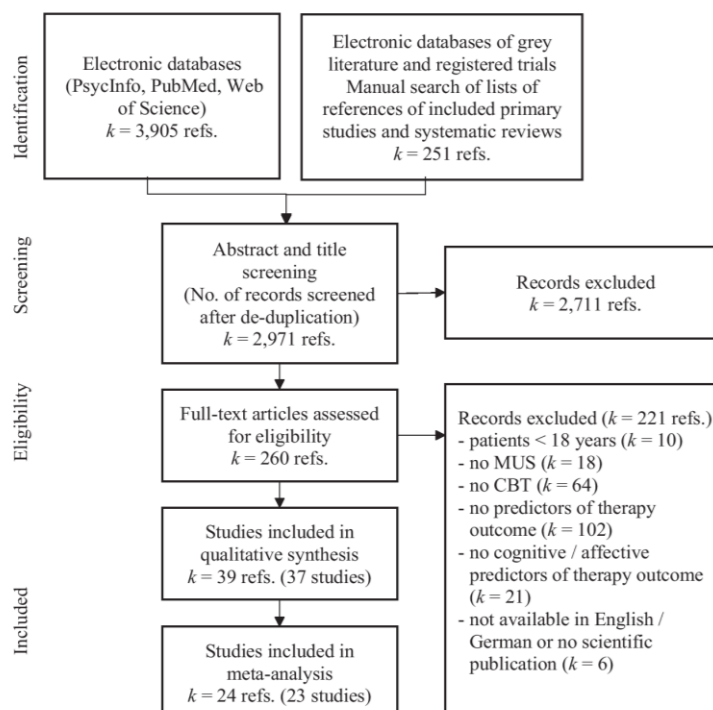


Fig. 1. PRISMA flow diagram.

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

(somatoform disorder, undifferentiated somatoform disorder, or somatoform pain disorder according to DSM-IV). One study [56] was based on a sample of individuals meeting criteria of diverse somatoform disorders: 68.6% of the sample met criteria of a somatoform disorder characterized by the core feature of persistent MUS (e.g. somatization disorder, pain disorder etc.). The remaining 31.4% were diagnosed with types of somatoform disorders that do not necessarily involve persistent MUS as primary problem (i.e., hypochondriasis and body dysmorphic disorder). We followed methodological suggestions by previous meta-analytic research [16] and decided to include this study to our review. The sample size ranged between 27 and 834 participants. Twenty-three studies investigated the effect of CBT, 13 of a combination of CBT and GET, and one of mindfulness-based CBT. The combination of CBT and GET was mostly applied in studies of patients with CFS or FMS. Further details of participant and treatment characteristics are presented in Box 4 (Supplementary material) and references of all included studies in Table 5 (Supplementary material). High quality (low risk of bias) was confirmed for 13 studies, another 13 studies were classified to be of moderate quality, and 11 studies of low quality (high risk of bias). Full details of the study quality for included studies are provided in Table 6 (Supplementary material).

3.2. Predictor variables of treatment outcome of CBT for MUS

Table 7 (Supplementary material) summarizes the results of the meta-analyses, including tests of heterogeneity and publication bias, and additional findings of studies included to the systematic review only. Table 8 (Supplementary material) presents the results of the moderator analyses. Figs. 2 to 5 depict in forest plots effect sizes of cognitive and emotional variables as predictors of the outcome domains symptom intensity and physical or emotional-social functioning.

3.2.1. Comorbid mood disorder

A comorbid mood disorder at baseline significantly predicted increased *symptom intensity* at the end of therapy ($r = 0.32$, 95%-CI: 0.19, 0.44, $k = 6$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 4$, $I^2 = 80.88\%$), across different types of MUS syndromes. A moderator analysis ($I^2 = 84.57\%$) showed that this effect was significant in patients with CFS ($r = 0.34$, 95%-CI: 0.17, 0.49) in particular, but not in patients with IBS ($r = 0.27$, 95%-CI: -0.01, 0.51). Another meta-analysis demonstrated that patients with comorbid mood disorder at baseline improved their *physical functioning* less over the course of therapy ($r = -0.14$, 95%-CI: -0.27, 0.00, $k = 2$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 2$, $I^2 = 0\%$). A comorbid mood disorder at the beginning of the treatment did neither predict *symptom intensity* at a later follow-up after the end of therapy ($p = .14$) [57,58], nor the *change of symptom intensity* over the course of therapy ($p = .73$). Findings of studies that could not be included to the meta-analyses mentioned in this paragraph were in accordance with our meta-analytic results.

3.2.2. Comorbid anxiety disorder

Across different types of MUS syndromes, patients with a comorbid anxiety disorder at the beginning of their therapy were at risk to have higher *symptom intensity* at the end of therapy ($r = 0.18$, 95%-CI: 0.12, 0.24, $k = 3$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 3$, $I^2 = 0.03\%$). In moderator analyses ($I^2 = 31.68\%$), comorbid anxiety disorder was identified as significant predictor of increased symptom intensity at the end of therapy in both patients with IBS ($r = 0.32$, 95%-CI: 0.07, 0.53) and patients with CFS ($r = 0.15$, 95%-CI: 0.05, 0.25). Across different kinds of MUS syndromes, a meta-analysis did not reveal any associations between comorbid anxiety disorder and *changes in symptom intensity* over the course of therapy ($p = .24$). However, a moderator analysis ($I^2 = 69.33\%$) identified the type of MUS syndrome as significant moderating variable. Whereas in patients with SD a comorbid anxiety disorder significantly predicted more improvement in symptom intensity over the course of therapy ($r = 0.37$, 95%-CI: 0.14, 0.57), neither in patients with FMS ($r = 0.10$, 95%-CI: -0.24, 0.42) nor in patients with IBS ($r = -0.19$, 95%-CI: -0.51, 0.17)

comorbid anxiety was a significant predictor of changes in symptom intensity. Two studies that were evaluated qualitatively in our systematic review indicated that patients with MUS and comorbid anxiety disorders showed a lower level of *physical functioning* at the end of their treatment compared with patients without comorbidity.

3.2.3. Negative affectivity

Meta-analyses showed across different types of MUS syndromes that negative affectivity at baseline neither predicted *symptom intensity* at the end of therapy ($p = .17$), nor *change of symptom intensity* ($p = .22$), nor *change of physical functioning* ($p = .15$) over the course of therapy. The number of eligible studies allowed running a moderator analysis for the outcome *change of symptom intensity*. This moderator analysis ($I^2 = 41.63\%$) demonstrated that only in the IBS group patients with increased negative affectivity at the beginning of the therapy improved less with regard to their physical symptoms ($r = -0.26$, 95%-CI: -0.46, -0.01). Neither in patients with CFS ($r = -0.16$, 95%-CI: -0.45, 0.16), nor in patients with FMS ($r = -0.06$, 95%-CI: -0.34, 0.23), nor in patients with SD ($r = 0.16$, 95%-CI: -0.14, 0.43) negative affectivity was identified as a predictor of the change of symptom intensity. Results of the qualitative evaluation of studies that were not eligible for our meta-analyses were mostly in accordance with our meta-analytic findings.

3.2.4. Symptom catastrophizing and worries

Symptom catastrophizing and worries at the beginning of the treatment predicted an increased *intensity of symptoms* ($r = 0.34$, 95%-CI: 0.20, 0.46, $k = 2$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 1$, $I^2 = 0\%$) and a decreased level of *emotional and social functioning* at the end of therapy ($r = 0.43$, 95%-CI: 0.23, 0.59, $k = 2$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 0$, $I^2 = 72.30\%$), across different types of MUS syndromes. Symptom catastrophizing and worries at baseline were not associated with *changes of symptom intensity* over the course of therapy ($p = .39$). We identified consistency between the results of our meta-analyses and findings of studies that were eligible for our systematic review. Three studies that were evaluated qualitatively revealed inconsistent results with regard to symptom catastrophizing as predictor of *physical functioning* at the end of therapy.

3.2.5. Somatosensory amplification

Our meta-analyses showed across different types of MUS syndromes that somatosensory amplification at baseline did not predict the therapy outcome *symptom intensity*, neither at the end of therapy ($p = .19$) nor the change of this outcome over the course of therapy ($p = .26$). Somatosensory amplification involves the tendency to amplify normal physiological sensations through extensively focusing attention on them and reacting with negative emotions to them [39]. The number of eligible studies allowed performing a moderator analysis ($I^2 = 66.63\%$) for the outcome *symptom intensity* at the end of treatment. Results of this moderator analysis indicated the type of MUS syndrome as significant moderator variable. In the IBS group, individuals with increased tendencies of somatosensory amplification showed higher levels of symptom intensity at the end of therapy ($r = 0.34$, 95%-CI: 0.06, 0.58) compared with individuals with low levels of somatosensory amplification. This correlation was not found in patients with SD ($r = -0.06$, 95%-CI: -0.44, 0.34). Another meta-analysis demonstrated that somatosensory amplification at baseline predicted low levels of *emotional and social functioning* at the end of therapy ($r = 0.46$, 95%-CI: 0.03, 0.75, $k = 2$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 2$, $I^2 = 86.28\%$). Results of two studies, as part of the qualitative but not the quantitative review, targeted the relationship between somatosensory amplification and *physical function* at the end of therapy. The results of these two studies were inconsistent (see Table 7, Supplementary material).

3.2.6. Causal attribution of symptoms

The studies that were eligible for this meta-analysis examined somatic and psychological causal attribution of symptoms as predictor of therapy outcome in CFS patients only. Neither somatic symptom

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

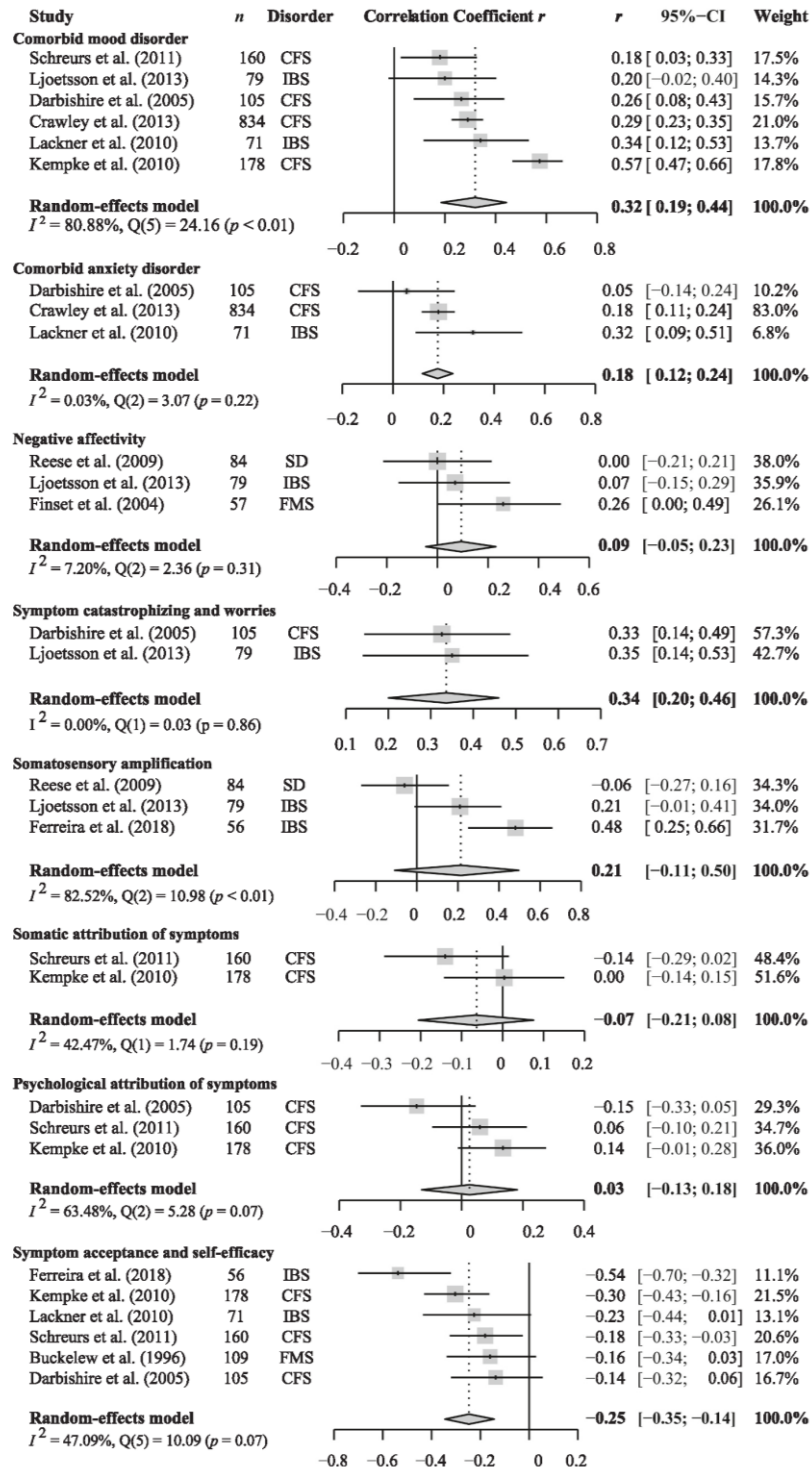


Fig. 2. Forest plots depicting the results of meta-analyses of the association between cognitive and emotional variables at baseline and symptom intensity at the end of therapy. Effect sizes and their weights are based on a random-effects model. Positive correlation coefficients indicate that a predictor variable is related to an increase of symptom intensity at the end of therapy (or a worse therapy outcome).

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

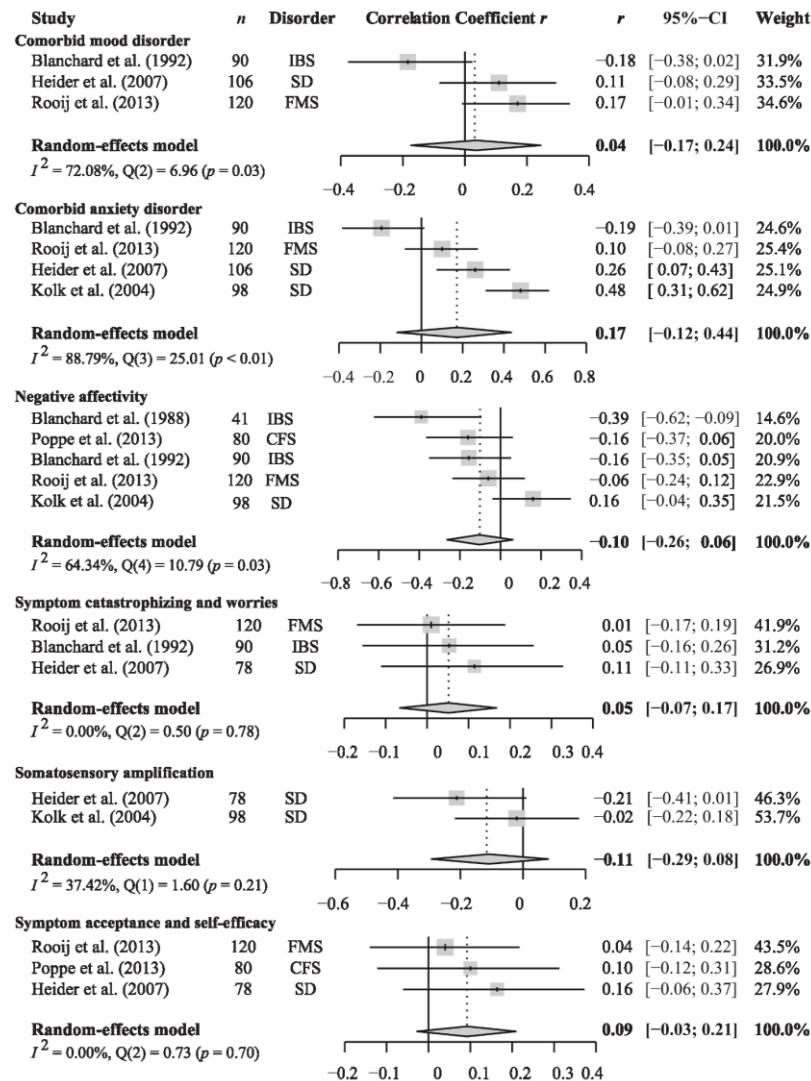


Fig. 3. Forest plots depicting the results of meta-analyses of the association between cognitive and emotional variables at baseline and the change of symptom intensity over the course of therapy. Effect sizes and their weights are based on a random-effects model. Positive correlation coefficients indicate that a predictor variable is related to a decrease of symptom intensity (or a positive therapy outcome).

attributions ($p = .36$) nor psychological symptom attributions ($p = .74$) predicted *symptom intensity* at the end of the therapy.

3.2.7. Symptom acceptance and self-efficacy

The meta-analysis indicated a significant correlation between symptom acceptance and self-efficacy at the beginning of the treatment and less *symptom intensity* at the end of therapy ($r = -0.25$, 95%-CI: $-0.35, -0.14$, $k = 6$, $k_{\text{moderate/high quality}} = 5$, $I^2 = 47.09\%$). The moderator analysis ($I^2 = 53.64\%$) showed that higher symptom acceptance and self-efficacy predicted reduced symptom intensity at the end of therapy in patients with IBS ($r = -0.38$, 95%-CI: $-0.56, -0.17$) and in patients with CFS ($r = -0.21$, 95%-CI: $-0.35, -0.07$), but not in patients with FMS ($r = -0.16$, 95%-CI: $-0.41, 0.11$). Another meta-analysis showed that symptom acceptance and self-efficacy at baseline were not associated with the *change of symptom intensity* over the course of therapy ($p = .13$). The findings of three studies in the systematic review

are consistent with our meta-analytic results.

3.2.8. Fear avoidance beliefs and behaviors

We identified six studies that examined the relationship between fear avoidance beliefs or behaviors and outcome of CBT in patients with diverse FSS (FMS, CFS, IBS). The reported statistical values were not sufficient to become included to our meta-analysis. We therefore reported the qualitative evaluation of these studies (see Table 7, Supplementary material). Three trials consistently showed that fear avoidance beliefs and behaviors at the beginning of therapy were associated with higher levels of *symptom intensity* at the end of therapy and with less *improvement of symptom intensity* over the course of therapy. Four studies that targeted the relationship between fear avoidance and *physical functioning* revealed inconsistent results.

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

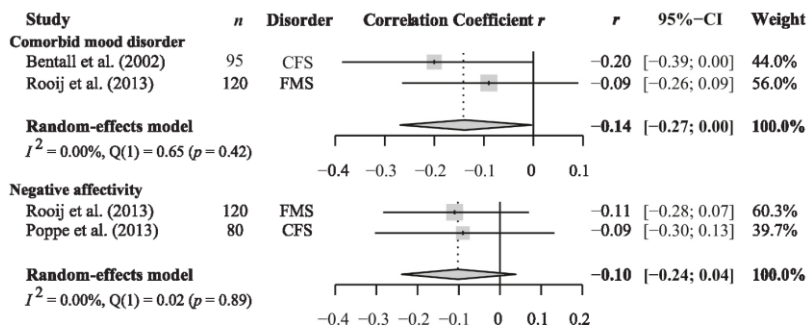


Fig. 4. Forest plots depicting the results of meta-analyses of the association between cognitive and emotional variables at baseline and the change of physical functioning over the course of therapy. Effect sizes and their weights are based on a random-effects model. Positive correlation coefficients indicate that a predictor variable is related to an increase of physical functioning (or a positive therapy outcome).

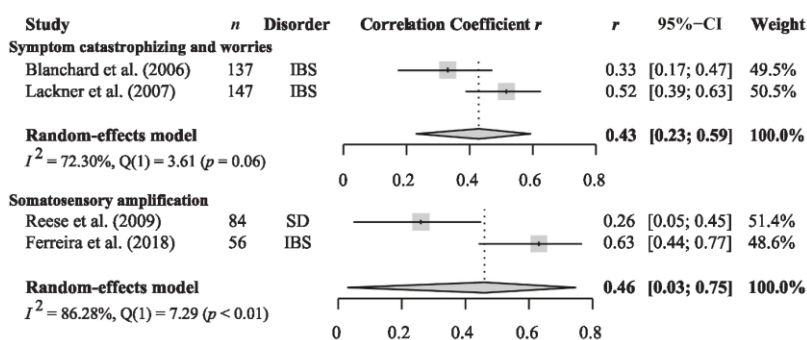


Fig. 5. Forest plots depicting the results of meta-analyses of the association between cognitive and emotional variables at baseline and the emotional and social functioning at the end of therapy. Effect sizes and their weights are based on a random-effects model. Positive correlation coefficients indicate that a predictor variable is related to a decrease of emotional and social functioning (or a worse therapy outcome).

3.3. Publication bias

We performed Egger's regression tests and applied the trim and fill method in eleven meta-analyses that included a sufficient number of studies ($k > 2$). The results are summarized in Table 7 (Supplementary material). Only three out of the eleven Egger's regression tests became significant and indicated an asymmetric funnel plot (comorbid mood disorder predicting change of symptom intensity between pre- and post-treatment: $p = .01$, somatosensory amplification predicting symptom intensity at post-treatment: $p = .01$, psychological attribution predicting symptom intensity at post-treatment: $p = .02$). The number of potential effect sizes that would have to be added to the analysis in order to gain a symmetric funnel plot was very low ($L_0 \leq 2$) in all eleven meta-analyses. The funnel plots for the six meta-analyses for the particular outcome domain *symptom intensity* at the end of therapy are depicted in Fig. 1 (Supplementary material).

4. Discussion

The central aim of this systematic review was to summarize results of research on cognitive and emotional variables predicting outcomes in CBT for patients with different syndromes of MUS. As a first important finding of our review and meta-analyses, we identified six cognitive-emotional variables that significantly predicted the outcome of CBT across different types of MUS syndromes: *comorbid mood disorder*, *comorbid anxiety disorder*, *symptom catastrophizing and worries*, *somatosensory amplification*, and *symptom acceptance and self-efficacy*. Neither *negative affectivity* nor the *style of attributing symptoms* (to psychological

or somatic causes) were associated with the outcome of CBT. The second important result of our meta-analyses showed syndrome-specific predictions of CBT outcomes. Cognitive and emotional variables predicted therapy outcomes in particular functional somatic syndromes, such as CFS or IBS, rather than in other subgroups (e.g., patients with SD or FMS).

Our analyses showed that patients with MUS who enter a CBT with a *comorbid mood disorder* are more likely to end their therapy with more severe somatic symptoms (moderate effect size) and improve their physical functioning less over the course of the treatment (small effect size), compared with patients without comorbid mood problems. Individuals with a *comorbid anxiety disorder* at the beginning of a CBT are at increased risk of showing more intense somatic symptoms at the end of their treatment (small effect size). Several other systematic reviews that addressed predictors of outcomes of CBT in functional somatic syndromes such IBS [31] or in chronic pain [30] revealed findings that were similar to our results [59,60].

Our review and meta-analyses showed that increased levels of *symptom catastrophizing and worries* at the beginning of a CBT are a risk factor of unfavorable therapy outcomes with regard to symptom intensity (moderate effect size) and emotional and social functioning (moderate effect size) at post-treatment. Observational longitudinal studies showed that in population samples increased levels of catastrophizing predicted increased pain severity and disability [61] and increased severity of somatoform symptoms [62]. In a study by Windgassen et al. [63], sequential mediation models of key mechanisms of CBT for patients with IBS revealed that symptom-related cognitions had to be changed first before symptom-related negative emotions, symptom

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

severity and disability improved. Changing cognitions can be a longer lasting process, especially when patients' dysfunctional thoughts and beliefs have manifested over long while. In accordance to Windgassen et al. [63], a systematic review of acting mechanisms of psychological interventions for patients with MUS showed that cognitive restructuring is a key intervention [64].

The results of our review and meta-analyses showed that patients with increased levels of *somatosensory amplification*, experience a lower level of their emotional and social functioning at the end of the therapy (moderate effect size). Results of a recently published cohort study of patients with persistent somatic symptoms demonstrated somatosensory amplification to predict increased symptom severity at a later follow-up [65]. A systematic review showed that defocusing patients from their persistent somatic symptoms is a central mechanism of a successful therapy for MUS [64].

Finally, the results of our analyses showed that patients who have already developed *symptom acceptance* strategies and experienced *self-efficacy* with their symptom management are more likely to end their treatment more successfully, i.e., less intense symptoms (small effect size). Increasing symptom acceptance and self-efficacy have been demonstrated to be robust mechanisms of psychological interventions for patients with MUS across post-treatment and follow-up assessments [64].

In addition to the significant effect sizes between predictors and treatment outcome across diverse MUS syndromes, the moderator analyses also revealed syndrome-specific effect sizes. More precisely, *comorbid mood or anxiety disorders* and less *symptom acceptance and self-efficacy* in symptom management are associated with increased symptom intensity at the end of a CBT in individuals with CFS. An epidemiological study with almost 95,000 participants showed that mood and anxiety disorders are significantly more prevalent in patients with CFS compared with individuals with FMS or IBS [11]. It is possible that certain symptoms of CFS and major depression, such as fatigue and mood changes for example, interact with each other. This interaction of symptoms probably has a negative impact on the therapeutic progress.

Besides the results in patients with CFS, our moderator analyses revealed specific findings in patients with IBS. *Comorbid anxiety disorders, negative affectivity, somatosensory amplification, and less symptom acceptance and self-efficacy* were identified to predict a less favorable outcome of CBT in individuals with IBS. This finding could be probably explained by the interaction between the brain and gut as a central pathomechanisms of IBS [66]. Chronic stress (e.g. as consequence of traumatic experiences), prolonged episodes of mood changes, or certain personality traits involving negative affectivity are associated with dysregulations and structural changes of the so-called brain-gut axis in patients with IBS [66].

Promisingly, 70% of our included studies ($k = 26$) were indicated to have a moderate or high methodological quality, while the quality seemed to improve with a more recent publication date. The highest risk of bias was obtained in the domain *study attrition*. In particular, proportions of dropouts and reasons for study attrition were often presented inadequately. Both the graphic and statistical methods we applied to investigate the risk of publication bias indicated a low risk.

To our knowledge this has been the first systematic review and meta-analysis that investigated how well emotional and cognitive variables predict outcomes of CBT for patients with MUS. Our literature search promisingly resulted in 37 eligible studies. Of these 26 were classified to be moderate or even high-quality studies. It was promising to find that the eligible studies addressed a wide variety of different cognitive-emotional variables as potential predictors of CBT outcomes. However, to interpret our results comprehensively, it is necessary to critically reflect on some methodological shortcomings of this review and of the included original studies.

First, our meta-analyses are partly based on very small numbers of studies, despite the extensive systematic literature search. The small number of studies can lower the accuracy of a prediction. Second,

predictors of therapy outcomes were mostly addressed in secondary analyses of studies that were primarily conceptualized as intervention trials. Third, we examined exclusively bivariate correlations between predictors and treatment outcome. We have to assume multicollinearity between the predicting variables that were entered into our meta-analysis. Moreover, bivariate correlations cannot be controlled for the level of symptom severity at baseline. In the sense of a problem of regression toward the mean, individuals with high severity scores at baseline obtain more positive results than patients with less severe scores, using the same measure to assess both initial severity and outcomes [67]. Thus, it is not surprising that symptom severity at baseline has been demonstrated to be one of the strongest predictors of outcomes across different types of psychological interventions in patients with diverse mental health problems [67]. Fourth, our results do not allow to draw conclusions about causal relationships between our predictor and outcome variables, i.e., of the predictor variables as mechanisms of therapeutic outcome. Fifth, many of the original studies reported the intensity of somatic symptoms as primary outcome, although it is not necessarily the primary target of CBT for MUS. Sixth, only two of the included studies reported results at a later follow-up, most of the studies focused on outcomes at the end of therapy. Seventh, the results of our moderator analyses have to be interpreted cautiously. CFS and IBS belonged to the most frequently investigated conditions in our included studies. This could explain why our moderator analyses revealed significant effect sizes more frequently in patients with CFS and IBS. Finally, the number of studies of particular predictors and outcome domains collected at the same end point was partly very low. We therefore decided to conduct meta-analyses as long as two studies were available, but not three studies as stated in our preregistration protocol. Conducting meta-analyses with small sample sizes is considered to be controversial and we are aware of the limitations in the power and reliability of the results. However, Borenstein et al. [48] recommended meta-analyses with small sample sizes instead of a narrative, non-statistical description of the results that can lead to biased ad hoc summaries.

In summary our systematic review and meta-analyses showed that comorbid mood disorders and anxiety disorder, symptom catastrophizing and worries, somatosensory amplification, and lower symptom acceptance and self-efficacy are important patient characteristics that predict the outcome in CBT for MUS, in particular in patients with IBS and CFS. Our results build upon a substantial proportion of moderate and high-quality studies and should be considered to guide future intervention research in the field of MUS.

The results of our review stimulate the question whether treatment outcomes could be improved by augmenting CBT with strategies that target symptom-related cognitions and emotions. Acceptance- and mindfulness-based [68] or emotion regulation strategies [22] as treatments in their own have already been demonstrated to be successful in individuals with MUS. Future research could focus on how CBT could be combined with therapeutic strategies that target symptom-related emotions to better address the needs of patient subgroups who are at risk to develop a poorer outcome in CBT. Further research is needed to investigate if our results can be applied to the prediction of response to other treatments for MUS, such as pharmacotherapy. For example, a recent narrative review of individuals with major depression identified comorbid anxiety symptoms as a negative predictor of response to pharmacotherapy [69]. This finding suggests that predictors of psychotherapy response might translate to pharmacotherapy response.

MUS covers an extremely heterogeneous group of patients. Previous studies have demonstrated that patients with MUS do not only vary in their somatic symptoms, but also with regard to cognitions, emotions and behaviors [29,34]. Our results encourage researchers and clinicians to acknowledge particularly variations in cognitive-emotional characteristics of MUS patients' and their impact on patients' response to CBT. Variations in cognitive-emotional characteristics are associated with different patient needs. These individual needs should be better

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

addressed in future initiatives to design and evaluate CBT interventions for this particular clinical group. An important approach for future research is finding ways to better determine the effects of specific interventions on specific subgroups of MUS patients. The Personalized Advantage Index (PAI), for example, is an innovative approach addressing this research question. The PAI considers pre-treatment patient data and predicts for each patient an optimal treatment [70]. From a clinical point of view, our results encourage clinicians and researchers in developing and providing therapies for MUS that can be personalized to the individual needs of each patient. A recently published protocol describes an innovative patient-tailored self-help intervention for individuals with MUS [71]. One key component of this new approach is to generate an initial personal profile for each patient that identifies individual factors that could maintain MUS. Patients are then offered self-help exercises tailored to these individual factors.

Conflict of interest statement

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding sources

This research was partly supported by a grant (KL3132/2-4) awarded to Dr. Maria Kleinstäuber and by a grant of the Research Training Group (project number 290878970-GRK 2271, Project 8) awarded to Philipps-University, both funded by the German Research Foundation. The funding sources had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of the data, writing the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Acknowledgments

We would like to thank our research assistants, Joana Meimbresse, Julian Thukral and Kristin Hoffmeister who helped us to screen the search literature and to extract data. We would also like to thank the authors of the included primary studies Nuno Ferreira, Jeffrey Lackner, Gregory Gudleski, and Carolina Sandler, who provided us with additional data and information for their paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110486>.

References

- [1] M. Sharpe, R. Mayou, C. Bass, Concepts, theories and terminology, in: R. Mayou, C. Bass, M. Sharpe (Eds.), *Treatment of Functional Somatic Symptoms*, Oxford University Press, Oxford, 1995, pp. 3–16.
- [2] N. Xiong, Y. Zhang, J. Wei, R. Leonhart, K. Fritzsche, R. Mewes, et al., Operationalization of diagnostic criteria of DSM-5 somatic symptom disorders, *BMC Psychiatry* 17 (1) (2017) 361, <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1526-5>.
- [3] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000.
- [4] D. Guo, M. Kleinstäuber, M.H. Johnson, F. Sundram, Evaluating commonalities across medically unexplained symptoms, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16 (5) (2019) 818, <https://doi.org/10.3390/ijerph16050818>.
- [5] A.J. Barsky, J.F. Borus, Functional somatic syndromes, *Ann. Intern. Med.* 130 (11) (1999) 910–921, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>.
- [6] P. Henningsen, S. Zipfel, H. Sattel, F. Creed, Management of functional somatic syndromes and bodily distress, *Psychother. Psychosom.* 87 (1) (2018) 12–31, <https://doi.org/10.1159/000484413>.
- [7] G.F. Longstreth, W.G. Thompson, W.D. Chey, L.A. Houghton, F. Mearin, R. C. Spiller, Functional bowel disorders, *Gastroenterology* 130 (5) (2006) 1480–1491, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>.
- [8] F. Wolfe, H.A. Smythe, M.B. Yunus, R.M. Bennett, C. Bombardier, D.L. Goldenberg, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee, *Arthritis Rheum. Arthritis Care Res.* 33 (2) (1990) 160–172, <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- [9] K. Fukuda, S.E. Straus, I.B. Hickie, M. Sharpe, J.G. Dobbins, A. Komaroff, The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group, *Ann. Intern. Med.* 121 (12) (1994) 953–959, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>.
- [10] P.H. Hilderink, R. Collard, J.G.M. Rosmalen, R.C. Oude Voshaar, How does ageing affect the impact of medically unexplained symptoms and medically explained symptoms on health-related quality of life? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 30 (7) (2015) 737–743, <https://doi.org/10.1002/gps.4219>.
- [11] K.A.M. Janssens, W.L. Zijlema, M.L. Joutstra, J. Rosmalen, Mood and anxiety disorders in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and irritable bowel syndrome: results from the LifeLines Cohort Study, *Psychosom. Med.* 77 (4) (2015) 449–457, <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000161>.
- [12] G. van der Leeuw, M.J. Gerrits, B. Terluin, M.E. Numans, C.M. van der Feltz-Cornelis, H.E. van der Horst, et al., The association between somatization and disability in primary care patients, *J. Psychosom. Res.* 79 (2) (2015) 117–122, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.03.001>.
- [13] N. Steinbrecher, S. Koerber, D. Frieser, W. Hiller, The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care, *Psychosomatics* 52 (3) (2011) 263–271, <https://doi.org/10.1016/j.psym.2011.01.007>.
- [14] M.T. Rask, M. Rosendal, M. Fenger-Gron, F. Bro, E. Ørnboel, P. Fink, Sick leave and work disability in primary care patients with recent-onset multiple medically unexplained symptoms and persistent somatoform disorders: a 10-year follow-up of the FIP study, *Gen. Hosp. Psychiatry* 37 (1) (2015) 53–59, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.10.007>.
- [15] A.J. Barsky, E.J. Orav, D.W. Bates, Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity, *Arch. Gen. Psychiatry* 62 (8) (2005) 903–910, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.903>.
- [16] M. Kleinstäuber, M. Witthöft, W. Hiller, Efficacy of short-term psychotherapy for multiple medically unexplained physical symptoms: a meta-analysis, *Clin. Psychol. Rev.* 31 (1) (2011) 146–160, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.001>.
- [17] N. van Dessel, M. Den Boeft, J.C. van der Wouden, M. Kleinstäuber, S.S. Leone, B. Terluin, et al., Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults, *Cochrane Database Syst. Rev.* 11 (2014), CD011142, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011142.pub2>.
- [18] M. Kleinstäuber, W. Rief, *Cognitive behavioral therapy for somatoform disorders and pain*, in: S.G. Hofmann, G.J.G. Asmundson (Eds.), *The Science of Cognitive Behavioral Therapy*, Elsevier Science, Saint Louis, 2017, pp. 405–427.
- [19] A. Zaby, J. Heider, A. Schröder, Warten, Entspannung oder Verhaltenstherapie: Wie effektiv sind ambulante Gruppenbehandlungen bei multiplen somatoformen Symptomen? (Waiting, relaxation, or cognitive-behavioral therapy. How effective is outpatient group therapy for somatoform symptoms?) *Z. Klin. Psychol. Psychiatr. Psychother.* 37 (1) (2008) 15–23, <https://doi.org/10.1026/1616-3443.37.1.15>.
- [20] A. Nanke, W. Rief, Biofeedback-based interventions in somatoform disorders: a randomized controlled trial, *Acta Neuropsychiatr.* 15 (4) (2003) 249–256, <https://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2003.00028.x>.
- [21] M.M. Marques, V. de Gucht, M.J. Gouveia, I. Leal, S. Maes, Differential effects of behavioral interventions with a graded physical activity component in patients suffering from Chronic Fatigue (Syndrome): an updated systematic review and meta-analysis, *Clin. Psychol. Rev.* 40 (2015) 123–137, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.009>.
- [22] M. Kleinstäuber, C. Allwang, J. Bailer, M. Berking, C. Brünahl, M. Erkek, et al., Cognitive behaviour therapy complemented with emotion regulation training for patients with persistent physical symptoms: a randomised clinical trial, *Psychother. Psychosom.* 88 (5) (2019) 287–299, <https://doi.org/10.1159/000501621>.
- [23] L.O. Fjorback, M. Arendt, E. Ørnboel, H. Walach, E. Rehfeld, A. Schröder, et al., Mindfulness therapy for somatization disorder and functional somatic syndromes—randomized trial with one-year follow-up, *J. Psychosom. Res.* 74 (1) (2013) 31–40, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.09.006>.
- [24] P. Cuijpers, H. Christensen, Are personalised treatments of adult depression finally within reach? *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 26 (1) (2017) 40–42, <https://doi.org/10.1017/S204579601600007X>.
- [25] F.R. Vogenberg, C. Isaacson Barash, M. Pursell, Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics, *P T* 35 (10) (2010) 560–576.
- [26] A.E. Kazdin, Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research, *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 3 (2007) 1–27, <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091432>.
- [27] H.C. Kraemer, G.T. Wilson, C.G. Fairburn, W.S. Agras, Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials, *Arch. Gen. Psychiatry* 59 (10) (2002) 877–883, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.10.877>.
- [28] I.V.E. Carlier, D.H. Andree Wiltens, Y.R. van Rood, T. van Veen, J. Dekker, A. M. van Hemert, Treatment course and its predictors in patients with somatoform disorders: a routine outcome monitoring study in secondary psychiatric care, *Clin. Psychol. Psychother.* (2018), <https://doi.org/10.1002/cpp.2191>.
- [29] F.D. Weiss, W. Rief, A. Martin, E. Rauh, M. Kleinstäuber, The heterogeneity of illness behaviors in patients with medically unexplained physical symptoms, *Int. J. Behav. Med.* 23 (3) (2016) 319–326, <https://doi.org/10.1007/s12529-015-9533-8>.
- [30] H.R. Gilpin, A. Keyes, D.R. Stahl, R. Greig, L.M. McCracken, Predictors of treatment outcome in contextual cognitive and behavioral therapies for chronic pain: a systematic review, *J. Pain* 18 (10) (2017) 1153–1164, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.04.003>.
- [31] M. Radu, R. Moldovan, S. Pinte, A. Baban, D. Dumitrescu, Predictors of outcome in cognitive and behavioural interventions for irritable bowel syndrome. A meta-analysis, *J. Gastrointest. Liver Dis.* 27 (3) (2018) 257–263, <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.bab>.
- [32] M.S. van Noorden, E.M. van Fenema, Nic J.A. van der Wee, Y.R. van Rood, I. V. Carlier, F.G. Zitman, et al., Predicting outcomes of mood, anxiety and

ARTICLE IN PRESS

L. Sarter et al.

Journal of Psychosomatic Research xxx (xxxx) xxx

- somatoform disorders: the Leiden routine outcome monitoring study, *J. Affect. Disord.* 142 (1) (2012) 122–131, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.051>.
- [33] K. Stegen, I. van Diest, K.P. van de Woestijne, O.V. de Bergh, Do persons with negative affect have an attentional bias to bodily sensations? *Cognit. Emot.* 15 (6) (2001) 813–829, <https://doi.org/10.1080/02699930143000211>.
- [34] J. Schwarz, W. Rief, A. Radkowsky, M. Berking, M. Kleinstäuber, Negative affect as mediator between emotion regulation and medically unexplained symptoms, *J. Psychosom. Res.* 101 (2017) 114–121, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.08.010>.
- [35] K. Bogaerts, T. Janssens, S. de Peuter, I. van Diest, O. van den Bergh, Negative affective pictures can elicit physical symptoms in high habitual symptom reporters, *Psychol. Health* 25 (6) (2010) 685–698, <https://doi.org/10.1080/08870440902814639>.
- [36] K. Bogaerts, L. Rayen, A. Lavrysen, I. van Diest, T. Janssens, K. Schruers, et al., Unraveling the relationship between trait negative affectivity and habitual symptom reporting, *PLoS One* 10 (1) (2015), e0115748, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115748>.
- [37] W. Rief, H. Glaesmer, V. Baehr, E. Broadbent, E. Brähler, K.J. Petrie, The relationship of modern health worries to depression, symptom reporting and quality of life in a general population survey, *J. Psychosom. Res.* 72 (4) (2012) 318–320, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.11.017>.
- [38] J.M. Lackner, B.M. Quigley, Pain catastrophizing mediates the relationship between worry and pain suffering in patients with irritable bowel syndrome, *Behav. Res. Ther.* 43 (7) (2005) 943–957, <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.06.018>.
- [39] A.J. Barsky, J.D. Goodson, R.S. Lane, P.D. Cleary, The amplification of somatic symptoms, *Psychosom. Med.* 50 (5) (1988) 510–519.
- [40] J. Bailer, M. Witthöft, C. Bayerl, F. Rist, Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders, *Psychol. Med.* 37 (2) (2007) 271–281, <https://doi.org/10.1017/S0033291706009354>.
- [41] L.M. McAndrew, M. Crede, K. Maestro, S. Slotkin, J. Kimber, L.A. Phillips, Using the common-sense model to understand health outcomes for medically unexplained symptoms: a meta-analysis, *Health Psychol. Rev.* 13 (4) (2019) 427–446, <https://doi.org/10.1080/17437199.2018.1521730>.
- [42] D. Moher, L. Shamseer, M. Clarke, D. Ghersi, A. Liberati, M. Petticrew, et al., Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement, *Syst. Rev.* 4 (2015) 1, <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
- [43] J.I. Escobar, M. Rubio-Stipec, G. Canino, M. Karno, Somatic symptom index (SSI): a new and abridged somatization construct. Prevalence and epidemiological correlates in two large community samples, *J. Nerv. Ment. Dis.* 177 (3) (1989) 140–146, <https://doi.org/10.1097/00005053-198903000-00003>.
- [44] J.A. Hayden, D.A. van der Windt, J.L. Cartwright, P. Gøte, C. Bombardier, Assessing bias in studies of prognostic factors, *Ann. Intern. Med.* 158 (4) (2013) 280–286, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>.
- [45] R Core Team, R: a language and environment for statistical computing, in: *R Foundation for Statistical Computing*, 2019.
- [46] W. Viechtbauer, Conducting meta-analyses in R with the metafor package, *J. Stat. Softw.* 36 (3) (2010) 1–48, <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
- [47] G. Schwarzer, M.G. Schwarzer, Package 'meta'. The R Foundation for Statistical Computing 9, 2012.
- [48] M. Borenstein, *Introduction to Meta-analysis*, John Wiley & Sons, Chichester U.K., 2009.
- [49] W. Viechtbauer, Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model, *J. Educ. Behav. Stat.* 30 (3) (2005) 261–293, <https://doi.org/10.3102/10769986030003261>.
- [50] G. Schwarzer, J.R. Carpenter, G. Rücker, *Meta-analysis with R*, Springer, Cham, 2015.
- [51] J. Cohen, A power primer, *Psychol. Bull.* 112 (1) (1992) 155.
- [52] W.G. Cochran, The combination of estimates from different experiments, *Biometrics* 10 (1) (1954) 101, <https://doi.org/10.2307/3001666>.
- [53] J.P.T. Higgins, S.G. Thompson, Quantifying heterogeneity in a meta-analysis, *Stat. Med.* 21 (11) (2002) 1539–1558, <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.
- [54] J.P.T. Higgins, S.G. Thompson, J.J. Deeks, D.G. Altman, Measuring inconsistency in meta-analyses, *BMJ* 327 (7414) (2003) 557–560, <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- [55] M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, C. Minder, Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test, *BMJ* 315 (7109) (1997) 629–634, <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
- [56] R. Leibbrand, W. Hiller, M.M. Fichter, Effect of comorbid anxiety, depressive, and personality disorders on treatment outcome of somatoform disorders, *Compr. Psychiatry* 40 (3) (1999) 203–209, [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90004-4](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90004-4).
- [57] B. Ljótsson, E. Andersson, P. Lindfors, J.M. Lackner, K. Gronberg, K. Molin, et al., Prediction of symptomatic improvement after exposure-based treatment for irritable bowel syndrome, *BMC Gastroenterol.* 13 (2013), <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-160>.
- [58] K.M.G. Schreurs, M.M. Veehof, L. Passade, M.M.R. Vollenbroek-Hutten, Cognitive behavioural treatment for chronic fatigue syndrome in a rehabilitation setting: effectiveness and predictors of outcome, *Behav. Res. Ther.* 49 (12) (2011) 908–913, <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.09.004>.
- [59] C.L. Miles, T. Pincus, D. Carnes, K.E. Homer, S.J.C. Taylor, S.A. Bremner, et al., Can we identify how programmes aimed at promoting self-management in musculoskeletal pain work and who benefits? A systematic review of sub-group analysis within RCTs, *Eur. J. Pain* 15 (8) (2011) 775–e1, <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.01.016>.
- [60] A. de Rooij, L.D. Roorda, R.H.J. Otten, M. van der Leeden, J. Dekker, M.P. M. Steultjens, Predictors of multidisciplinary treatment outcome in fibromyalgia: a systematic review, *Disabil. Rehabil.* 35 (6) (2013) 437–449, <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.699582>.
- [61] H.S.J. Picavet, J.W.S. Vlaeyen, J.S.A.G. Schouten, Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain, *Am. J. Epidemiol.* 156 (11) (2002) 1028–1034, <https://doi.org/10.1093/aje/kwf136>.
- [62] M.L. Woud, X.C. Zhang, E.S. Becker, A. Zlomuzica, J. Margraf, Catastrophizing misinterpretations predict somatoform-related symptoms and new onsets of somatoform disorders, *J. Psychosom. Res.* 81 (2016) 31–37, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.12.005>.
- [63] S. Windgassen, R. Moss-Morris, K. Goldsmith, T. Chalder, Key mechanisms of cognitive behavioural therapy in irritable bowel syndrome: the importance of gastrointestinal related cognitions, behaviours and general anxiety, *J. Psychosom. Res.* 118 (2019) 73–82, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.11.013>.
- [64] M. Pourová, A. Kloček, T. Řiháček, M. Cevlíček, Therapeutic change mechanisms in adults with medically unexplained physical symptoms: a systematic review, *J. Psychosom. Res.* 134 (2020) 110124, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110124>.
- [65] H. Barends, N. Claassen-van Dessel, J.C. van der Wouden, J.W.R. Twisk, B. Terluin, Henriëtte E. van der Horst, et al., Impact of symptom focusing and somatosensory amplification on persistent physical symptoms: a three-year follow-up study, *J. Psychosomat. Res.* 135 (2020) 110131, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110131>.
- [66] D.A. Drossman, Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV, *Gastroenterology* (2016), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- [67] R.A. Prager, S.L. Garfield, Client initial disturbance and outcome in psychotherapy, *J. Consult. Clin. Psychol.* 38 (1) (1972) 112–117, <https://doi.org/10.1037/h0032405>.
- [68] S.E. Lakhan, K.L. Schofield, Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 8 (8) (2013), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071834>.
- [69] G. Perna, A. Alciati, S. Daccò, M. Grassi, D. Caldirola, Personalized psychiatry and depression: the role of sociodemographic and clinical variables, *Psychiatry Investig.* 17 (3) (2020) 193–206, <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0289>.
- [70] R.J. DeRubeis, Z.D. Cohen, N.R. Forand, J.C. Fournier, L.A. Gelfand, L. Lorenzo-Luaces, The personalized advantage index: translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration, *PLoS ONE* 9 (1) (2014), e83875, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083875>.
- [71] J.G.M. Rosmalen, A. van Gils, M.A. Acevedo Mesa, R.A. Schoevers, R. Monden, D.J.C. Hanssen, Development of Grip self-help: an online patient-tailored self-help intervention for functional somatic symptoms in primary care, *Internet Interv.* 19 (2020) 100297, <https://doi.org/10.1016/j.invent.2019.100297>.

7.2 Appendix B: Studie 2

Sarter, L., Heider, J., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (*under review*). Using Clinical Patient Characteristics to Predict Treatment Outcome of Cognitive Behavior Therapies for Individuals with Medically Unexplained Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Manuscript under review for publication in *General Hospital Psychiatry*.

**Using Clinical Patient Characteristics to Predict Treatment Outcome of
Cognitive Behavior Therapies for Individuals with Medically Unexplained
Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis**

Lena Sarter^{a*}, Jens Heider^b, Michael Witthöft^c, Winfried Rief^a, Maria Kleinstäuber^d

^a Department of Clinical Psychology and Psychotherapy

Philipps-University Marburg

Marburg, Germany

^b Department of Clinical Psychology and Psychotherapy

University Koblenz-Landau

Landau, Germany

^c Department of Clinical Psychology, Psychotherapy and Experimental Psychopathology

Johannes Gutenberg-University Mainz

Mainz, Germany

^d Department of Psychological Medicine

Otago Medical School – Dunedin Campus

University of Otago

Dunedin, New Zealand

* Corresponding Author

Department of Clinical Psychology and Psychotherapy

Philipps-University Marburg

Gutenbergstraße 18, 35037 Marburg, Germany

Phone: +496421-2823754

Email: lena.sarter@staff.uni-marburg.de

Abstract

Objective: For individuals with medically unexplained symptoms (MUS), cognitive behavioral therapy (CBT) is the best-evaluated treatment. Yet, little is understood about the pretreatment predictors of treatment outcome. This systematic review and meta-analysis identifies clinical patient characteristics associated with the treatment outcome of CBT for MUS.

Methods: A systematic literature search (PubMed, PsycInfo, Web of Science) resulted in 53 eligible studies, of these 32 studies could be included in meta-analyses. Pooled correlation coefficients between predictors and treatment outcome were calculated with a random-effects model. Moderator analyses addressed potential differences between different subgroups of MUS and levels of methodological study quality.

Results: Meta-analyses demonstrated that individuals with higher *symptom intensity* ($r=0.38$; $p<.001$), lower *physical functioning* ($r=-0.29$; $p<.001$), lower *emotional and social functioning* ($r=-0.37$; $p<.001$), higher *potential symptom-related incentives* ($r=-0.15$; $p=.001$), or longer *symptom duration* ($r=0.10$; $p=.033$) at the beginning of treatment reported less improvements or higher endpoints in symptom severity. The pooled effect sizes did not differ for certain subgroups of MUS or between different levels of methodological quality.

Conclusion: Our findings indicated that clinical characteristics of MUS patients are associated with treatment outcome of CBT. We discuss how the results can be used to optimize and personalize future treatments for MUS.

Keywords: Cognitive behavior therapy; somatic symptom disorder; medically unexplained physical symptoms; functional somatic syndromes; predictor; outcome.

Introduction

Medically unexplained symptoms (MUS) are defined as symptoms that cannot sufficiently be explained by a medical cause although the patient underwent a thorough physical examination [1]. MUS are commonly associated with serious levels of distress and an increased risk of developing a chronic manifestation [2,3]. Individuals with MUS often show excessive dysfunctional thoughts, emotions, or behaviors as a psychological response related to their somatic symptoms. Syndromes of MUS have been diagnosed as somatoform disorders (SD) in DSM-IV [4]. Functional somatic syndromes (FSS) are described as “several related symptoms that are characterized more by symptoms, suffering, and disability than by disease-specific, demonstrable abnormalities of structure or function” [5, p. 910] and overlap with SD regarding shared aetiological mechanisms, symptom burden and cognitive factors (e.g., symptom attention and catastrophising attribution processes) [6]. In addition to SD, this review covers the three most extensively studied FSS [7]: fibromyalgia syndrome (FMS; [8]), irritable bowel syndrome (IBS; [9]), and chronic fatigue syndrome (CFS; 10).

Syndromes of MUS [11,12] and FSS [13–15] are highly prevalent phenomena that significantly interfere with individuals' physical and psychosocial functioning [16]. Individuals affected by MUS increasingly utilize health care services and cause considerable direct costs to health care systems [17,18]. Moreover, MUS are associated with increased indirect health costs (e.g., disability pension) [18,19]. In a multidisciplinary treatment for individuals with MUS, cognitive behavior therapy (CBT) is a key component. CBT focuses on reevaluating symptom-related dysfunctional cognitions, integrating the biopsychosocial model in symptom management, and improving quality of life [20]. CBT can be enriched by different elements, depending on the individual needs of patients: stress management [20], relaxation techniques [20], biofeedback [20], mindfulness-based interventions [20,21], and graded exercise therapy (GET; 22,23). CBT is one of the treatments for MUS whose efficacy has been extensively studied, however, meta-analyses revealed only small to moderate effect sizes [24–26].

Approaches to improve outcomes of psychological interventions for individuals suffering from MUS are urgently needed. One approach to optimize the success of the therapy is to identify pretreatment patient variables that predict the outcome of a therapy [27,28]. This approach could help to better understand which individuals with MUS respond well to CBT [29]. This insight would enable us to personalize and optimize treatment content for each individual patient [30].

Research on clinical patient characteristics of therapy outcome has already revealed interesting findings for individuals with health problems other than MUS, such as depression [31–33] or social phobia [34]. Research of predictors of therapy outcome in the field of persistent physical symptoms is still rare and has mainly addressed psychological interventions for individuals with chronic pain. A systematic review showed that individuals with chronic pain who felt more disabled by their pain improved less during CBT [35]. At the same time this review revealed mixed results regarding the relationship between pretreatment potential incentives (e.g., disability pension) and the outcome of CBT in chronic pain patients [35]. To our knowledge, there exists only one systematic review that examined patient characteristics as predictors of CBT outcomes for individuals with MUS. However, that recently published review focused on cognitive-emotional characteristics only and showed that comorbid mood and anxiety disorders as well as tendencies of somatosensory amplification and catastrophizing are associated with less favorable treatment outcomes [36]. This systematic review and meta-analysis aims to investigate the relationship between clinical patient characteristics and outcomes of CBT for individuals with MUS. Additional moderator analyses investigate whether the relationship between predictor and outcome variable differ in certain subgroups of MUS or certain levels of methodological quality.

2. Methods

We preregistered this review under Prospero (CRD 42018098649) and followed the guidelines of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA [37]; see Appendix A).

2.1. Search and selection procedure

We conducted a systematic literature search of the following electronic databases in August 2020 based on a piloted search strategy (Appendix B): PubMed, PsycInfo, Web of Science, OpenGrey, ProQuest, MetaRegister of Controlled Trials, WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ISRCTN). In addition, we manually screened the reference lists of relevant reviews and the included studies. The following inclusion criteria were defined a priori:

- (a) The study focused on one of the following treatments (all formats were included, e.g., inpatient or outpatient setting): (i) CBT; (ii) behavior therapy (including biofeedback therapy, relaxation therapy, psychoeducation); (iii) third-wave CBT (including

mindfulness-based cognitive therapy (MCBT); (iv) graded physical activity embedded in CBT techniques (e.g., graded exercise therapy).

(b) Included individuals were 18 years old or older.

(c) Individuals met criteria of a somatoform disorder (somatization disorder, undifferentiated somatoform disorder, somatoform pain disorder), and/or one of the following FSS: CFS, FMS, and IBS.

(d) The study examined at least one clinical patient variable as predictor at baseline and symptom intensity as treatment outcome at posttreatment, at a follow-up and/or as change score between baseline and end of treatment.

(e) The article was available in English or German.

Two reviewers independently performed each step of the search and selection process. Discrepancies were solved by unanimous agreement or with the involvement of a third reviewer.

2.2. Data extraction

The extracted data included detailed information on: study design, treatment, characteristics of participants, assigned diagnoses, predictor/outcome variables, measurements, effect sizes, and study quality. Further information on extracted data is available from our PROSPERO protocol. Two members of the review team (LS, MK, JH, MW) independently extracted all relevant information from the eligible studies. Discrepancies were solved by unanimous agreement or with the involvement of a third reviewer.

The extracted clinical patient predictors were clustered into six domains: *symptom intensity*, *physical functioning*, *emotional and social functioning*, *potential incentives*, *symptom duration* and *insomnia*. *Symptoms intensity* as one of the most commonly used primary outcome in clinical trials with individuals suffering from MUS [25] was chosen as outcome domain for this review (assessed at posttreatment, at follow-up, and/or as a change score from baseline to posttreatment). Appendix C summarizes all measures applied in the original studies and the respective assigned domains.

We extracted from each eligible study the Pearson's correlation coefficient r for each combination of a predictor variable and an outcome. If the provided effect sizes could not be converted into r , we described the relationship between predictor variable and outcome as part of the systematic review. Study quality and risk of bias for each included original study were assessed with the Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool [38]. More details of the data extraction methods, assessment of risk of bias and study quality are summarized in Appendix D.

2.3. Meta-Analysis

A meta-analysis was conducted if at least two studies were available that examined an association between the same predictor and outcome domain measured at the same end point. We computed a meta-analysis using R Studios version 1.2.1335 [39], the Metafor package [40], and the Meta package [41]. We computed Pearson's r as weighted mean correlation coefficients with a 95% confidence interval applying a random effects model (REM; 42) with the restricted maximum likelihood method (REML; 43) as the variance estimator. According to Cohen [44], $r \geq 0.1$ indicates a small effect, $r \geq 0.3$ a moderate effect, and $r \geq 0.5$ a large effect. If necessary, signs of effect sizes were reversed. A positive correlation coefficient indicated that the predictor is related either to a high symptom intensity at the end of therapy (posttreatment) or at follow-up, or to more symptom improvement between the beginning and the end of therapy (change score). Heterogeneity was examined with the Q -statistics [45], by using the corresponding p -value to indicate significant heterogeneity ($p \leq .05$). To quantify heterogeneity, I^2 -statistics were applied, which indicated a low heterogeneity at 25%, a moderate heterogeneity at 50%, and a high heterogeneity at 75% [45].

2.4. Moderator analysis

Moderator analyses were performed, using a mixed-effect model [42], if the heterogeneity statistics of a meta-analysis indicated at least moderate heterogeneity ($I^2 \geq 50\%$), if at least three studies were included in the meta-analysis, and if at least two studies examined the same category of one moderator [42]. The categorical variables *type of MUS syndrome* (CFS, FMS, IBS, SD) and *study quality* (low, moderate, high study quality) served as moderators. A Q_M -omnibus test was applied to indicate whether a potential moderator significantly explained heterogeneity [42].

2.5. Publication bias

To minimize the risk of publication bias, we searched databases of unpublished literature. Funnel plots were used as graphic method to estimate a publication bias. We applied Egger's regression test [43] and the trim and fill method [46] to statistically examine the publication bias. Egger's regression tests and funnel plots were calculated for meta-analyses that included at least three studies.

3. Results

3.1. Characteristics of Included Studies

Our literature search revealed a total of 4,156 hits. Removing duplicates resulted in a total of 2,971 references. We screened the full texts of 260 articles and included 53 eligible studies to our systematic review, of which 32 studies provided data for meta-analyses. Figure 1 summarizes the steps of our study selection in a PRISMA flow diagram. Appendix E summarizes the characteristics and references of all included studies. Out of all eligible studies, 20 studies examined individuals with CFS, 10 with FMS, 12 with IBS, and 11 with SD (somatoform disorder, undifferentiated somatoform disorder or somatoform pain disorder). The sample size ranged between 27 and 834 participants. Out of all eligible studies, 29 investigated the effect of CBT, 21 of a mixed treatment of CBT and GET, two of mindfulness-based CBT, and one of biofeedback. Further details of participant and treatment characteristics are presented in Appendix F. The methodological quality of 22 studies was classified as high, 15 studies as moderate, and of 16 studies as low. Appendix G summarizes a full description of the methodological quality of the included studies.

[Figure 1]

3.2. Meta-Analyses of Predictor Variables of Treatment Outcome of CBT for MUS

Table 1 synthesizes the results of the meta-analyses and the indices of heterogeneity and publication bias. Additional results from studies that were included to the systematic review only are summarized in the last column of Table 1. Appendix H provides the results of the moderator analyses. Forest plots in Figures 2 and 3 depict effect sizes of the association between clinical patient variables and symptom intensity at posttreatment or change scores of symptom intensity.

[Table 1]

[Figure 2 & 3]

3.2.1. Symptom intensity

Across different types of MUS syndromes, increased pretreatment symptom intensity predicted a higher symptom intensity at *posttreatment* ($r=0.38$; 95%-CI: 0.23, 0.51; $k=11$; $k_{\text{moderate/high quality}}=9$; $I^2=91.82\%$). A moderator analysis ($I^2_{\text{syndrome}}=93.34\%$) showed a significant effect for individuals with CFS ($r=0.34$; 95%-CI: 0.13, 0.52), IBS ($r=0.47$; 95%-CI: 0.17, 0.69), and SD ($r=0.61$; 95%-CI: 0.14, 0.86), but not for individuals with FMS ($p=.739$). Another moderator analysis ($I^2_{\text{study quality}}=92.20\%$) demonstrated a significant effect in studies of

high and moderate methodological quality (moderate quality: $r=0.39$; 95%-CI: 0.17, 0.58; high quality: $r=0.43$; 95%-CI: 0.12, 0.67), but not in low quality studies ($p=.213$).

A further meta-analysis showed that individuals with more intense MUS reported a higher *symptom change* over the course of therapy, compared to individuals with less intense MUS at baseline ($r=0.38$; 95%-CI: 0.17, 0.55; $k=8$; $k_{\text{moderate/high quality}}=7$; $I^2=91.39\%$). Moderator analyses ($I^2_{\text{syndrome}}=92.97\%$; $I^2_{\text{study quality}}=93.25\%$) demonstrated that this effect was significant particularly for individuals with FMS ($r=0.55$; 95%-CI: 0.19, 0.78), and in high quality studies ($r=0.39$; 95%-CI: 0.15, 0.58), but not for individuals suffering from other types of MUS syndromes (CFS: $p=.398$; IBS: $p=.397$; SD: $p=.233$) or in low quality studies ($p=.370$). Our meta-analysis revealed that pretreatment symptom intensity and at a 6- or 15-months follow-up assessment were not related to each other ($p=.530$). Findings of studies that were included to the systematic review only were in accordance with our meta-analytic results.

3.2.2. Physical functioning

Across different MUS syndromes, individuals who functioned physically better before they started off therapy reported less severe symptoms at *posttreatment* ($r=-0.29$; 95%-CI: -0.37, -0.21; $k=8$; $k_{\text{moderate/high quality}}=6$; $I^2=67.43\%$). Moderator analyses showed that the effect could be confirmed for different MUS subtypes ($I^2_{\text{syndrome}}=75.36\%$): CFS ($r=0.27$; 95%-CI: -0.37, -0.17), IBS ($r=-0.37$; 95%-CI: -0.61, -0.07), and SD ($r=-0.38$; 95%-CI: -0.61, -0.09), as well as for each category of *study quality* ($I^2_{\text{study quality}}=71.89\%$): low ($r=-0.34$; 95%-CI: -0.52, -0.14), moderate ($r=-0.29$; 95%-CI: -0.43, -0.14), and high study quality ($r=-0.26$; 95%-CI: -0.41, -0.10).

The *change of symptom intensity* across the course of therapy was less in individuals who initially functioned physically better compared with individuals who initially functioned physically worse ($r=-0.12$; 95%-CI: -0.23, -0.0003; $k=3$; $k_{\text{moderate/high quality}}=3$; $I^2=48.84\%$). Individual's level of pretreatment physical functioning was not related to their symptom intensity at a 6- or 15-months follow-up ($p=.064$). Five additional studies were part of the systematic review but not of the meta-analysis. Their findings were in accordance with the meta-analytic results.

3.2.3. Emotional and social functioning

Across different MUS syndromes, persons who experienced a high level of emotional and social functioning when they started therapy showed less intense symptoms at *posttreatment* ($r=-0.37$; 95%-CI: -0.49, -0.23; $k=5$; $k_{\text{moderate/high quality}}=4$; $I^2=64.04\%$). Moderator

analyses showed that this effect is significant for individuals with CFS ($r=-0.25$; 95%-CI: -0.46, -0.01) and IBS ($r=-0.46$; 95%-CI: -0.59, -0.30) in particular, but not for individuals with SD ($p=.116$) ($I^2_{syndrome}=43.60\%$). The effect was significant across all levels of study quality ($I^2_{study\ quality}=86.58\%$): low ($r=-0.41$; 95%-CI: -0.59, -0.19), moderate ($r=-0.48$; 95%-CI: -0.62, -0.32), and high quality ($r=-0.24$; 95%-CI: -0.36, -0.12). No association was identified between the initial level of emotional and social functioning and *change of symptom intensity* across the course of therapy ($p=.068$).

3.2.4. Potential incentives

Reporting financial or social potential incentives (e.g., disability pension, attention from spouse) from having MUS was not significantly associated with symptom intensity at *posttreatment* ($p=.088$). However, symptom intensity *decreased less* across the course of therapy in individuals who experienced symptom-related potential incentives ($r=-0.15$; 95%-CI: -0.23, -0.06, $k=3$, $k_{moderate/high\ quality}=2$, $I^2=0.05\%$) compared to individuals who reported no potential incentives.

3.2.5. Symptom duration

Across different MUS syndromes, the duration of physical symptoms was significantly associated with *posttreatment* symptom intensity. That means, that individuals whose physical symptom had persisted over a long time reported more severe symptoms after therapy ended ($r=0.10$; 95%-CI: 0.01, 0.19; $k=3$; $k_{moderate/high\ quality}=3$; $I^2=0.00\%$). Studies that were only included to our systematic review reported inconsistent results: Three studies were in accordance with our meta-analytic results whereas two studies revealed zero effects.

3.2.6. Insomnia

The meta-analysis indicated that pretreatment insomnia was not associated with symptom intensity at *posttreatment* ($p=.250$). One study included only in the systematic review showed that symptom intensity improved more during therapy in individuals who reported lower initial sleep quality than in individuals with better initial sleep quality.

3.3. Publication bias

We conducted Egger's regression tests and applied the trim-and-fill method in seven meta-analyses that included a sufficient number of studies ($k>2$; see Table 1). None of the seven Egger's regression tests reached significance and indicated publication bias. The trim-

and-fill method showed that only a small number of effect sizes had to be generated to create a symmetric funnel plot ($L_0=1$ in the analysis of physical functioning predicting symptom intensity at posttreatment, $L_0=0$ in the remaining six analyses, see Table 1). The funnel plots that examined the relationship between the predictors and the most frequently investigated therapy outcome, *posttreatment symptom intensity* are depicted in Appendix I.

4. Discussion

The central aim of this systematic review and meta-analysis was to summarize findings on clinical patient characteristics predicting outcomes of CBT for individuals with MUS. First, we identified five clinical patient variables assessed at baseline that significantly predicted outcomes of CBT: *symptom intensity*, *physical functioning*, *emotional and social functioning*, *potential incentives*, and *symptom duration*. *Insomnia* was not associated with the treatment outcome. Furthermore, our moderator analyses showed that mostly the association between the *symptom intensity*, *physical functioning*, or *emotional and social functioning* and the CBT outcome did not differ between different MUS syndromes (CFS, FMS, IBS, SD) or different levels of methodological study quality (low, moderate, high quality).

Our results demonstrated that individuals who began therapy with more *intense somatic symptoms*, ended the therapy with higher symptom intensity (moderate effect sizes). Moreover, their symptom intensity decreased more over the course of therapy (moderate effect sizes). Individuals with a higher level of pretreatment *physical functioning* reported lower posttreatment symptom intensity (moderate effect size) and less improvement in symptom intensity across the course of therapy (small effect size). In summary, symptom severity seems to decrease more over the course in highly affected individuals, compared with initially less affected individuals. Nonetheless, highly affected individuals continue to be more affected at the end of therapy. This positive correlation between pretreatment and posttreatment symptom intensity has also been demonstrated in systematic reviews of treatment predictors in therapies for depression [33,47], obsessive-compulsive disorder [48], and chronic pain [49]. Hilbert et al. [50] examined treatment predictors across different types of mental health disorders ($N=2,147$), using machine-learning algorithms. Results showed that patients who had more intense symptoms or function less at the beginning of treatment, improve more in symptom intensity during therapy [50].

Our analyses demonstrated that individuals who *function, socially and emotionally*, on a higher level before they start off therapy, report less severe physical symptoms at posttreatment compared to individuals who initially function worse (moderate effect size). Although a

longitudinal analysis of 562 persons with chronic pain did not report the same outcome as our review, it revealed that individuals who functioned socially on a higher level at the beginning of an acceptance and commitment therapy reported a higher posttreatment level of social functioning, compared to individuals with a lower level of initial social functioning [51]. One explanation is that individuals who started therapy with higher levels of social and emotional functioning benefited more from therapy through higher social skills [51].

Individuals who experienced *more potential incentives* related to their symptoms (e.g., disability pension or social attention), improved less over the course of therapy (small effect size), compared with individuals who received fewer potential incentives. Hilbert et al. [50] showed that individuals who were unable to work because of various mental health problems reported poorer treatment outcomes compared to working individuals. Nevertheless, the study did not examine certain symptom-related potential incentives that may be associated with the inability to work (e.g., disability pension) and how they relate to treatment outcomes [50]. Previous studies showed differential effects of symptom-related potential incentives [52]. Whereas in individuals with chronic pain who applied for a disability pension, symptom severity, the level of social functioning, or psychological well-being did not change across the course of treatment, patients whose disability pension had already been approved reported an improvement of therapy outcomes that was similar to participants who were not retired [52]. The application for a disability pension was associated with a poorer short-term treatment outcome in patients with chronic pain or somatic symptom disorder [35,53], but was not related to long-term treatment outcome (1-year follow-up) [53].

Our results indicated that individuals who had been suffering from somatic symptoms for a *longer period of time* before starting CBT showed a higher symptom intensity at post-treatment (small effect size). Tunvirachaisakul et al. [33] gained similar results from their meta-analysis including studies of individuals with depression. A possible explanation could be that longer symptom duration is often associated with a more chronic, severe course of illness and therefore also with a poorer treatment response. A recent meta-analysis on predictors of treatment outcome for depression found that duration of depressive and anxiety symptoms are related to poorer prognosis independent of symptom severity [47].

We applied graphical and statistical approaches to examine the risk of publication bias. Both approaches indicated a low risk of bias. The methodological quality was moderate or high in 70% ($k=37$) of the included studies. Our results suggest that study quality increases with a more recent publication date. The highest publication bias was observed in the domain

study dropout, as the proportion, characteristics, and reasons of quitting the study early were not satisfactorily reported.

4.1. Limitations

This systematic review including meta-analysis contributes to findings on the variety of predictors of CBT outcomes for individuals with different syndromes of MUS. Our literature search identified 53 eligible studies, of which 70% were classified to be of moderate or even of high quality. In the following we discuss the methodological limitations of this systematic review. First, our literature search was restricted to manuscripts written in English or German, therefore we may have missed potentially eligible studies published in other languages. Second, despite an extensive systematic literature search of established electronic databases, we ended up with only a small number of studies per combination of predictor and outcome domain. Therefore, we performed meta-analyses with $k \geq 2$ studies but not with $k \geq 3$ studies, as specified in our preregistration protocol. We are aware of the risk of limited reliability and power of the results with small numbers of studies. Nonetheless, we preferred a statistical analysis rather than a narrative description because latter would imply the risk of an ad hoc, biased summary of results [42]. Third, the small number of included studies also limited the power of moderator analyses and did not allow to perform multiple regression analyses. Fourth, predictors of therapy outcomes were mostly addressed in secondary analyses of studies that were primarily conceptualized as intervention trials. Consequently, most trials gained optimal sample sizes from power analyses that were conducted to plan the evaluation of an intervention but not to investigate predictors of outcomes. Fifth, our results do not allow causal conclusions between predictor and outcome variables as we analyzed only bivariate associations. Moreover, we expect multicollinearity between our predictors, since we cannot control for their systematically shared variance. Sixth, bivariate correlations cannot be controlled for the level of symptom severity at the beginning of treatment. Therefore, we need to consider the problem of regression toward the mean. Accordingly, if an individual reports a more extreme symptom intensity at baseline, it is statistically more likely that the symptom intensity at the end of therapy will be closer to the mean [54]. Therefore, in psychological treatments, initial symptom severity is one of the most common and strongest predictors of treatment outcome [50]. Finally, due to the small number of studies, we only considered symptom intensity as treatment outcome, although other outcome variables (e.g., symptom interference) are also essential for CBT for individuals with MUS [55].

4.2. Conclusion

Overall, our systematic review and meta-analysis indicate that for individuals with MUS, clinical patient characteristics, such as *symptom intensity*, *physical functioning*, *emotional and social functioning*, *potential incentives*, and *symptom duration*, are associated with the therapeutic outcomes of CBT. Our results are based on an extensive systematic literature search including 70% of moderate- and high-quality studies. We were able to demonstrate that individuals with varying pretreatment characteristics benefit differently from treatment. We hope that our findings will inspire future research on tailoring treatments for individuals with MUS to their individual characteristics and needs.

Machine-learning approaches to predict therapeutic outcome gain increasingly popularity in psychotherapy research [56]. In this context, cross-disorder clinical variables such as general pretreatment symptom severity or physical functioning seem to play a more important role than disorder-specific characteristics [48,50]. For example, based on two machine-learning approaches, Senger et al. [57] identified five non-specific treatment predictors (e.g., symptom intensity or symptom disability) for individuals with MUS that can be used to recommend the optimal treatment option. Another example is the Trier Treatment Navigator, which is an innovative personalized computer-based feedback system that uses machine-learning to predict individualized treatment outcome and drop-out risk [58]. An essential element of this approach is the development of a profile for each outpatient at the beginning of CBT, which predicts the individual treatment outcome. Patients and therapists are then offered treatment strategies tailored to these individual profiles. Initial findings by Lutz et al. [58] revealed that a substantial proportion of treated participants (almost 75%) whose therapy was enriched by the feedback system improved more in symptomatic distress than individuals who received a regular, non-optimized therapy. The findings of our systematic review provide important information for developing such computer-based feedback systems to personalize psychological interventions according to the individual needs of persons with MUS and serious symptom distress.

Acknowledgments

We would like to thank our research assistants, Joana Meimbresse, Julian Thukral and Kristin Hoffmeister who helped us to screen the search literature and to extract data. We would also like to thank the authors of the included primary studies Nuno Ferreira, Jeffrey Lackner, Gregory Gudleski and Carolina Sandler, who provided us with additional data and information for their paper.

Role of Funding Sources

This research was partly supported by a grant (KL3132/2-4) awarded to Dr. Maria Kleinstäuber and by a grant of the Research Training Group (project number 290878970-GRK 2271, Project 8) awarded to Philipps-University, both funded by the German Research Foundation. The funding sources had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of the data, writing the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Declaration of Interest statement

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- [1] Sharpe M, Mayou R, Bass C. Concepts, theories and terminology. In: Mayou R, Bass C, Sharpe M, editors. *Treatment of functional somatic symptoms*. Oxford: Oxford University Press; 1995, p. 3–16.
- [2] van der Leeuw G, Gerrits MJ, Terluin B, Numans ME, van der Feltz-Cornelis CM, van der Horst HE et al. The association between somatization and disability in primary care patients. *Journal of Psychosomatic Research* 2015;79(2):117–22. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.03.001>.
- [3] Herzog A, Shedden-Mora MC, Jordan P, Löwe B. Duration of untreated illness in patients with somatoform disorders. *J. Psychosomat. Res.* 2018;107:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.01.011>.
- [4] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
- [5] Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann. Intern. Med.* 1999;130(11):910–21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>.
- [6] Guo D, Kleinstäuber M, Johnson MH, Sundram F. Evaluating commonalities across medically unexplained symptoms. *International journal of environmental research and public health* 2019;16(5):818. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050818>.
- [7] Henningsen P, Zipfel S, Sattel H, Creed F. Management of Functional Somatic Syndromes and Bodily Distress. *Psychother Psychosom* 2018;87(1):12–31. <https://doi.org/10.1159/000484413>.
- [8] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum-Arthritis Care Res.* 1990;33(2):160–72. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- [9] Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- [10] Fukuda K, Straus SE, Hickie IB, Sharpe M, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *International*

- Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1994;121(12):953–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>.
- [11] Wittchen H-U, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(9):655–79. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2011.07.018>.
- [12] Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(16):279–87. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0279>.
- [13] Queiroz LP. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(8):1–6. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>.
- [14] Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S. The prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clinical epidemiology* 2013;5:105.
- [15] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(7):712–21.
- [16] Janssens KAM, Zijlema WL, Joustra ML, Rosmalen J. Mood and Anxiety Disorders in Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Irritable Bowel Syndrome: Results From the LifeLines Cohort Study. *Psychosom Med* 2015;77(4):449–57. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000161>.
- [17] Konnopka A, Schaefert R, Heinrich S, Kaufmann C, Luppä M, Herzog W et al. Economics of medically unexplained symptoms: a systematic review of the literature. *Psychother. Psychosom.* 2012;81(5):265–75.
- [18] Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):903–10. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.903>.
- [19] Rask MT, Rosendal M, Fenger-Grøn M, Bro F, Ørnbøl E, Fink P. Sick leave and work disability in primary care patients with recent-onset multiple medically unexplained symptoms and persistent somatoform disorders: a 10-year follow-up of the FIP study. *General Hospital Psychiatry* 2015;37(1):53–9. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2014.10.007>.
- [20] Agarwal V, Nischal A, Praharaj SK, Menon V, Kar SK. Clinical Practice Guideline: Psychotherapies for Somatoform Disorders. *Indian J Psychiatry* 2020;62(Suppl 2):S263-S271. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_775_19.
- [21] Lakhan SE, Schofield KL. Mindfulness-Based Therapies in the Treatment of Somatization Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013;8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071834>.
- [22] Castell BD, Kazantzis N, Moss-Morris RE. Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome: A MetaAnalysis 2011.
- [23] Marques MM, Gucht V de, Gouveia MJ, Leal I, Maes S. Differential effects of behavioral interventions with a graded physical activity component in patients suffering from Chronic Fatigue (Syndrome): An updated systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2015;40:123–37. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.009>.
- [24] Kleinstäuber M, Witthöft M, Hiller W. Efficacy of short-term psychotherapy for multiple medically unexplained physical symptoms: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2011;31(1):146–60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.001>.
- [25] van Dessel N, Den Boeft M, van der Wouden JC, Kleinstäuber M, Leone SS, Terluin B et al. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically

- unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(11):CD011142. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011142.pub2>.
- [26] Liu J, Gill NS, Teodorczuk A, Li Z, Sun J. The efficacy of cognitive behavioural therapy in somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 2019;245:98–112. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.114>.
- [27] Cuijpers P, Christensen H. Are personalised treatments of adult depression finally within reach? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26(1):40–2. <https://doi.org/10.1017/S204579601600007X>.
- [28] Steketee G, Chambless DL. Methodological issues in prediction of treatment outcome. *Clin Psychol Rev* 1992;12(4):387–400.
- [29] van der Feltz-Corneli CM, Elfeddali I, Werneke U, Malt UF, van den Bergh O, Schaeffert R et al. A European Research Agenda for Somatic Symptom Disorders, Bodily Distress Disorders, and Functional Disorders: Results of an Estimate-Talk-Estimate Delphi Expert Study. *Front. Psychiatry* 2018;9:151. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00151>.
- [30] Kazdin AE. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2007;3:1–27.
- [31] Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD, Dekker JJM. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2010;78(5):668–80. <https://doi.org/10.1037/a0020570>.
- [32] Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, van Straten A, Huibers MJH, David D et al. Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72(11):1102–9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1516>.
- [33] Tunvirachaisakul C, Gould RL, Coulson MC, Ward EV, Reynolds G, Gathercole RL et al. Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2018;227:164–82. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.008>.
- [34] Eskildsen A, Hougaard E, Rosenberg NK. Pre-treatment patient variables as predictors of drop-out and treatment outcome in cognitive behavioural therapy for social phobia: A systematic review. *Nord J Psychiatry* 2010;64(2):94–105. <https://doi.org/10.3109/08039480903426929>.
- [35] McCracken LM, Turk DC. Behavioral and cognitive-behavioral treatment for chronic pain: outcome, predictors of outcome, and treatment process. *Spine* 2002;27(22):2564–73.
- [36] Sarter L, Heider J, Kirchner L, Schenkel S, Witthöft M, Rief W et al. Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: A meta-analysis. *J. Psychosomat. Res.* 2021:110486. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110486>.
- [37] Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
- [38] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158(4):280–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>.

- [39] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2019.
- [40] Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of statistical software* 2010;36(3):1–48.
- [41] Schwarzer G, Schwarzer MG. Package ‘meta’. The R Foundation for Statistical Computing 2012;9.
- [42] Borenstein M. *Introduction to meta-analysis*. Chichester U.K.: John Wiley & Sons; 2009.
- [43] Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 2005;30(3):261–93.
- [44] Cohen J. A power primer. *Psychol. Bull.* 1992;112(1):155.
- [45] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002;21(11):1539–58.
- [46] Duval S, Tweedie R. Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot–Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics* 2000;56(2):455–63. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x>.
- [47] Buckman JEJ, Saunders R, Cohen ZD, Barnett P, Clarke K, Ambler G et al. Indicators of Prognosis Independent of Treatment for Adults with Depression in Primary Care, Going Beyond Baseline Symptom-Severity: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis; 2020.
- [48] Hilbert K, Jacobi T, Kunas SL, Elsner B, Reuter B, Lueken U et al. Identifying CBT non-response among OCD outpatients: A machine-learning approach. *Psychotherapy Research* 2021;31(1):52–62. <https://doi.org/10.1080/10503307.2020.1839140>.
- [49] Gilpin HR, Keyes A, Stahl DR, Greig R, McCracken LM. Predictors of Treatment Outcome in Contextual Cognitive and Behavioral Therapies for Chronic Pain: A Systematic Review. *J. Pain* 2017;18(10):1153–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.04.003>.
- [50] Hilbert K, Kunas SL, Lueken U, Kathmann N, Fydrich T, Fehm L. Predicting cognitive behavioral therapy outcome in the outpatient sector based on clinical routine data: A machine learning approach. *Behav. Res. Ther.* 2020;124:103530. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103530>.
- [51] Gilpin HR, Stahl DR, McCracken LM. A theoretically guided approach to identifying predictors of treatment outcome in Contextual Cognitive Behavioural Therapy for chronic pain. *Eur J Pain* 2019;23(2):354–66. <https://doi.org/10.1002/ejp.1310>.
- [52] Becker N, Højsted J, Sjøgren P, Eriksen J. Sociodemographic predictors of treatment outcome in chronic non-malignant pain patients. Do patients receiving or applying for Disability Pension benefit from multidisciplinary pain treatment? *Pain* 1998;77(3):279–87. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00105-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00105-5).
- [53] Bleichhardt G, Timmer B, Rief W. Prädiktoren für den direkten und längerfristigen Therapieerfolg bei Patienten mit somatoformen Störungen nach verhaltenstherapeutischer Behandlung: [Predictors for short-term and long-term therapeutic outcome in patients with somatoform disorders after cognitive behavioral therapy]. *Z. Klin. Psychol. Psychiatr. Psychother.* 2005;53(1):40–58.
- [54] Prager RA, Garfield SL. Client initial disturbance and outcome in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1972;38(1):112–7. <https://doi.org/10.1037/h0032405>.
- [55] Rief W, Burton C, Frosthalm L, Henningsen P, Kleinstäuber M, Kop WJ et al. Core outcome domains for clinical trials on somatic symptom disorder, bodily distress

- disorder, and functional somatic syndromes: european network on somatic symptom disorders recommendations. *Psychosom. Med.* 2017;79(9):1008–15.
- [56] Aafjes-van Doorn K, Kamsteeg C, Bate J, Aafjes M. A scoping review of machine learning in psychotherapy research. *Psychotherapy Research* 2021;31(1):92–116. <https://doi.org/10.1080/10503307.2020.1808729>.
- [57] Senger K, Schröder A, Kleinstäuber M, Rubel JA, Rief W, Heider J. Predicting optimal treatment outcomes using the Personalized Advantage Index for patients with persistent somatic symptoms. *Psychotherapy Research* 2021:1–14. <https://doi.org/10.1080/10503307.2021.1916120>.
- [58] Lutz W, Rubel JA, Schwartz B, Schilling V, Deisenhofer A-K. Towards integrating personalized feedback research into clinical practice: Development of the Trier Treatment Navigator (TTN). *Behav. Res. Ther.* 2019;120:103438. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103438>.

Table 1

Results of the meta-analyses, heterogeneity tests and tests of publication bias

Clinical Patient Predictor	Outcome: symptom intensity	k	N	Mean r	95%-CI	p	Q	p	I ² (%)	z	Heterogeneity		Publication bias		Additional results of systematic review ^{a, b}	
											Eggers regression	trim & fill	p	L ₀		
Symptom intensity	follow-up	2	239	0.13	0.0001, 0.25	.053	0.34	.559	0.00	--	---	---	---	---	---	
	post change	11	2092	0.38	0.23, 0.51	<.001	94.17	<.001	91.82	0.27	.790	0	0	---	---	+, + ^(1;2) -, - ⁽³⁾ , 0 ⁽⁴⁾
Physical functioning	follow-up	2	239	-0.16	-0.32, 0.01	.064	1.58	.208	36.86	--	---	---	---	---	---	
	post change	8	1908	-0.29	-0.37, -0.21	<.001	19.45	<.001	67.43	-0.57	.572	1	1	---	---	+, + ^(5;6) -, -, - ^(7;8;9) +, + ⁽¹⁰⁾
Emotional and social functioning	post change	5	554	-0.37	-0.49, -0.23	<.001	10.76	.029	64.04	-1.81	.071	0	0	---	---	
	post change	2	384	-0.09	-0.19, 0.01	.068	0.09	.758	0.00	--	---	---	---	---	---	
Potential incentives	post change	2	364	0.22	-0.03, 0.45	.088	6.14	.013	83.70	--	---	---	---	---	---	
	post change	3	497	-0.15	-0.23, -0.06	.001	1.91	.385	0.05	-1.38	.168	0	0	---	---	+, + ⁽⁶⁾ , 0 ⁽¹⁾ -, -, - ^(7;11;12) , 0, 0 ^(9;13) +, + ⁽¹²⁾
Symptom duration	post change	3	481	0.10	0.01, 0.19	.033	0.33	.848	0.00	-0.42	.677	0	0	---	---	
Insomnia	post change	2	321	0.15	-0.11, 0.39	.250	3.25	.071	69.27	--	---	---	---	---	---	

Note. N=sample size, k=number of studies, L₀=number of generated effect sizes required to generate a symmetrical funnel plot,

post=symptom intensity was assessed at end of treatment, follow-up=symptom intensity was assessed at a follow-up after the end of treatment, change=change of symptom intensity was assessed between baseline and end of treatment.

^a +=positive association with outcome, -=negative association with outcome, 0=no association with outcome.

^b A positive correlation coefficient indicated that a predictor at baseline was associated with a higher symptom intensity at the end of therapy or follow-up or with a higher improvement of symptom intensity from baseline to the end of therapy (change scores).

¹Butler et al. (1991), ²Vos-Vromans et al. (2016), ³Cella et al. (2011), ⁴Poppe et al. (2013), ⁵Chalder et al. (2003), ⁶Flo et al. (2014), ⁷King et al. (2002), ⁸Prins et al. (2002), ⁹Thieme et al. (2007), ¹⁰Labus et al. (2007), ¹¹Wearden et al. (2012), ¹²Sandler et al. (2016), ¹³Hesser et al. (2017)

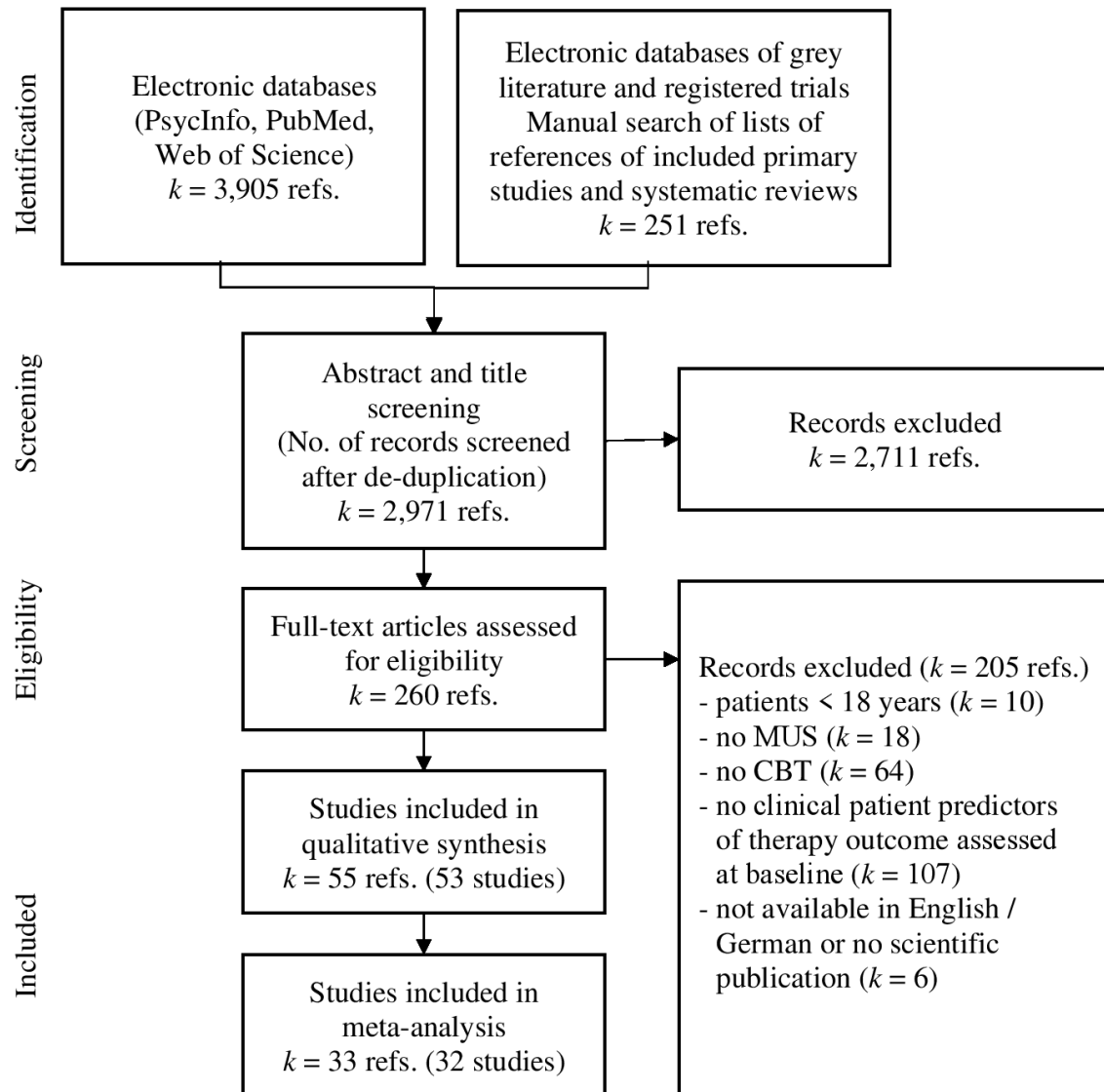


Figure 1. PRISMA flow diagram.

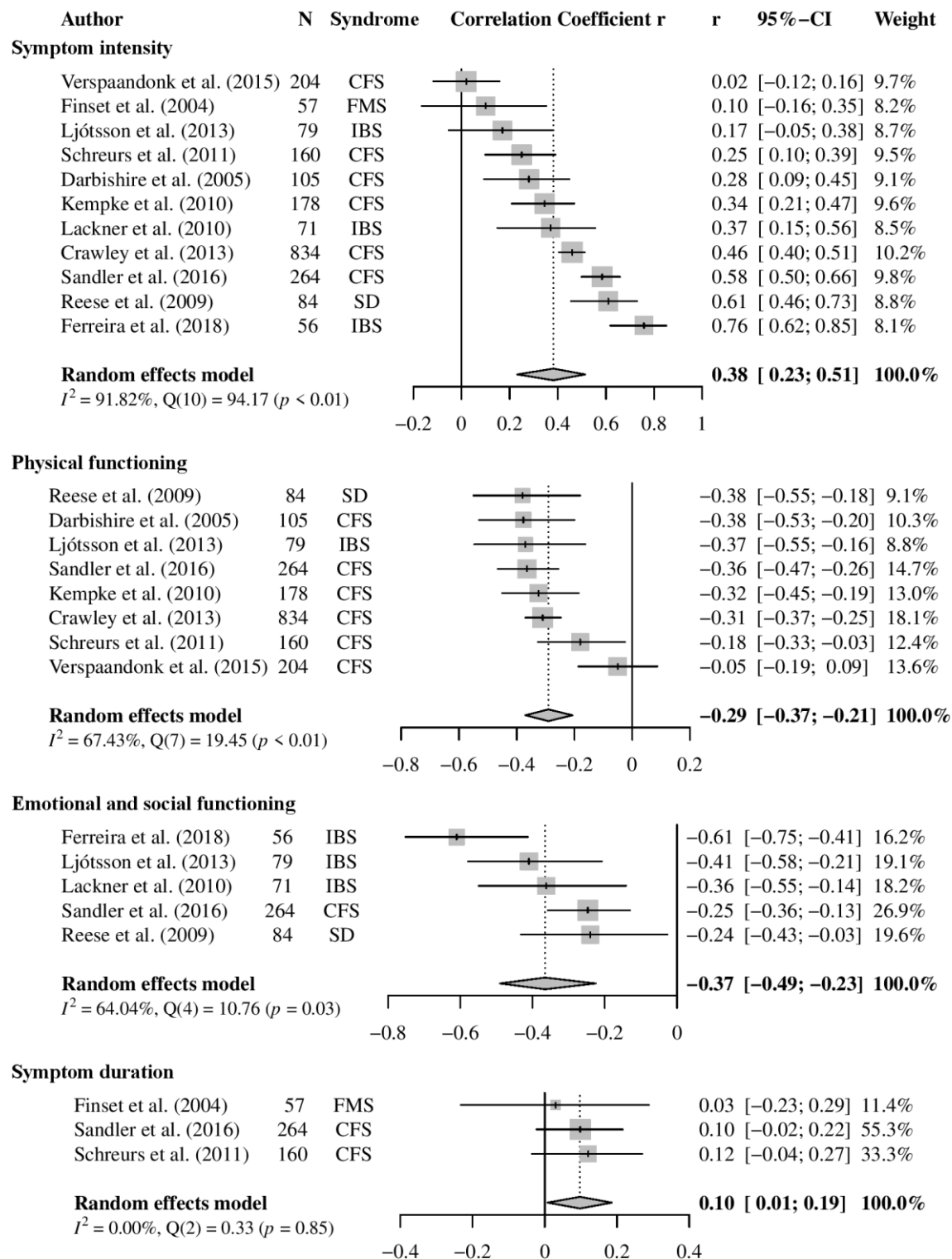


Figure 2. Forest plots depicting the results of meta-analyses of the association between clinical patient characteristic at baseline and *symptom intensity* at the end of therapy. Effect sizes and their weights are based on a random-effects model. A positive correlation coefficient indicates that a predictor is associated with a higher symptom intensity at the end of therapy (or a less favorable therapy outcome).

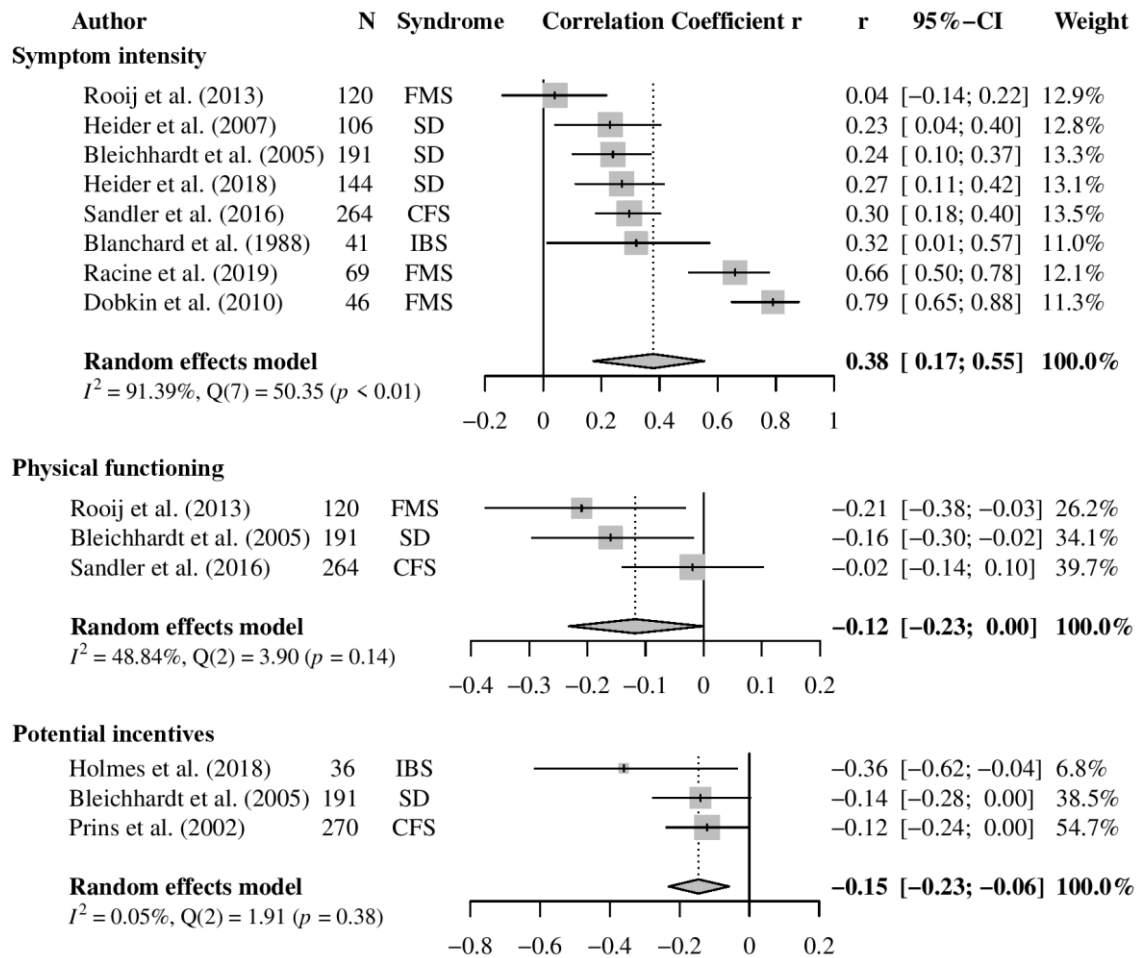


Figure 3. Forest plots depicting the results of meta-analyses of the association between clinical patient characteristic at baseline and the *change of symptom intensity* over the course of therapy. Effect sizes and their weights are based on a random-effects model. A positive correlation coefficient indicates that a predictor is associated with a higher improvement of symptom intensity from baseline to the end of therapy (or a more favorable therapy outcome).

7.3 Appendix C: Studie 3

Sarter, L., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (*submitted*). The Effect of Patient-centered Communication on Individuals' Placebo Response and Symptom Report: An Experimental Study. Manuscript submitted for publication in *Journal of Health Communication*.

The Effect of Patient-centered Communication on Individuals' Placebo Response and Symptom Report: An Experimental Study

Lena Sarter^a, Winfried Rief^a, Maria Kleinstäuber^{b*}

^a Department of Clinical Psychology and Psychotherapy

Philipps-University Marburg

Marburg, Germany

^b Department of Psychology

Emma Eccles Jones College of Education and Human Services

Utah State University

Logan, USA

* Corresponding Author

Department of Psychology

Emma Eccles Jones College of Education and Human Services

2810 Old Main Hill, Logan, UT-84322, USA.

Phone: +1 801 435 797 1236

Email: maria.kleinstaeuber@usu.edu

Abstract

The style of communication doctors implement with their patients could be an important factor that explains the variability of placebo effects. This experimental study aimed to investigate the influence of different doctors' communication styles on the placebo effect, symptom report, and whether individuals' negative affectivity (NA) moderates this effect.

Healthy women ($N=125$) were randomized to receive either a *patient-centered* consultation ($N=44$), a *doctor-centered* consultation ($N=41$), or *no consultation* ($N=40$) before they were asked to take a relaxation-enhancing placebo for one week. Participants were interviewed about their level of relaxation and perceived symptoms directly after the consultation and again at a one-week follow-up.

Results were analyzed with mixed ANOVA. Groups did not differ in their level of relaxation after the consultation and at the one-week follow-up ($p=.294$). After the patient-centered consultation, participants reported significantly more symptoms at the follow-up compared to the other groups ($p=.023$). Individuals with high NA after a patient-centered consultation ($p=.041$) and individuals with low NA individuals after the doctor-centered consultation ($p=.040$) were less relaxed than individuals, who received no consultation.

The results indicated no clear superiority of a doctor's communication style. Factors such as negative affectivity appear to explain variance in individuals' responses to doctors' communication styles.

Keywords: Health Communication; Patient-centered Care; Doctor-Patient-Communication, Placebo, Symptom Report

1. Introduction

The placebo effect describes the overall response to a drug-free substance (placebo; Finniss et al., 2010) or another type of sham treatment, e.g., sham surgery (Sochacki et al., 2020). The placebo effect has been demonstrated in multiple health conditions (Schedlowski et al., 2015). For example, 42.2% of the efficacy of pharmacotherapy in irritable bowel syndrome (Patel et al., 2005), 68% in depression (Rief et al., 2009), and 63.56% in insomnia was attributed to the placebo effect (Winkler & Rief, 2015). The size of placebo effects varies substantially (Wampold et al., 2005). Patel et al. (2005) showed placebo effects in irritable bowel syndrome ranging between 16% to 71%. Previous research has considered doctor-patient communication as a potential factor to explain variance of placebo effects (Evers et al., 2018; Schedlowski et al., 2015).

The impact of doctor-patient communication on individuals' placebo response has been demonstrated even by experimental studies. Kaptchuk et al. (2008) observed that when doctors interacted empathetically with patients suffering from irritable bowel syndrome, patients' symptom severity and quality of life after a placebo acupuncture improved more compared to patients who received a neutral consultation or no consultation at all (Kaptchuk et al., 2008). In another study, healthy participants who received a consultation characterized by an empathic communication style had a higher pain tolerance in the cold pressor task than participants who received a neutral consultation (Czerniak et al., 2016).

A recent study demonstrated that empathy, as well as doctor's professional competence, influences the placebo effect (Howe et al., 2017). A skin rash was induced in healthy participants using a histamine skin prick test in order to subsequently treat them with a placebo ointment. The doctor's communication style varied in terms of warmth and competence. The authors confirmed that a warm and professional communication style increased the placebo effects (Howe et al., 2017). Another study examined the influence of positive affect- compared to negative affect-oriented doctor communication and the induction of certain outcome expectations in participants with menstrual pain (van Osch et al., 2017). The highest positive treatment effect was found when the doctor communicated in a positive affect-oriented way and induced positive expectations (van Osch et al., 2017).

For clinical practice, a *patient-centered communication style* is recommended by the World Health Organization (World Health Organization, 2015). A patient-centered communication style is characterized by asking open-ended questions, actively involving patients in conversations, integrating biopsychosocial aspects of the patient's symptoms, reducing medical jargon, and considering the patient's concerns (Epstein et al., 2010; Mead & Bower, 2000). On

the contrary, a *doctor-centered communication style* is characterized by the doctor taking a more dominant role in conversations, asking closed-ended questions, focusing on biomedical information, using medical jargon, and paying little attention to the patient's concerns (Bientzle et al., 2017; Graugaard & Finset, 2000). Previous studies have shown the patient-centered communication style has a promising impact on a variety of health outcomes: e.g., lowered symptom intensity, a higher level of functioning, an improved adherence to medical treatments, and less health care utilization (Doyle et al., 2013; Oates et al., 2000). To our knowledge, no study has investigated the influence of the patient-centered in contrast to a doctor-centred communication style on individuals' placebo response yet.

The first aim of this study was to investigate the effect of a patient-centered communication style on participants' placebo response, operationalized as level of relaxation and general report of symptoms. We hypothesized that a patient-centered communication, similar to a communication style characterized by warmth, empathy, and professional competence as applied in previous research, increases participants' placebo response compared to individuals who do not receive a consultation with a doctor at all. We assumed that this positive effect of the patient-centered communication style would appear immediately after a medical consultation and one week later. The second aim was to compare the effect of a doctor's patient-centered communication style with the effect of a doctor-centered communication style on the participants' placebo response. We assumed that immediately after the medical consultation and one week later, participants who receive a patient-centered consultation show a more intense placebo response compared to participants who received a doctor-centered consultation.

Previous studies have shown that the influence of doctor-patient communication and outcome variables varies dependent on individuals' affectivity. Interestingly, Graugaard and Finset (2000) found that participants with high trait anxiety were able to significantly reduce their anxiety and tension after attending a doctor-centered consultation, but not after a patient-centered consultation (Graugaard & Finset, 2000). To the best of our knowledge, no study has investigated the moderating effect of negative affectivity on the relationship between doctor-patient communication, and the placebo effect. Therefore, our third research question is to explore whether negative affectivity moderates the relationship between doctor's communication style and participants' placebo response.

2. Methods

2.1. Study Design and Participants

This study was a parallel, three-arm, randomized trial with repeated measures and a blinded experimenter. Participants were recruited at Philipps-University as well as public places in Marburg (Germany) from May to July 2019 via electronic mailing lists and flyers. Only female participants were included in the study because the gender concordance/disconcordance between the doctor and patient may influence the doctor-patient communication (Sandhu et al., 2009). In addition, participants had to be between the ages of 18 - 35 years old, to control for age-related effects on individuals' responses to certain communication styles (Bornstein et al., 2013). Participants who: a) had taken psychotropic drugs within the last two years, b) were diagnosed with a chronic disease (e.g., diabetes), c) were pregnant or breastfeeding, d) were in a psychological treatment during the past two years, and e) were diagnosed with a mental disorder within the past two years had to be excluded from this study. Individuals who worked or studied in the field of psychology, medicine, or pharmacy were also not eligible for this study because they were more likely to figure out the true purpose of this trial.

A power analysis (G*Power 3.0.8; (Faul et al., 2007), using a variance analysis with three measurement points, an α -level of .05, β =.85, and a correlation between measurements estimated with r =.50, indicated that 102 participants were needed to detect small effect size differences (f =0.15) between three groups. To account for potential dropouts, the planned sample size was 125. The study was approved by the ethics committee of the Faculty of Psychology (2019-20k). The study was pre-registered at clinicaltrials.gov (NCT03949816).

2.2. Study Procedure

Individuals who were interested in participating were invited by the experimenter to a telephone interview to check for eligibility criteria. Applying a symptom checklist, individuals were asked whether they experienced physical and psychological symptoms within the last seven days. Eligible women were told that the aim of this study was to investigate the efficacy of a relaxation-enhancing natural product (cover story). If individuals agreed to take the natural product daily for one week, they were invited to a lab appointment.

After the telephone interview, eligible individuals were randomized to one of the three intervention groups, a doctor's consultation characterized by a) patient-centered communication style (PC-group) or b) doctor-centered communication style (DC-group), or c) no consultation at all (control group). Randomization was performed by an independent research assistant, using a random number generator.

The first lab visit started by asking the participants to fill in questionnaires (=baseline). In the two experimental groups (PC- and DC-group), the experimenter informed the participants that the doctor would now be called in to provide more detailed information about the natural product in the consultation and would answer any questions the participants might have. To ensure blinding towards the type of doctoral communication style, the experimenter left the lab room during the consultation. The doctor learned about the result of the randomization directly before she went into the consultation. A standardized protocol was followed by the doctor during the consultation to ensure the implementation of the same features of one of the communication styles, as well as providing each participant with the same information. After the consultation was completed, the doctor left and the experimenter returned to lab room. To test how adherent the doctor was in implementing each communication style, the participants in the PC-group and DC-group were asked about doctor's empathy, personalization, and their satisfaction with the consultation. Individuals in the control group did not receive a consultation at all, but instead was given an information sheet including all information about the natural product. After the consultation or reading the information sheet, all participants took the first placebo pill and were instructed by the experimenter to concentrate on their body over five minutes to give the medication time taking a relaxation-enhancing effect. Afterwards, the participants were asked how relaxed they felt and whether they noticed any physical symptoms (=post-consultation). Participants were instructed to take one dose of the substance per day over the next seven days.

At the second lab visit, the participants were asked again about their relaxation level and potential symptoms (=1-week follow-up). Finally, the participants were asked about potential interferences or special events that may have happened over the past week that might have influenced their level of relaxation (e.g., having a cold). Participants were debriefed about the real purpose of the study four weeks after the data collection was completed. Figure 1 summarizes the study procedure in a flowchart.

[Figure 1]

2.3. Doctor-patient communication styles

We trained a female Master's student in psychology to play the role of the doctor. The *patient-centered communication style* was characterized by asking open-ended questions, validating the participant's emotions and concerns, making eye contact, using simple language without technical terms, using personalized explanations by addressing the participant's specific situation and integrating psychosocial aspects. The *doctor-centered communication style* was

characterized by asking closed and suggestive questions, avoiding eye contact, using technical terms without explaining them, giving general explanations without addressing the participant's specific situation, and focusing exclusively on medical aspects. When participants expressed emotions or concerns, the doctor-centered communication style allowed repeating the medical facts only. The student acting as doctor followed a detailed protocol describing features of each communication style. The key elements of both communication style are summarized in Table 1 of the Supplementary Material.

The control group did not receive a consultation at all. All information about the natural product was given in written form. Participants' questions about the medication were not answered by the experimenter to prevent the experimenter applying a patient-centered or doctor-centered communication style.

2.4. Placebo Medication

We offered a water-soluble powder as natural product (placebo). All participants were informed that the medication had a relaxation-enhancing effect, that it absorbs quickly, and would take effect immediately after the intake. As part of the cover story, the participants were told that the ingredients of the natural product were lavender, hops, and cinnamon. At the end of the lab session, participants were instructed to take the natural product on a daily basis for one week at the same time each day, regardless of mealtimes. The participants received the information about the medication either during the doctor's consultation (PC-group, DC-group) or in the information sheet (control group).

2.5. Measures

All questionnaires were completed online using the Unipark™ software by Questback GmbH (Oslo, Norway).

2.5.1. Outcome

The placebo effect was operationalized with the *level of relaxation*, as participants were told in the cover story that the natural product enhances relaxation. The *level of relaxation* was assessed with a visual analogue scale (VAS; "How tense do you feel at this moment?", 0=little tense, 100=fully tense) at baseline, at post-consultation and at 1-week follow-up. The values of the VAS were inverted so a high value indicated a high level of relaxation.

To assess participants' symptom report, the 39-item General Assessment of Side Effects Scale (GASE, Rief et al., 2011) was applied immediately after the consultation and the intake of the first placebo pill and one week later at the follow-up. Participants rated three-point Likert scale on how intensely they perceived these symptoms at this moment (0=no symptoms at all to 3=very severe symptoms).

2.5.2. Control variables

To assess individuals' level of *trait negative affectivity*, our participants completed the Negative Affect subscale of Positive and Negative Affect Scales (PANAS, Thompson, 2007). Participants were asked at baseline to rate ten negative emotions on a five-point Likert scale to assess how frequently they occur in their daily lives (1=very rarely to 5=very often). Internal consistency (Cronbach's $\alpha=.840$) can be considered in our sample. A high value implied a high level of negative affectivity.

To examine *general attitudes toward medications*, participants answered the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ, Horne et al., 1999) at baseline. We used the 17-item BMQ-General scale, which includes four subscales: beliefs about overuse, harms and benefits of medications, and beliefs about physical sensitivity to medications. Items were answered on a five-point Likert scale (1=strongly disagree to 5=strongly agree). Cronbach's α indicated an acceptable internal consistency (Cronbach's $\alpha=.789$) in our sample. A high score on the BMQ-General scale indicated a negative attitude toward medications.

In order to control for the general *tendency of the participants to report symptoms*, the symptom checklist of the GASE was also collected during the telephone interview (Rief et al., 2011). Here, the participants were asked which symptoms they had noticed over the last seven days and how intense they were.

2.5.3. Manipulation Check

To control protocol adherence for each communication style, participants in the PC-group or the DC-group were asked after the consultation to rate how empathic they perceived the doctor, how sensitive the doctor was to their individual questions and needs, and how satisfied they were with the consultation in general. The *Consultation and Relational Empathy (CARE) Measure* (Mercer et al., 2004) was used to rate how empathetic participants perceived the doctor during the consultation with eight items on a five-point Likert scale (1=not at all true to 5=completely true). A high value indicated that participants perceived the doctor as highly empathic. We excluded two items of the original questionnaire that did not fit the context of

this study. Cronbach's α indicated an excellent internal consistency of this measure (Cronbach's $\alpha=.955$) in our sample. Participants rated on a five-point Likert scale how *personalized* they experienced the consultation (1=doctor did not address my specific questions and needs to 5=doctor strongly addressed my specific questions and needs). Individuals indicated on another five-point Likert scale how *satisfied* they were with the consultation overall (1=not satisfied to 5=highly satisfied).

2.6. Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 27. Results were interpreted as significant when $p<.05$. To investigate baseline differences between the groups, univariate analyses of variance (ANOVA) and χ^2 -tests were calculated. To control whether the manipulation of the doctor's communication style was implemented successfully, univariate ANOVA were conducted to examine differences between the PC- and DC-group in participants' ratings of the doctor's empathy and personalization of the consultation and participants' satisfaction with the consultation. The outcome level of relaxation was operationalized as change score a) baseline minus post-consultation and b) 1-week follow-up minus baseline. Symptom report was operationalized as the GASE score at post-consultation or at 1-week follow-up. A mixed ANOVA was calculated to test whether the intervention (between-group factor group: PC-group, DC-group, control group) could influence the outcome variable at post-consultation or at 1-week follow-up (within-group factor *time*: post-consultation, 1-week follow-up). All significant main and interaction effects indicated by a significant ANOVA omnibus test were further analyzed with Bonferroni-adjusted post-hoc pairwise comparisons (one-tailed tests).

To examine whether participants' negative affectivity moderated the effect of the doctor's communication style on the outcome variables, we calculated a mixed ANOVA with the two between-group factors *study group* (PC-group, DC-group, control group) and *negative affectivity* (low negative affectivity, high negative affectivity) and the within-group factor *time* (post first intake, follow-up). We applied a median split to divide the sample in a group of individuals showing *low negative affectivity* (for values below the median of 2.0) and individuals showing *high negative affectivity* (for values higher than or equal to the median of 2.0; Iacobucci et al., 2015). For these analyses only interaction effects involving negative affectivity as factor are reported, as the main effect of time, group, and negative affectivity do not provide meaningful information to answer our research question. All significant interaction effects

indicated by a significant ANOVA omnibus test were further analyzed with Bonferroni-adjusted post-hoc pairwise comparisons (one-tailed tests).

3. Results

3.1. Sample Characteristics

We included a total sample of 143 individuals who were randomized to one of the three study groups (see Figure 2). Eighteen participants dropped out after randomization and did not attend the lab session. We had no further participants dropping out at post-consultation or at the 1-week follow-up, resulting in a sample of $n=44$ participants in the PZ group, $n=41$ in the DC-group, and $n=40$ in the control group that was included to the analyses. The mean age of the individuals was 23.99 years ($SD=3.29$). There were no differences between the three study arms, neither regarding sociodemographic variables nor outcomes and control variables ($.093 \leq p \leq .928$; see Table 1).

[Table 1]

[Figure 2]

3.2. Manipulation Check

The results of the univariate ANOVAs of *doctors' empathy*, *personalization of consultation*, and *satisfaction with consultation* were significantly higher in the PC-group than in the DC-group ($p < .001$). The results indicated a successful manipulation of doctors' communication styles. Results are summarized in Table 2 of the Supplementary Material.

3.3. Level of relaxation

The results of a mixed ANOVA for the level of relaxation revealed neither a *time*group* interaction effect, nor a main effect of *group* or *time* ($.112 \leq p \leq .358$). The findings indicated that doctors' communication style did not influence the placebo effect operationalized by the change in the level of relaxation. The results are summarized in Table 2.

[Table 2]

3.4. Symptom report

The results of a mixed ANOVA showed a significant *time*group* interaction effect ($p = .023$), indicating that the change of symptom report between post-consultation and 1-week follow-up differed between the three study groups. The symptom report did not differ between the three study arms at post-consultation ($p = 1.000$). In the PC-group the symptom report

significantly increased between post-consultation and 1-week follow-up ($p=.047$), whereas in the DC-group and control group the reported symptoms did not change ($.112 \leq p \leq .259$). Consequently, individuals in the PC-group reported significantly more symptoms compared to both of the other study arms at the 1-week follow-up ($.006 \leq p \leq .007$). DC-group and control group did not differ regarding symptom report at the 1-week follow-up ($p=1.000$). The mixed ANOVA did not reveal any main effects, neither of the factor *time* nor *group* ($.057 \leq p \leq .637$). The results are summarized in Table 2, the post-hoc pairwise comparisons are shown in Figure 3.

[Figure 3]

3.5. Moderator effect of negative affectivity

3.5.1. Level of relaxation

The most relevant effect of the linear mixed effect model was a significant *time*group*negative affectivity* interaction effect ($p=.008$). In summary, this three-way interaction indicated that the doctor's communication style had differential effects dependent on individuals' negative affectivity scores. While individuals with low negative affectivity (low NA) who received a doctor-centered consultation were less relaxed, individuals with high levels of negative affectivity (high NA) who received a control intervention reported higher levels of relaxation.

In detail, the post-hoc tests showed that in participants with *high NA* scores, after the first application of the placebo pill at post-consultation, the control intervention caused significantly higher levels of relaxation compared to a patient-centered communication style ($p=.041$). High NA women who received a doctor-centered consultation did not differ from high NA women in the remaining two study arms at post-consultation ($.533 \leq p \leq .813$). This effect was only present at post-consultation. At the 1-week follow-up, after participants had taken for one week placebo pills on a daily basis, no differences in women scoring high in NA between the three study arms were found ($.895 \leq p \leq 1.000$).

Post-hoc tests showed that in *low NA* individuals the doctor's communication style had no effect on the level of relaxation ($.569 \leq p \leq 1.000$) at post-consultation. However, at the 1-week follow-up the level of relaxation significantly dropped in the DC-group ($p=.014$). Low NA women in the DC-group were less relaxed compared to low NA women in the control group ($p=.040$). Low NA women's relaxation level in the PC-group did not differ from the relaxation level of low NA women in the other two study arms ($.075 \leq p \leq 1.000$).

Post-hoc tests revealed the only significant difference between high and low NA participants at the 1-week follow-up: in the DC-group women with low NA were significantly less relaxed compared to women scoring high in NA ($p=.004$). All remaining contrasts between the groups of participants with high and low NA did not reach significance ($.208 \leq p \leq .951$). The mixed ANOVA did not reveal any further interaction effects involving the factor *negative affectivity* ($.075 \leq p \leq .512$). Table 3 presents the results in linear mixed effect model and Figure 4 shows post-hoc between-group contrasts.

[Figure 4]

3.5.2. Symptom report

The linear mixed effects model did not reveal any relevant interaction effects involving the factor *negative affectivity* ($.580 \leq p \leq .941$, see Table 3).

[Table 3]

4. Discussion

The main aim of this experimental trial was to investigate the impact of a doctor's communication style on a placebo effect. For this purpose, all participants were asked to take a placebo pill immediately after and daily over the week after they received a doctor's consultation. Participants to whom the doctor communicated in a patient-centered style were significantly more satisfied with the consultation, perceived the doctor to be more empathetic, and experienced the consultation as more personalized compared to the participants who received a consultation in a doctor-centered style. This confirmed that the different types of doctoral communication style were successfully implemented.

The study revealed three important findings. First, contrasting to our hypotheses, a patient-centered doctor's communication style did not increase participants' level of relaxation compared to the control intervention, neither immediately after the consultation nor after one week of daily intake of a placebo pill. This null result is supported by contradictory results of previous research regarding the effect of doctors' communication style on the placebo effect. For example, a systematic review by Di Blasi et al. (2001) showed that the doctor-patient communication influenced the placebo response in only 10 out of 19 studies. The results of this systematic review revealed that studies with higher methodological quality showed less significant results than studies with lower methodological quality (Di Blasi et al., 2001). Knipschild and Arntz (2005) showed in patients with moderate acute pain that the doctor's communication style was not associated with a placebo effect. The authors suggested that patients may not

remember the content and the communication style of the consultation immediately afterwards (Knipschild & Arntz, 2005). According to Kessels (2003), patients forget 40% to 80% of medical information immediately after the consultation.

An additional explanation of these contradictory results could be our type of sample and the way of inducing a placebo effect. Studies with clinical samples (Kaptchuk et al., 2008; van Osch et al., 2017) or samples with healthy individuals whom get physical symptoms induced (Howe et al., 2017; Leibowitz et al., 2018) have shown a significant positive impact of the patient-centered communication style on the placebo effect. Our healthy participants had neither experienced symptom burden nor did we induce any symptoms before the consultation. Another explanation of the zero-effect of our trial could be that the individuals might not have expected an improvement in the level of relaxation after one week of taking the natural product.

The second important finding showed that participants who received a patient-centered consultation reported, one week after taking the placebo pill on a daily basis, significantly more symptoms compared to the other groups. This result is again in contrast to our hypotheses. A potential explanation could be that our participants were triggered by the patient-centered communication style to pay more attention to and to report more physical changes in their bodies. Previous research has demonstrated that the more an individual focuses on physical changes, the more symptoms are perceived and reported (Rief & Broadbent, 2007).

Our third main results showed that negative affectivity moderated how individuals reacted to different types of doctor communication. Participants with *high negative affectivity* who were treated with *patient-centered* communication were significantly less relaxed after taking the placebo pill, compared to high negative affectivity individuals in the control group. In the contrary, individuals with *low negative affectivity* showed a significantly lower level of relaxation compared to the control group, one week after they received a *doctor-centered* consultation. Previous research has revealed results that fit in the picture with our findings. Graugaard and Finset (2000) for example demonstrated that highly anxious participants respond more positively to a doctor-centered consultation than to a patient-centered consultation. These individual differences suggest that in an optimized personalized treatment, doctor-patient communication should take into account the patient's affectivity and individual needs in addition to the specific health concerns (Bientzle et al., 2017). Our results indicate that highly negative affective participants may prefer a more directive and dominant medical consultation.

To our knowledge, this is the first study that contrasted effects of different types of doctor communication on a placebo effect. The well-powered experimental design with two intervention groups and one control group and a 1-week follow-up assessment indicate the

study's high methodological quality. However, to interpret the findings of the study some critical aspects should be considered. First, the study was conducted in a nonclinical sample. As a result, the medication offered had little personal relevance for our participants compared to clinical participants who have high symptom distress. Second, the highly selective sample, consisting of healthy, female, young and highly educated participants, and the fact that the role of the doctor was played by a graduate psychology student and not a real doctor, reduces the external validity of the results. Third, our participants were supposed to take the placebo pill for only one week. It is possible that the placebo effect would have increased after taking the natural product placebo over a longer period of time. Fourth, many natural products are not prescribed and a doctor's appointment is not needed to access them (Joos et al., 2012; Samuels et al., 2017). Because of the lower threshold to take natural products participants may not have seen the need for a consultation which could have reduced the credibility of our cover story. Fifth, due to the lack of another control group that did not take any medication, we cannot control whether and to what extent a placebo effect was induced. It is possible that our intervention induced only modest placebo effects in general, which limits options to show influences on this effect experimentally. Finally, using a median split to divide the sample in a high and low NA subgroup implies the risk of a higher type-II error by loss of power (McClelland et al., 2015).

4.1. Conclusion

In summary, this experimental study shows that there is no clear superiority of a doctor's communication style regarding the influence on the placebo effect. The results indicate that participants are more encouraged to pay attention to and report physical changes after a patient-centered consultation. Negative affectivity appears to be a factor that influences how individuals respond to doctors' communication styles.

To assist practitioners identifying situations where doctors should take a dominant role during consultation or focus on patients' needs and individual characteristics, decision aids are needed. Whitney (2003) developed such decision aids in the *model of medical care decisions*. This model is based on the two key determinants, including medical safety treatment options (e.g., a high evidence bases of treatment options) and patient's personal relevance of the symptoms (e.g., lower functioning; Whitney, 2003). Our results can help to extend such decision aids and to include personal characteristics, such as negative affectivity as a third determinant. In order to better adapt the communication style to the individual emotional characteristics of patients, practitioners should be trained to recognize and respond to patients' emotional cues (Mazzi et al., 2013).

Acknowledgments

We would like to thank our research assistants (Agnes Biber, Annalena Kinne, Joana Meimbresse, Rebekka Obermeier, Ulrike Stolpmann) who helped us in recruiting data and conducting the experiment. Special thanks to Emma Jones who proofread our manuscript.

Role of Funding Sources

This work was supported by the German Research Foundation under Grant (KL3132/2-4) awarded to Dr. Maria Kleinstäuber; and by the German Research Foundation under Grant of the Research Training Group (project number 290878970-GRK 2271, Project 8) awarded to Philipps-University Marburg (Germany). The funding sources had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of the data, writing the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Declaration of Interest statement

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Bientzle, M., Fissler, T., Cress, U., & Kimmerle, J. (2017). The impact of physicians' communication styles on evaluation of physicians and information processing: A randomized study with simulated video consultations on contraception with an intrauterine device. *Health Expectations*, 20(5), 845–851. <https://doi.org/10.1111/hex.12521>
- Bornstein, M. H., Jager, J., & Putnick, D. L. (2013). Sampling in developmental science: Situations, shortcomings, solutions, and standards. *Developmental Review*, 33(4), 357–370. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2013.08.003>
- Czerniak, E., Biegon, A., Ziv, A., Karnieli-Miller, O., Weiser, M., Alon, U., & Citron, A. (2016). Manipulating the placebo response in experimental pain by altering doctor's performance style. *Frontiers in Psychology*, 7, 874. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00874>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04169-6)
- Doyle, C., Lennox, L., & Bell, D. (2013). A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open*, 3(1), e001570. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001570>
- Epstein, R. M., Fiscella, K., Lesser, C. S., & Stange, K. C. (2010). Why the nation needs a policy push on patient-centered health care. *Health Affairs (Project Hope)*, 29(8), 1489–1495. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.0888>

- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A. L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., . . . Kelley, J. M. (2018). Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 204–210. <https://doi.org/10.1159/000490354>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61706-2)
- Graugaard, P. K., & Finset, A. (2000). Trait anxiety and reactions to patient-centered and doctor-centered styles of communication: An experimental study. *Psychosomatic Medicine*, 62(1), 33–39. <https://doi.org/10.1097/00006842-200001000-00005>
- Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*, 14(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/08870449908407311>
- Howe, L. C., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2017). Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology : Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 36(11), 1074–1082. <https://doi.org/10.1037/hea0000499>
- Iacobucci, D., Posavac, S. S., Kardes, F. R., Schneider, M. J., & Popovich, D. L. (2015). Toward a more nuanced understanding of the statistical properties of a median split. *Journal of Consumer Psychology*, 25(4), 652–665. <https://doi.org/10.1016/j.jcps.2014.12.002>
- Joos, S., Glassen, K., & Musselmann, B. (2012). Herbal medicine in primary healthcare in Germany: The patient's perspective. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2012, 294638. <https://doi.org/10.1155/2012/294638>
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., Kirsch, I., Schyner, R. N., Nam, B. H., Nguyen, L. T., Park, M., Rivers, A. L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D. A., Goldman, P., & Lembo, A. J. (2008). Components of placebo effect: Randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*, 336(7651), 999–1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
- Kessels, R. P. C. (2003). Patients' memory for medical information. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(5), 219–222. <https://doi.org/10.1177/014107680309600504>
- Knipschild, P., & Arntz, A. (2005). Pain patients in a randomized trial did not show a significant effect of a positive consultation. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(7), 708–713. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.005>
- Leibowitz, K. A., Hardebeck, E. J., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2018). Physician assurance reduces patient symptoms in US adults: An experimental study.
- Mazzi, M. A., Bensing, J., Rimondini, M., Fletcher, I., van Vliet, L., Zimmermann, C., & Deveugele, M. (2013). How do lay people assess the quality of physicians' communicative responses to patients' emotional cues and concerns? An international multicentre study based on videotaped medical consultations. *Patient Education and Counseling*, 90(3), 347–353. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.06.010>
- McClelland, G. H., Lynch, J. G., Irwin, J. R., Spiller, S. A., & Fitzsimons, G. J. (2015). Median splits, type ii errors, and false-positive consumer psychology: Don't fight the

- power. *Journal of Consumer Psychology*, 25(4), 679–689.
<https://doi.org/10.1016/j.jcps.2015.05.006>
- Mead, N., & Bower, P. (2000). Patient-centredness: A conceptual framework and review of the empirical literature. *Social Science & Medicine*, 51(7), 1087–1110.
[https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(00\)00098-8](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00098-8)
- Mercer, S. W., Maxwell, M., Heaney, D., & Watt, G. C. (2004). The consultation and relational empathy (care) measure: Development and preliminary validation and reliability of an empathy-based consultation process measure. *Family Practice*, 21(6), 699–705.
<https://doi.org/10.1093/fampra/cmh621>
- Oates, J., Weston, W. W., & Jordan, J. (2000). The impact of patient-centered care on outcomes. *Fam Pract*, 49(9), 796–804.
- Patel, S. M., Stason, W. B., Legedza, A., Ock, S. M., Kaptchuk, T. J., Conboy, L., Canenguez, K., Park, J. K., Kelly, E., Jacobson, E., Kerr, C. E., & Lembo, A. J. (2005). The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: A meta-analysis. *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 17(3), 332–340. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00650.x>
- Rief, W., Barsky, A. J., Glombiewski, J. A., Nestoriuc, Y., Glaesmer, H., & Braehler, E. (2011). Assessing general side effects in clinical trials: Reference data from the general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(4), 405–415.
<https://doi.org/10.1002/pds.2067>
- Rief, W., & Broadbent, E. (2007). Explaining medically unexplained symptoms-models and mechanisms. *Clinical Psychology Review*, 27(7), 821–841.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.005>
- Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A. J., & Hofmann, S. G. (2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.029>
- Samuels, N., Ben-Arye, E., Maimon, Y., & Berger, R. (2017). Unmonitored use of herbal medicine by patients with breast cancer: Reframing expectations. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(11), 2267–2273.
<https://doi.org/10.1007/s00432-017-2471-x>
- Sandhu, H., Adams, A., Singleton, L., Clark-Carter, D., & Kidd, J. (2009). The impact of gender dyads on doctor-patient communication: A systematic review. *Patient Education and Counseling*, 76(3), 348–355. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.07.010>
- Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W., & Bingel, U. (2015). Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacological Reviews*, 67(3), 697–730. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009423>
- Sochacki, K. R., Mather, R. C., Nwachukwu, B. U., Dong, D., Nho, S. J., Cote, M. P., & Harris, J. D. (2020). Sham surgery studies in orthopaedic surgery May just be a sham: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 36(10), 2750–2762.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.05.001>
- Thompson, E. R. (2007). Development and validation of an internationally reliable short-form of the positive and negative affect schedule (panas). *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 38(2), 227–242. <https://doi.org/10.1177/0022022106297301>
- van Osch, M., van Dulmen, S., van Vliet, L., & Bensing, J. (2017). Specifying the effects of physician's communication on patients' outcomes: A randomised controlled trial. *Patient Education and Counseling*, 100(8), 1482–1489.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.03.009>
- Wampold, B. E., Minami, T., Tierney, S. C., Baskin, T. W., & Bhati, K. S. (2005). The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from

- randomized clinical trials. *Journal of Clinical Psychology*, 61(7), 835–854.
<https://doi.org/10.1002/jclp.20129>
- Whitney, S. N. (2003). A new model of medical decisions: Exploring the limits of shared decision making. *Medical Decision Making : An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 23(4), 275–280.
<https://doi.org/10.1177/0272989X03256006>
- Winkler, A., & Rief, W. (2015). Effect of placebo conditions on polysomnographic parameters in primary insomnia: A meta-analysis. *Sleep*, 38(6), 925–931.
<https://doi.org/10.5665/sleep.4742>
- World Health Organization. (2015). WHO global strategy on people-centred and integrated health services: interim report.

Table 1. Sample characteristics at baseline

	PC-group (<i>n</i> =44)	DC-group (<i>n</i> =41)	Control group (<i>n</i> =40)	Group differences
Age, <i>M</i> (<i>SD</i>)	23.82 (3.21)	24.49 (3.31)	23.68 (3.38)	$F(2, 122)=0.71; p=.494$
School qualifications, <i>n</i> (%)				
Below A-level	0.00	1.00 (0.02)	1.00 (2.50)	
A-level	26.00 (0.59)	24.00 (0.59)	24.00 (60.00)	$\chi^2(4)=1.16; p=.885$
University degree	18.00 (0.41)	16.00 (0.39)	15.00 (37.50)	
PANAS-NA, <i>M</i> (<i>SD</i>)	2.14 (0.57)	2.01 (0.65)	2.14 (0.56)	$F(2, 122)=0.60; p=.553$
BMQ General score, <i>M</i> (<i>SD</i>)	2.55 (0.36)	2.52 (0.51)	2.51 (0.49)	$F(2, 122)=0.07; p=.928$
Level of relaxation (VAS), <i>M</i> (<i>SD</i>)	61.59 (20.76)	65.02 (23.98)	69.60 (24.27)	$F(2, 122)=1.27; p=.283$
GASE symptom report, <i>M</i> (<i>SD</i>)^a	8.45 (6.02)	5.78 (4.27)	7.93 (7.03)	$F(2, 122)=2.42; p=.093$

Note: PC-group: doctor's consultation with patient-centered communication style; DC-group: doctor's consultation with doctor-centered communication style;

PANAS=Positive Affect Negative Affect Scale; subscale Negative Affectivity; BMQ=Beliefs about Medicines Questionnaire, subscale BMQ-General; VAS=visual analogue scale, a high score indicates high level of relaxation; GASE=Generic Assessment of Side Effects.

^a The GASE assessed at baseline referred to the participants' symptom report over the past seven days.

Table 2. Mean values and standard deviations (at baseline, at post-consultation and 1-week follow-up) and test statistics of the linear mixed models of the effect of the study group and time on the level of relaxation and symptom report.

	PC-group (n=44)			DC-group (n=41)			Control group (n=40)			ANOVA test statistics		
	Baseline M (SD)	Post M (SD)	FU M (SD)	Baseline M (SD)	Post M (SD)	FU M (SD)	Baseline M (SD)	Post M (SD)	FU M (SD)	Main effect group	Main effect time	Interaction group * time
Level of relaxation (VAS)^a												
73.57 (22.69)	71.45 (20.65)	72.57 (20.58)	76.88 (23.99)	74.46 (20.96)	69.78 (24.62)	72.60 (23.31)	79.18 (21.55)	71.35 (26.66)	F (2, 122)= 1.03; p=.358	F (1, 122)= 2.56; p=.112	F (2, 122)= 1.24; p=.294	
Symptom report (GASE)^b												
---	7.41 (6.80)	9.95 (9.11)	---	6.68 (6.81)	5.20 (5.99)	---	7.25 (8.18)	5.13 (5.20)	F (2, 122)= 2.93; p=.057	F (1, 122)= 0.22; p=.637	F (2, 122)= 3.88; p=.023	

Note: Post=post-consultation; participants had taken the first placebo pill; FU=1-week follow-up; participants had taken one placebo pill daily for seven days; VAS=visual

analogue scale; GASE=Generic Assessment of Side Effects. ^a The linear mixed models included for the outcome *level of relaxation* the change scores (post-consultation

minus baseline, 1-week follow-up minus baseline), so that a high change score indicates an increased level of relaxation from baseline to post-consultation or 1-week follow-

up. ^bThe linear mixed models included for the outcome *symptom report* absolute scores (post-consultation, follow-up).

Bold font indicates significance ($p \leq 0.05$).

Table 3. Mean values and standard deviations (at baseline, post-consultation and 1-week follow-up) of the outcomes level of relaxation and symptom report and test statistics of the linear mixed models with the between-group factors study group and negative affectivity and within-subject factor time.

	PC-group				DC-group				Control group				ANOVA test statistics						
	low NA		High NA		low NA		High NA		low NA		High NA		Main effect		Interaction		Interaction		
	(n=20)	(n=24)	(n=18)	(n=23)	(n=15)	(n=25)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	time	group	time*group	time*NA	
Level of relaxation (VAS)^a																			
Baseline	78.00 (23.25)	69.88 (22.00)	89.50 (11.34)	67.00 (26.73)	80.27 (20.15)	68.00 (24.23)													
Post	80.70 (18.20)	63.75 (19.69)	82.33 (16.31)	68.30 (22.43)	80.60 (22.91)	78.32 (21.13)													
FU	77.30 (15.71)	68.63 (23.51)	67.28 (28.09)	71.74 (21.98)	83.73 (16.23)	63.92 (29.11)													
Symptom report (GASE)^b																			
Post	6.30 (4.65)	8.33 (8.16)	5.44 (4.36)	7.65 (8.21)	5.20 (7.54)	8.48 (8.45)													
FU	7.25 (4.90)	12.21 (11.12)	3.67 (4.58)	6.39 (6.75)	3.67 (3.54)	6.00 (5.87)													

Note: Post=post-consultation; participants had taken the first placebo pill; FU=1-week follow-up; participants had taken one placebo pill daily for seven days; NA=negative affectivity. VAS=visual analogue scale; GASE=Generic Assessment of Side Effects. ^aThe linear mixed models included for the outcome *level of relaxation* the change scores (post-consultation minus baseline, 1-week follow-up minus baseline), so that a high change score indicates an increased level of relaxation from baseline to post-consultation or 1-week follow-up. ^bThe linear mixed models included for the outcome *symptom report* absolute scores (post-consultation, 1-week follow-up). Bold font indicates significance ($p \leq .05$).

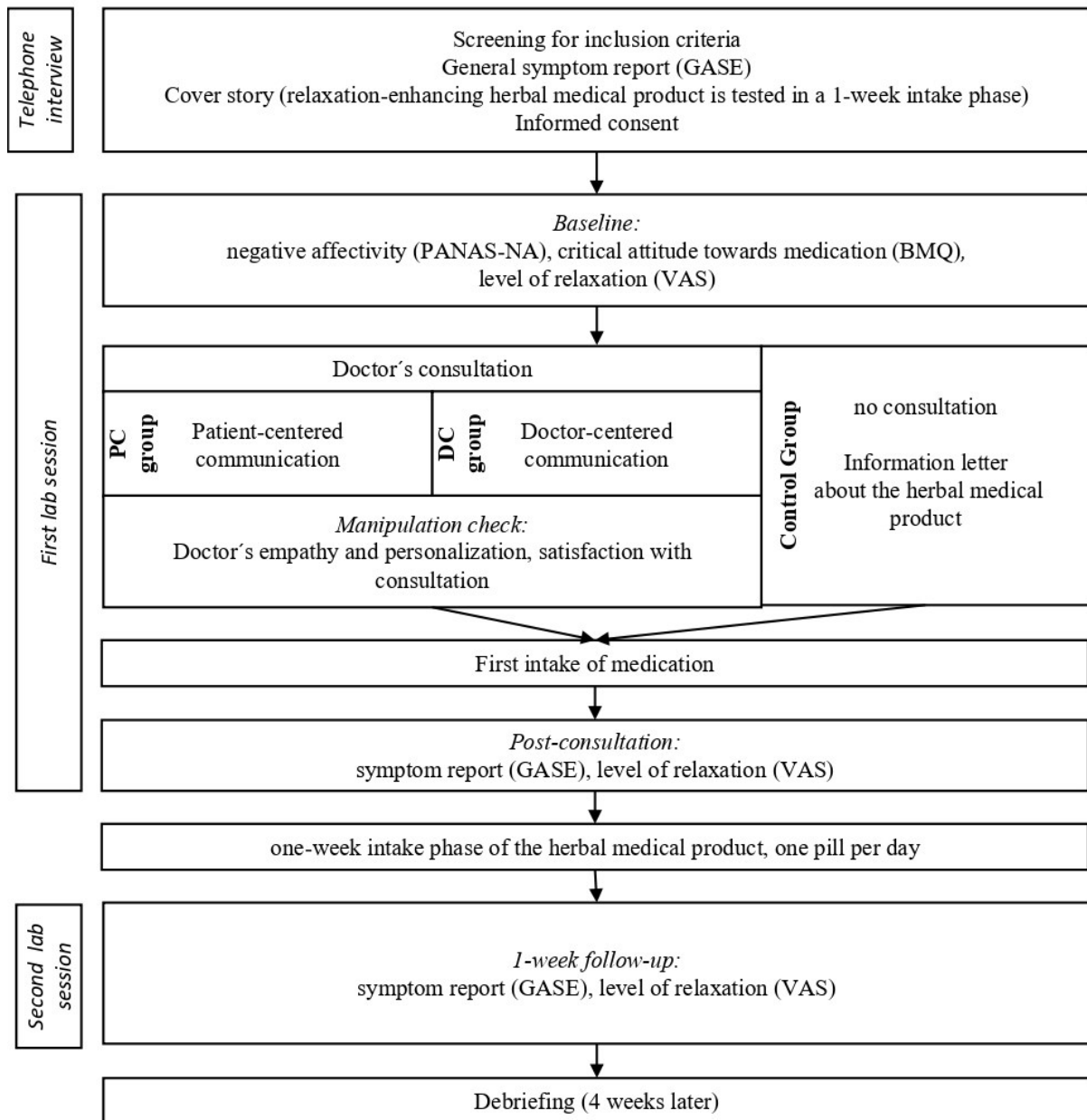


Figure 1. Study procedure. Assessment points are shown in italics.

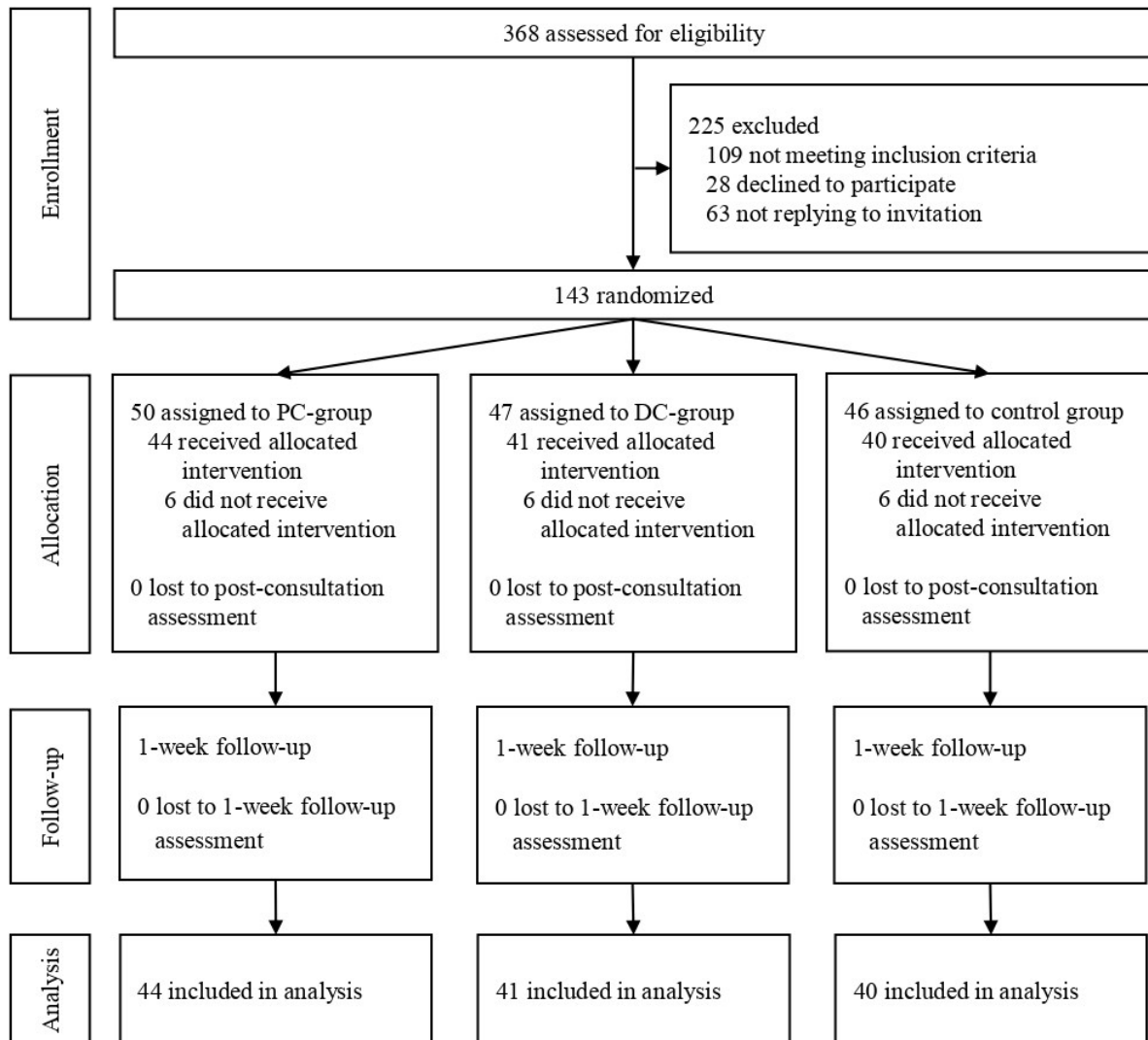


Figure 2. CONSORT flow chart. n =sample size. PC-group: doctor's consultation with patient-centered communication style; DC-group: doctor's consultation with doctor-centered communication style; Control group: no doctor's consultation.

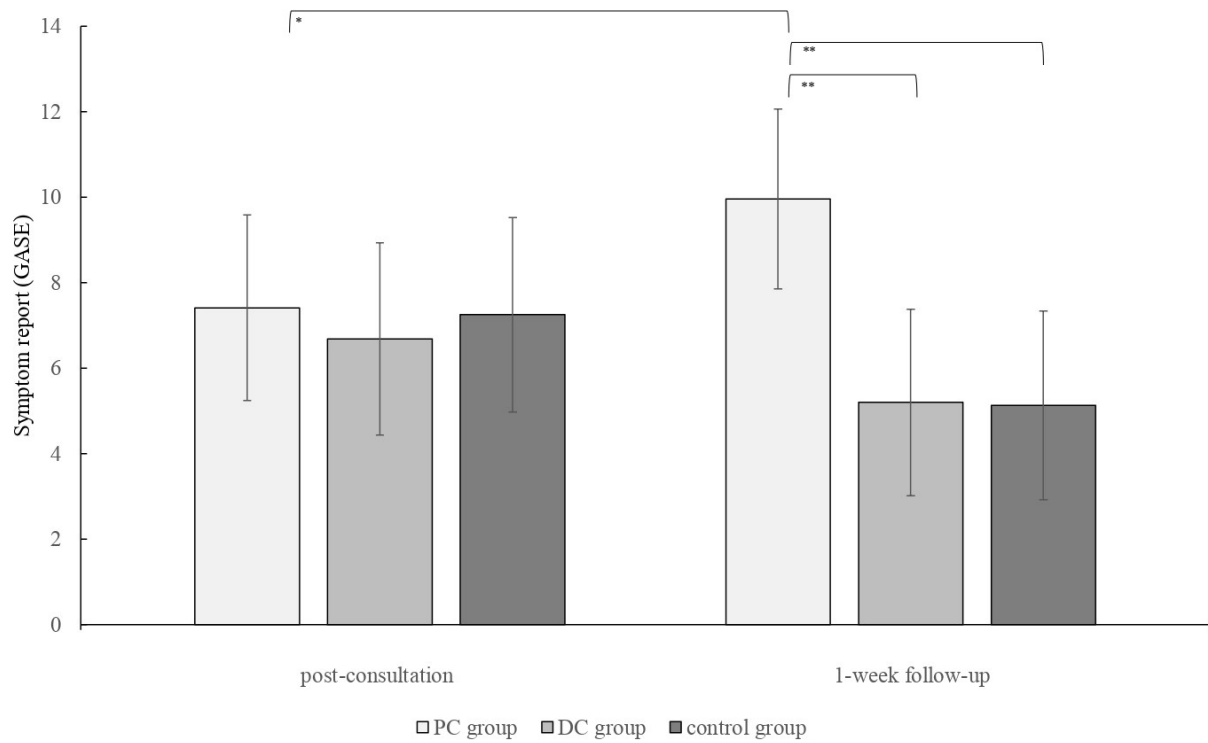


Figure 3. Results of the mixed 2x3 analysis of variance. A higher value on the y-axis indicates a higher symptom report. $*p \leq .05$. $**p \leq .01$. Error bars indicate 95%-confidence intervals.

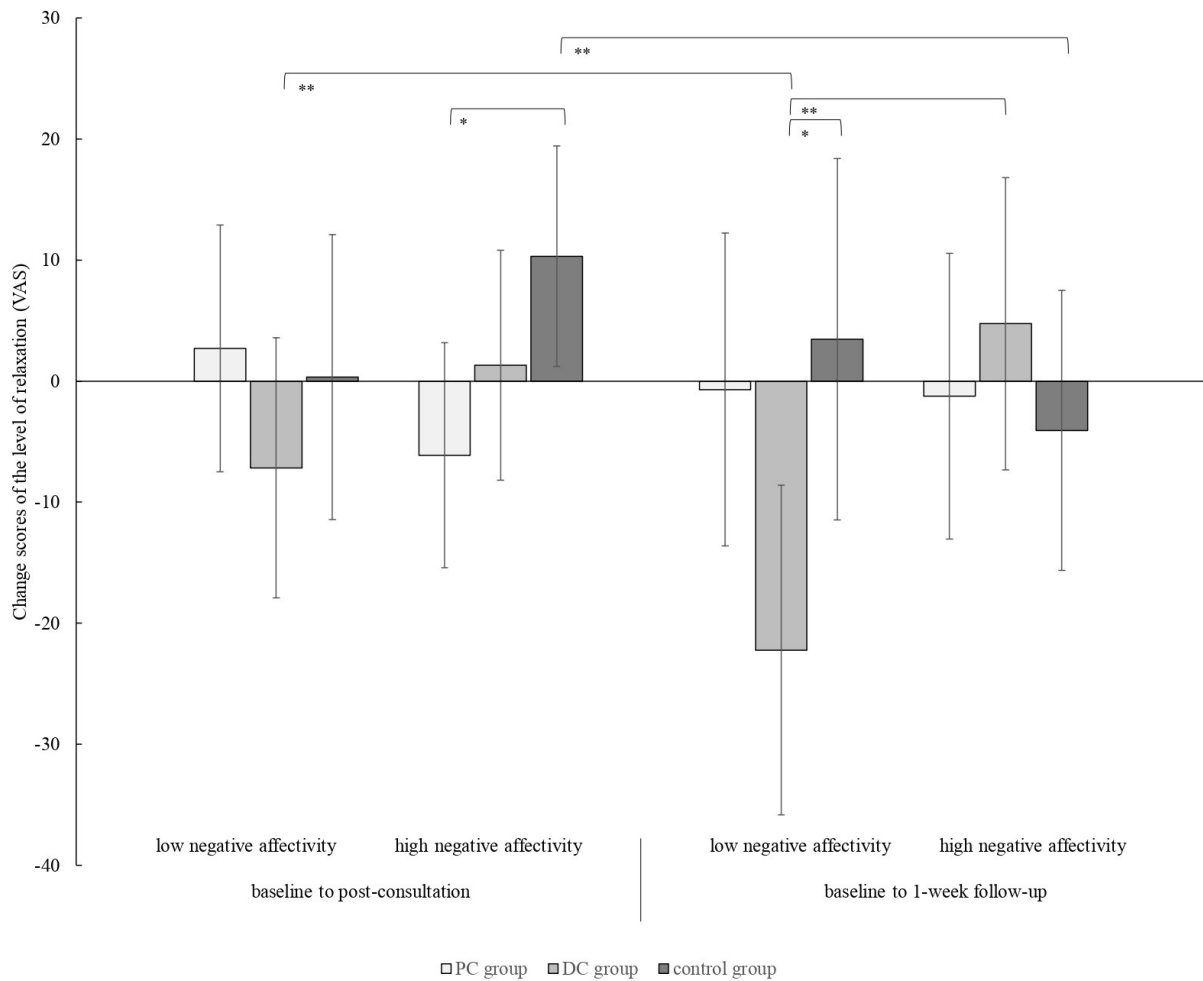


Figure 4. Results of the mixed 3x2x2 analysis of variance. Negative affectivity (NA) modulates the different effects of doctor's behavior on participant's level of relaxation. A higher value on the y-axis indicates a higher level of relaxation compared to baseline (placebo effect), post-consultation=participants had taken the first placebo pill; 1-week follow-up=participants had taken one placebo pill for seven days; * $p \leq .05$. ** $p \leq .01$. Error bars indicate 95%-confidence intervals.

7.4 **Appendix D: Curriculum Vitae**

Der Lebenslauf ist nicht Teil dieser Veröffentlichung.

7.5 Appendix E: Publikationsverzeichnis

Zeitschriftenartikel (peer-reviewed)

- Sarter, L.,** Heider, J., Kirchner, L., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2021). Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110486
- Sarter, L.,** Heider, J., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (under review). Using Clinical Patient Characteristics to Predict Treatment Outcome of Cognitive Behavior Therapies for Individuals with Medically Unexplained Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Manuscript under review for publication in *General Hospital Psychiatry*
- Sarter, L.,** Rief, W., & Kleinstäuber, M. (submitted). The Effect of Patient-centered Communication on Individuals' Placebo Response and Symptom Report: An Experimental Study. Manuscript submitted for publication in *Journal of Health Communication*.
- Haas J., Rief, W., Weiß, F., Doering, B. K., Kleinstäuber, M., Ruwoldt, S., **Sarter, L.,** Thomas, R., & Rheker, J. (2021). The effect of patient-centered communication on medication intake: an experimental study, *Psychology, Health & Medicine*, doi:10.1080/13548506.2021.1969666

Kongressbeiträge

- Sarter, L.,** Heider, J., Kirchner, L., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2021). Predictors of Treatment Outcome in Cognitive Behavioral Therapies for Patients with Somatic Symptom Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis [Symposiumsvortrag]. 16th International Congress of Behavioral Medicine (ICBM), Glasgow, Schottland.
- Sarter, L.,** Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2021). Patientenzentrierter Kommunikationsstil des Arztes erhöht Symptombereich nach Placeboeinnahme - Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [Posterpräsentation]. 38. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Mannheim, Deutschland.
- Sarter, L.,** Heider, J., Kirchner, L., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2020). Kognitive und affektive Prädiktoren des Therapieerfolges in der kognitiven Verhaltenstherapie für medizinisch unerklärte Körperbeschwerden: systematisches Review und Metaanalyse [Abstract]. 38. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Mannheim, Deutschland.

- Sarter, L.,** Heider, J., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2019). Systematisches Review zu Prädiktoren des Therapieerfolges in der kognitiven Verhaltenstherapie für medizinisch unerklärte Körperbeschwerden – erste Ergebnisse [Posterpräsentation]. 37. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Erlangen, Deutschland.
- Sarter, L.,** Heider, J., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2019). Prädiktoren des Therapieerfolges in der kognitiven Verhaltenstherapie für medizinisch unerklärte Körperbeschwerden: ein systematisches Review und Metaanalyse [Symposiumsvortrag]. Deutscher Kongress für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM), Berlin, Deutschland.
- Sarter, L.,** Heider, J., Schenkel, S., Witthöft, M., Rief, W., & Kleinstäuber, M. (2018). Systematisches Review zu Prädiktoren des Therapieerfolges in der kognitiven Verhaltenstherapie für medizinisch unerklärte Körperbeschwerden [Posterpräsentation]. 36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Landau in der Pfalz, Deutschland.

7.6 Appendix F: Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Lena Sarter, dass ich meine Dissertation

„Einflussfaktoren der Behandlung von medizinisch unerklärten Symptomen:
Therapieprädiktoren und ärztliche Kommunikationsstile“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt und alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet. Die Dissertation wurde weder in der vorliegenden noch in einer ähnlichen Form bei einer anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht.

Ort, Datum

Lena Sarter