



In Zusammenarbeit  
mit der Bayerischen  
Landesärztekammer



© Scott Griesel / Fotolia.com

Positive Erwartung, Konditionierung, Lernprozess

# Placeboeffekte und ihre Implikationen in der Neurologie

Ulrike Bingel<sup>1</sup>, Essen

Aktuelle neurowissenschaftliche und klinische Befunde zu positiven physiologischen oder psychologischen Veränderungen nach Einnahme von Medikamenten ohne spezifische Wirkstoffe oder Scheineingriffen haben wichtige Implikationen für die praktische Behandlung. Diese „Placeboeffekte“ sind besonders für Patienten mit neurologischen Erkrankungen relevant.

Sogar auf Leitliniensebene wird diskutiert, wie Placeboeffekte im klinischen Bereich nutzbringend eingesetzt werden können.

Unter Placeboeffekten versteht man positive physiologische oder psychologische Veränderungen nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff oder nach Scheineingriffen. Der vor allem aus klinischen Studien bekannte Placeboeffekt setzt sich aus einer ganzen Reihe unterschiedlicher Faktoren wie dem natürlichen Verlauf von Erkrankungen oder statistischen Phänomenen wie der Regression zur Mitte zusammen. Neurowissenschaftliche Untersuchungen der vergangenen 30 Jahre haben darüber hinaus eindrücklich dokumentiert, dass

neuropsychologische Phänomene wie die Erwartungshaltung von Patienten bezüglich der Wirkung einer Therapie, assoziative Lernprozesse sowie die Qualität der Arzt-Patienten-Kommunikation, die als eigentliche Placeboantwort zusammengefasst werden können, den Gesamterfolg einer Therapie substantiell beeinflussen können. Diese, die Placeboantwort steuernden Prozesse, induzieren komplexe psychoneurobiologische Phänomene im ZNS, die peripher-physiologische Abläufe und Endorganfunktionen modulieren [1]. Aufgrund dieser aktuellen Befunde wird neuerdings sogar auf Leitliniensebene diskutiert, wie Placeboeffekte im klinischen Bereich nutzbringend eingesetzt werden können [2].

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

## Zentrale psychologische Mechanismen der Placeboantwort

### Erwartungsprozess

Placebo- als auch ihr negatives Gegenstück die Noceboeffekte lassen sich aus psychologischer Sicht auf drei zugrunde liegende Schlüsselmechanismen zurückführen, welche sich gegenseitig beeinflussen können. Hierbei handelt es sich zum einen um Erwartungsprozesse, also die durch kontextuelle Hinweisreize oder direkte verbale Instruktion geformte Erwartung an den Behandler, das Behandlungsumfeld und die Wirksamkeit der Therapie. Bei Placeboeffekten geht es nicht um die Wirkung von Milchzuckertabletten, Kochsalzlösungen oder Scheinakupunktur, sondern um die dran geknüpfte positive Erwartung auf Befindlichkeit und Grunderkrankung. Diese positive Erwartung von Schmerzlinderung im Falle der Placeboanalgesie ist mit einer Reihe weiterer psychologischer Effekte verbunden, die ihrerseits einen positiven Einfluss auf körperliche Prozesse haben, wie die Reduktion von Angst und Stress, eine erhöhte Kontrollüberzeugung sowie die gerichtete Aufmerksamkeit.

### Konditionierung, Lernprozess

Zum anderen lassen sich viele Placeboantworten auch mit Theorien der klassischen Konditionierung erklären. Hierbei führt die wiederholte Assoziation eines neutralen Stimulus (z. B. Aussehen und Geschmack einer Tablette) als konditioniertem Reiz (CS) mit der pharmakologischen Wirkung des Präparates (z. B. Schmerzlinderung, unkonditionierter Reiz oder Stimulus, US) zur „konditionierten Reaktion“, welche nach wiederholter Kombination zwischen CS und US auch allein durch das wirkstofffreie Präparat (CS) ausgelöst werden kann (►Abb. 1). Erhalten etwa gesunde Versuchspersonen an mehreren Tagen hintereinander intravenös Morphin während eines tonischen Schmerzreizes verabreicht, so löst danach auch eine Kochsalzlösung, die über dasselbe Infusionssystem im gleichen experimentellen oder klinischen Setting verabreicht wird, eine signifikante Schmerzlinderung aus, selbst wenn diese explizit als Kontrollbedingung angekündigt wird [3]. Diese konditionierte analgetische Reaktion kann durch die Gabe von Naloxon gehemmt werden, was die Beteiligung körpereigener Opiode an der konditionierten Reaktion belegt.

Konditionierte pharmakologische Reaktionen, die auch ohne eine gerichtete Erwartung des Patienten entstehen können, wurden in verschiedensten körperlichen Systemen (Schmerz-, motorisches, Immun-, autonomes Nervensystem etc.) demonstriert [4]. Besonders faszinierend sind konditionierte Reaktionen im Immunsystem, das keiner willentlichen Kontrolle unterstellt ist. Auch hier kann die wiederholte Kopplung etwa des Immunsuppressivums Ciclosporin A (US, unkonditionierter Stimulus), das IL-2 und IFN- $\gamma$  hemmt, mit grüner Erdbeermilch (CS)

dazu führen, dass grüne Erdbeermilch allein (ohne Ciclosporin) zu einer signifikanten Hemmung von IL-2 und IFN- $\gamma$  führt [5].

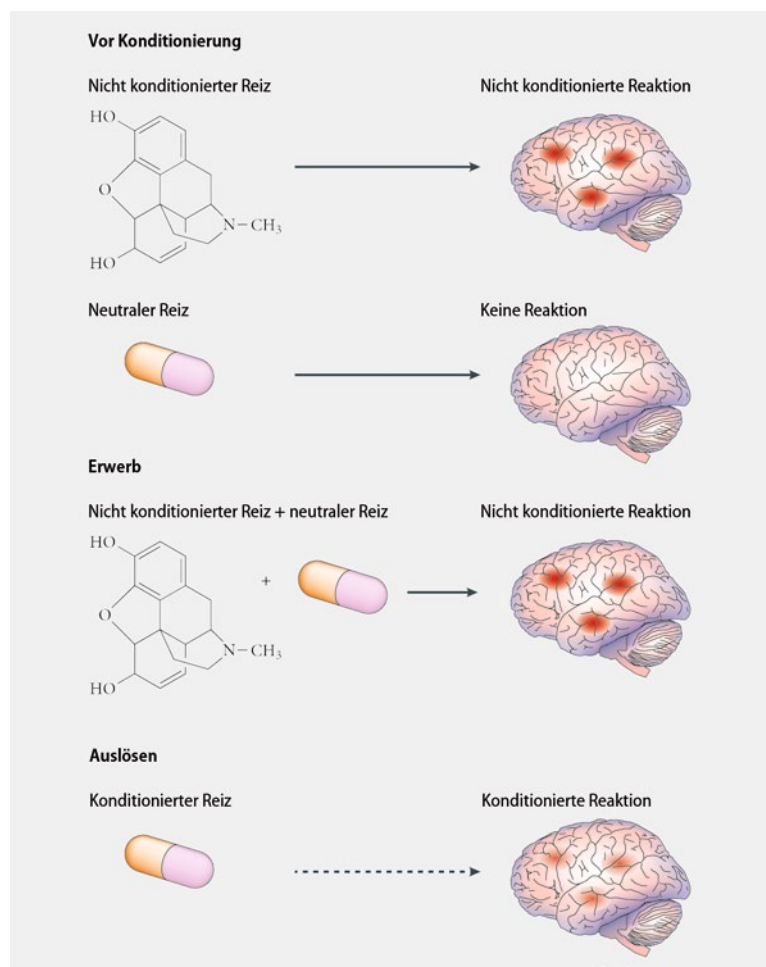
### Unterschiede in den körperlichen Systemen

Interessanterweise unterscheidet sich der Einfluss der Faktoren Erwartung und Lernen/Konditionierung auf die Entstehung der Placeboantwort in verschiedenen körperlichen Systemen. Während Schmerz, Stimmung (Depression) und Motorik sowohl experimentell als auch klinisch stark durch Erwartungseffekte zu beeinflussen sind, konnte sich bislang kein Einfluss von Erwartungseffekten auf autonome Körperfunktionen wie die Ausschüttung von Hormonen oder Immunfunktionen demonstrieren lassen. Diese scheinen ausschließlich durch Konditionierungsvorgänge beeinflussbar.

### Wirksamkeit von Placebos

Auch wenn sich in vielen Indikationsgebieten (z. B. Chemotherapien) klinische Studien mit Placebobehandlungen armen und/oder Wartegruppen ohne Behandlung ethisch und juristisch verbieten, lässt sich

Placeboeffekte sind keine Wirkungen von Milchzuckertabletten oder Kochsalzlösungen, sondern die dran geknüpfte positive Erwartung auf Befindlichkeit und Grunderkrankung.



1 Lernen als Schlüsselmechanismus von Placeboantworten. Aus [1] mit freundlicher Genehmigung von nature.

Die Wirksamkeit von Placebobehandlung gegenüber einer Nichtbehandlung ist mittlerweile für Schmerzlinderung oder für psychiatrische Indikationen belegt.

gerade aus diesem Vergleich auf die Wirksamkeit von Placebobehandlungen schließen, da er für spontane Fluktuationen und den natürlichen Verlauf der Grunderkrankung kontrolliert. So lässt sich die schmerzlindernde Wirkung von Placebobehandlungen mittlerweile sogar metaanalytisch nachweisen [6–8]. Auch für psychiatrische Indikationen wie etwa Major-Depression ist die Wirksamkeit von Placebobehandlung gegenüber einer Nichtbehandlung belegt [9, 10].

### Neurobiologische Mechanismen von Placeboeffekten

Die Placeboanalgesie ist nicht nur ein sehr robuster, sondern auch der am besten untersuchte Placeboeffekt. Schon in den 1970er-Jahren wiesen erste Untersuchungen darauf hin, dass die Placeboanalgesie mit der Ausschüttung von endogenen Opioiden assoziiert ist [11]. Funktionell-bildgebenden Untersuchungen ist es zu verdanken, dass die zentralnervösen Mechanismen dieser Opioidausschüttung mittlerweile gut charakterisiert sind. Aktuellen Modellen der Placeboanalgesie zufolge, beruht diese auf einer kognitiv getriggerten (Erwartung/Lernen) Aktivierung des deszendierenden, schmerzmodulierenden Systems, wobei dem dorsolateralen prefrontalen Kortex (DLPFC), dem rostralen anterioren Cingulum (rACC) und subkortikalen Kerngebieten wie dem periaquäduktalen Grau (PAG) eine Schlüsselrolle zukommen. Die Aktivierung des schmerzhemmenden Systems bedingt eine verminderte Aktivie-

rung schmerzrelevanter Areale, wie dem insulären, oder somatosensorischen Kortex, welche gemäß jüngster Untersuchungen der spinalen funktionellen MRT (fMRT) auf eine Modulation der nozizeptiven Signalverarbeitung bereits auf Höhe des spinalen Hinterhorns zurückzuführen ist [12].

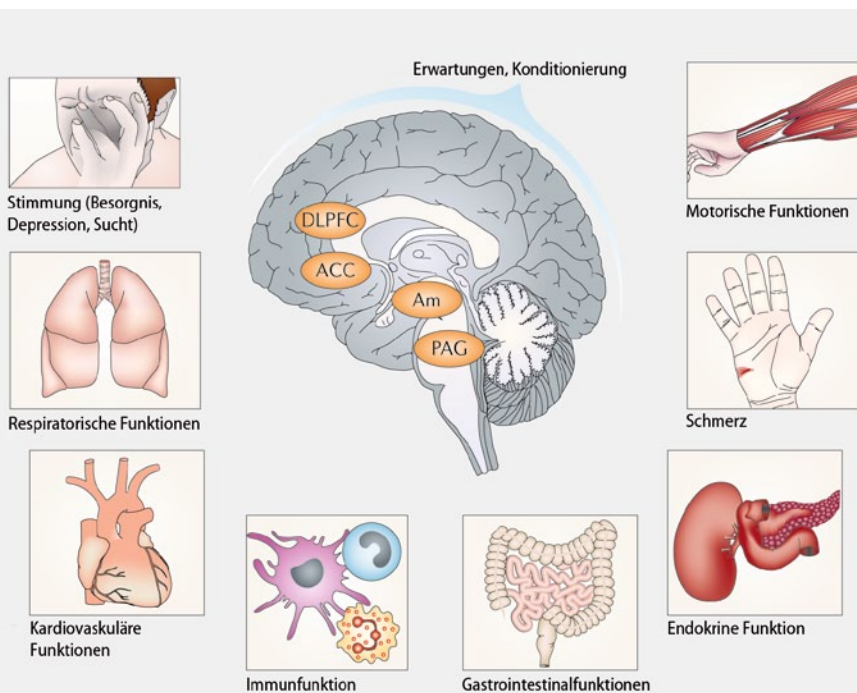
Sowohl pharmakologische Interventionen mit dem Opioidantagonisten Naloxon in Kombination mit fMRT [13] als auch Untersuchungen mit Opioid-Liganden-Positronen-Emissions-Tomografie (PET, z. B. [<sup>11</sup>C] Carfentanil-PET [14, 15]) belegen die substanzelle Beteiligung des endogenen Opioidsystems für die Schmerzhemmung während der Placeboanalgesie. Aktuellste Befunde deuten darauf hin, dass unter bestimmten Umständen (wiederholte Vorbehandlung mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum) auch das körpereigene Cannabinoidsystem an der Placeboanalgesie beteiligt sein kann [16]. Eine solche systemspezifische Aktivierung endogener Kaskaden konnte für zahlreiche Placeboantworten in anderen körperlichen Systemen gezeigt werden, von denen viele für die Neurologie von Bedeutung sind. Beispielhaft werden im Folgenden die Befunde für Angst und Depression sowie das motorische System berichtet.

#### Angst und Depression

Die angstlösende Wirkung von Placebo-Anxiolytika ist mit Veränderungen in denselben zentralen Netzwerken assoziiert, wie die Gabe von Diazepam [17], wobei das Ausmaß der Aktivierungsänderung in Arealen der Emotionsregulation sowohl mit der Behandlungserwartung als auch mit der tatsächlichen angstlösenden Wirkung korreliert. Ähnliche Befunde konnten für die zentralnervösen Korrelate der Wirkung von Placebos im Vergleich zum SSRI Fluoxetin bei Patienten mit Depression gezeigt werden [18]. Interessanterweise beeinflusst sogar die individuelle genetische Ausstattung in relevanten Neurotransmittersystemen das Ansprechen auf Placebobehandlungen von Angst und Depression. So zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen im Sertotonintransporter-Gen (SLC6A4) sowie dem TPH2-Gen und der Placeboantwort bei sozialer Angst, sowohl auf behavioraler als auch auf neuronaler Ebene (Amygdalaaktivität während des Trier-Sozial-Stress-Tests) [19], während Polymorphismen mit Einfluss auf das COMT-System mit dem Ansprechen auf Placebobehandlungen bei Depression assoziiert sind [20].

#### Motorisches System

Im motorischen System konnte gezeigt werden, dass die Verbesserung der Motorik bei Parkinson-Patienten mit der Aktivierung des extrapyramidalen dopaminergen Systems einhergeht. PET-Untersuchungen an Parkinson-Patienten mit dem Dopaminagonisten [<sup>11</sup>C] Racloprid zeigten eine Zunahme dopaminergener Neurotransmission im Striatum von Parkinson-Patienten nach der Gabe von Placebos,



© Springer Medizin, nach Enck et al., npg [1]

2 Placeboantworten liegen psychoneurobiologische Prozesse zugrunde. Aus [1] mit freundlicher Genehmigung von nature.

**T1** Mechanismen von Placebo- und Noceboantworten in unterschiedlichen körperlichen Systemen  
(übersetzt in Anlehnung an [1])

	Mechanismus
Schmerz	Aktivierung des endogenen opioidergen und dopaminergen Systems (Placebo), Aktivierung von Cholezystokinin und Deaktivierung des dopaminergen Systems (Nocebo).
Parkinson	Zunahme der dopaminergen Neurotransmission im Striatum, Veränderungen der neuronalen Aktivität in Basalganglien und Thalamus.
Depression	Veränderungen der metabolischen Aktivität in verschiedenen Hirnregionen, zum Beispiel cingulo-frontal und im ventralen Striatum.
Angst	Veränderungen der metabolischen Aktivität im anterioren cingulären und orbitofrontalen Kortex, Assoziation der Placeboresponse mit Polymorphismen in Genen für Serotonintransporter und Tryptophanhydroxylase 2.
Abhängigkeit/Sucht	Veränderung der metabolischen Aktivität in verschiedenen Hirnregionen.
Kardiovaskuläres System	Veränderung von zum Beispiel $\beta$ -adrenerger Aktivität.
Respiratorisches System	Konditionierung von Opiatrezeptoren im respiratorischen System.
Immunsystem	Konditionierung von Immunmediatoren (z. B. Interleukin2, Interferon $\gamma$ , Lymphozyten). Konditionierung von antihistaminergen Effekten bei allergischer Rhinitis.
Endokrines System	Konditionierung von Hormonausschüttungen (z. B. Wachstumshormone, Kortisol etc.)

Placeboantworten involvieren sehr ähnliche, wenn nicht dieselben physiologischen Systeme, die auch Angriffspunkt pharmakologischer Therapien sind.

welche die Patienten für Levodopa hielten [21]. Diese korrelierte mit der klinischen Verbesserung der Patienten (gemessen mit UPDRS). Auch intraoperativ erhobene Einzelzelleableitungen aus dem Nucleus subthalamicus zeigen eine Normalisierung der neuronalen Aktivität in diesem Bereich nach der scheinbaren Gabe von Levodopa [22, 23]. Ob jedoch diese Aktivierung des dopaminergen Systems spezifisch ist für die Verbesserung der Motorik bei Parkinson-Patienten ist unklar. Möglicherweise spielt das dopaminerge Belohnungssystem auch für andere Placeboeffekte, etwa im Schmerzsystem eine Rolle [24].

**Weitere Körpersysteme**

Analog zu diesen Befunden konnten physiologische Korrelate von Placeboeffekten in einer Vielzahl anderer körperlicher Systeme wie dem kardiovaskulären, dem respiratorischen, dem gastrointestinalen, dem Immunsystem etc.. charakterisiert werden, (►Abb. 2, ►Tab. 1). Zusammenfassend hat die Forschung der vergangenen Jahre demonstriert, dass Placeboantworten zentrale und peripher-physiologische Korrelate haben und sehr ähnliche, wenn nicht dieselben physiologischen Systeme involvieren, die auch Angriffspunkt pharmakologischer Therapien sind.

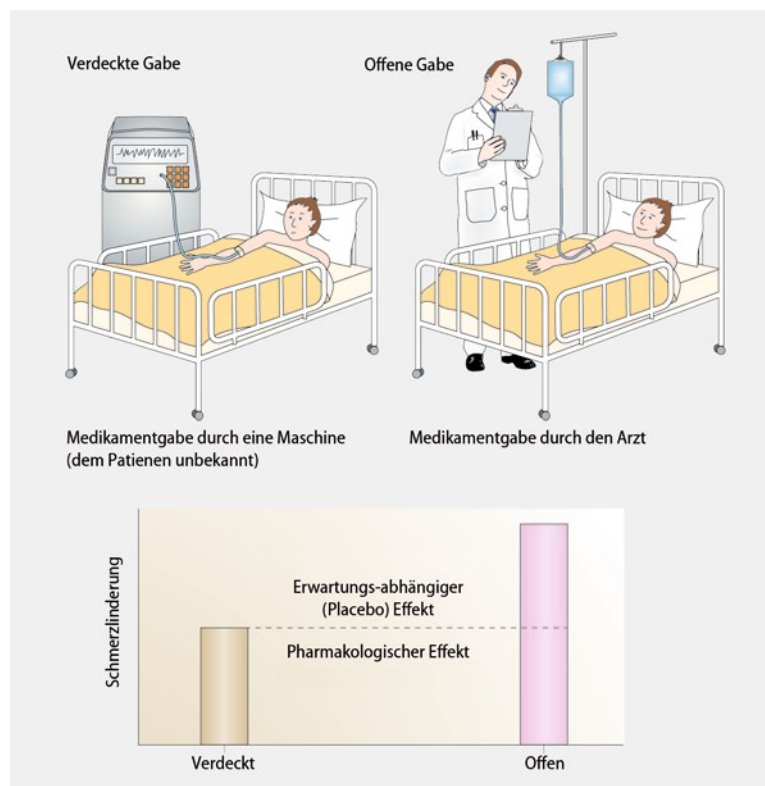
**Beitrag von Placeboeffekten zu aktiven pharmakologischen und anderen Behandlungen**

Parallel zu dem enormen Wissenszuwachs bei den neurobiologischen Mechanismen von Placeboeffekten, wird zunehmend deutlich, dass Placeboantworten in erheblichem Maß zur Wirksamkeit von medizinischen Behandlungen beitragen.

**Open-Hidden-Paradigmen**

Dies illustrieren die „Open-Hidden-Paradigmen“ [25], welche die Wirksamkeit von Medikamenten in ihrer „offenen“ und ihrer „verdeckten“ Vergabe vergleichen und damit den Einfluss von kognitiven Ef-

fekten (Erwartung) auf die Medikamentenwirkung darlegen. Bei der offenen Gabe erhalten die Patienten oder Probanden die Medikamente sichtbar und nehmen diese mit mehreren Sinnen wahr (►Abb. 3). In der verdeckten Gabe wissen sie weder ob noch wann genau das Medikament verabreicht wird, da die Applikation verdeckt erfolgt, etwa über eine computergesteuerte Infusionspumpe. Ein Vergleich dieser beiden Vergabebedingungen zeigt, dass eine



**3** Die Open-Hidden Drug-Paradigms. Aus [1] mit freundlicher Genehmigung von nature.

© Springermedizin, nach Enck et al., npg [1]

Die Open-Hidden-Paradigmen verdeutlichen, dass Placeboantworten, die durch Erwartung induziert werden, auch ohne Gabe eines Placebos auftreten.

offene Applikation selbst potenter Analgetika eine deutlich bessere schmerzreduzierende Wirkung erzielt als die verdeckte [3, 26]. Die analgetische Wirkung setzt sich demnach aus zwei Komponenten zusammen, aus einer pharmakologischen und aus einer kognitiv-getriggerten oder „psychologischen“ Komponente. Entsprechende Befunde sind nicht auf analgetische Behandlungen beschränkt, sondern wurden für verschiedene medizinische Behandlungen demonstriert. So steigert etwa eine positive Therapieerwartung den anxiolytischen Effekt von Diazepam auf postoperative Angst, den Effekt der STN-Stimulation auf die Motorik bei Morbus Parkinson [27] sowie die Wirkung psychotroper Substanzen wie delta 9-tetrahydrocannabinol [28, 29] oder Methylphenidate [30].

Die Open-Hidden-Paradigmen verdeutlichen, dass Placeboantworten, die durch Erwartung oder durch die Arzt-Patienten-Interaktion induziert werden, auch ohne Gabe eines Placebos auftreten und inhärent jede medizinische Behandlung beeinflussen sowie über die rein pharmakologische Wirkung hinaus abschwächen oder verbessern können.

#### Negative Erwartungen

Negative Erwartungen können Medikamenteneffekte sogar komplett aufheben. Dies zeigte eine aktuelle fMRT-Studie, in der das potente Opioidanalgetikum Remifentanyl in drei Erwartungsbedingungen appliziert wurde: ohne Erwartung (verdeckte Gabe), mit positiver Erwartung und mit negativer Erwartung. Auch in dieser Studie verdoppelte sich der analgetische Effekt nur durch das Wissen der Versuchsteilnehmer, dass sie das Analgetikum zusammen mit einem Hitzeschmerzreiz erhielten. In der dritten Bedingung, in der den Versuchsteilnehmern gesagt wurde, dass sie keine Therapie mehr erhielten und es stärker schmerzen könnte, hatte die Substanz keinen analgetischen Effekt mehr, obwohl die identische Dosis des Medikamentes verabreicht wurde. Parallele fMRT-Untersuchungen belegten die Erwartungsmodulation der Analgesie in klassischen sensorisch-diskriminativen Schmerzarealen wie dem Thalamus, der Insel und dem somatosensorischen Kortex. Die erwartungsinduzierte Verbesserung der analgetischen Wirkung wurde durch das deszendierende schmerzhemmende System mediiert. Während der Verschlechterung der Analgesie durch negative Erwartung zeigte sich eine spezifische Beteiligung des Hippocampus [31]. Diese an gesunden Versuchsteilnehmern durchgeführte Studie hat starke klinische Implikationen: Negative Erwartungen sowie komorbide Angst und Depression sind sehr häufig bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, vor allem chronischen Schmerzkrankungen. Die oben genannte Studie belegt, dass negative Erwartungen an die Therapie deren Erfolg beeinträchtigen und auch die Wirkung von eigentlich potenten Schmerzmitteln negativ beeinflussen kann.

Negative Erwartungen können Medikamenteneffekte sogar komplett aufheben.

#### Placebo- und Noceboantworten im klinischen Alltag

Darüber hinaus wird zunehmend evident, was schon seit der Antike postuliert wird (Platon, Charmides): Placeboantworten tragen in erheblichem Maß zur Wirksamkeit von medizinischen Behandlungen bei. Im Gegenzug können Noceboantworten die Wirksamkeit von eigentlich potenten pharmakologischen Substanzen abschwächen oder sogar komplett aufheben. Weiterhin sind Noceboeffekte sehr häufig für unerwünschte Wirkungen und sogar das Abbrechen medizinisch notwendiger Behandlungen verantwortlich [32–34]. Vor diesem Hintergrund wird aktuell bereits auf Leitlinienebene [35] diskutiert, wie Placeboantworten im klinischen Alltag nutzbringend eingesetzt werden können und mit welchen Strategien der negative Einfluss von Noceboantworten vermieden werden kann.

Auch wenn Placebobehandlungen sowohl in experimentellen als auch klinischen Studien mit ausgeprägtem klinischen Benefit verbunden sein können, verbietet sich die Darreichung von reinen Placebos im praktischen Alltag sowohl aus ethischen als auch juristischen Gründen [36], jedenfalls solange der Patient nicht über das Wesen der Placebobehandlung informiert wird. Werden allerdings die zugrunde liegenden Mechanismen wie Erwartung, Lernen und eine gezielte Arzt-Patienten-Kommunikation genutzt, um die Wirkung von pharmakologischen und anderen Behandlungen zu optimieren, verletzt der Einsatz von „Placebomechanismen“ begleitend zu bestehenden Therapien keinerlei ethische Grenze. Ganz im Gegenteil ist vor diesem Hintergrund die klinische Anwendung der zusätzlichen Placebokomponente ethisch sogar zu fordern, denn wenn diese wegfällt, wird dem Patienten die volle Wirksamkeit ihrer Medikamente vorenthalten.

#### Ausnutzung von Placeboeffekten und Vermeidung von Noceboeffekten

Die psychologischen Schlüsselmechanismen Erwartung und Lernvorgänge sowie eine gezielte Arzt-Patienten-Kommunikation sollten im klinischen Alltag genutzt werden, um die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Adhärenz bestehender pharmakologischer und anderer Therapien zu optimieren. Hierbei kann es schon helfen, Patienten intensiver und gezielter über ihre Erkrankung und Behandlungen aufzuklären, um positive Erwartungen zu wecken und negative Erwartungen und Befürchtungen zu vermeiden. Denn auch wenn man spontan glauben mag, „verdeckte“ Behandlungen kämen nur im Rahmen experimenteller Untersuchungen wie dem Open-Hidden-Paradigma vor, ist davon auszugehen, dass viele Behandlungen im klinischen Alltag im weiteren Sinne „verdeckte“ Behandlungen sind, da die Patienten oft nur ein eingeschränktes Wissen um eine Pharmakotherapie, deren Wirkweise und zu erwartende Wirkung haben. Dies betrifft auch Behandlungen im stationären Setting. Auch hier wissen Patien-

ten häufig nicht, welches Medikament in Infusionen enthalten ist. Vor dem Hintergrund, dass allein das Wissen um die Behandlung und eine positive Erwartungen die Wirksamkeit etwa von Schmerzmitteln verdoppeln kann, liegt hier ein großes bislang ungenutztes Potenzial für die Optimierung bestehender Therapien.

Eine Arbeit von Kaptchuk et al. unterstreicht die Bedeutung der Arzt-Patienten-Beziehung, die auch für die Aufklärung und Information essenziell ist. In einer Studie an Patienten mit Reizdarmsyndrom konnte er in einer dreiarmligen Studie (Wartegruppe, Placeboakupunktur mit limitiertem Arztkontakt, Placeboakupunktur mit verstärktem Arztkontakt) eine Dosis-Wirkungsbeziehung für den Faktor Arzt darstellen [37].

Auch Lernmechanismen können in der Pharmakotherapie gezielt eingesetzt werden. Motiviert durch die oben beschriebenen Befunde zur pharmakologischen Konditionierung konnte bereits in verschiedenen experimentellen und klinischen Studien gezeigt werden, dass nach einer „Akquisitionsphase“, in der zunächst die volle Dosis eines Medikaments verabreicht wird, zunehmend Verum durch Placebos (in derselben Darreichungsform) ersetzt und dennoch die Wirksamkeit durch die konditionierte Reaktion aufrechterhalten werden kann. Erste erfolgreiche Pilotstudien zu einer solchen „Placebo-kontrollierten Dosisreduktion“ bei erhaltener therapeutischer Wirksamkeit [38] gibt es für die antihistaminerge Behandlung der allergischen Rhinitis [39], der Behandlung der Psoriasis mit Kortikosteroiden, der Behandlung von ADHS mit Methylphenidat [40]. Tierexperimentell gibt es sogar positive Befunde zur gelernten Immunsuppression, die beispielsweise die Symptomatik und Mortalitätsrate bei Mäusen mit einer Variante des human Lupus erythematodes reduzierte oder die Abstoßungsreaktion nach heterotoper Herztransplantation bei Ratten signifikant verzögert [41, 42].

Weitere mögliche praktische Ansätze, die sich aus der Literatur ergeben, fasst Tabelle 2 (►Tab. 2) zusammen. Auch wenn diese Maßnahmen bis dato nicht in großen kontrollierten klinischen Studien untersucht wurden, legen experimentelle und kleinere klinische Studien deren Nutzen für den Patienten nahe.

### Ärztliche Kommunikation

Die aktuellen neurowissenschaftlichen Befunde zu den physiologischen Korrelaten von Placebo- und Noceboantworten sowie aktuellen Metaanalysen zu unerwünschten Wirkungen im Placeboarm von klinischen Studien unterstreichen die enorme Bedeutung der ärztlichen Kommunikation, die im derzeitigen überwiegend „bio-medizinischen“ Ansatz und im Übrigen auch in den Abrechnungsmöglichkeiten kaum zur Geltung kommt. Ärzte und andere Behandler sollten sich des Wertes aber auch des Risikopotenzials ihrer Sprache und Wortwahl bewusster

## T2 Anwendung von Placebomechanismen im klinischen Alltag

### Optimierung der Therapieerwartung

- ▶ Patientenverständliche Aufklärung über Grunderkrankung und Behandlung. Hierbei sollten an die individuelle Situation des Patienten angepasste Therapieziele formuliert und der Nutzen sowie positive Effekte der Behandlung in den Vordergrund gestellt werden, bevor mögliche unerwünschte Wirkungen besprochen werden.
- ▶ Patientenverständliche Information über die Wirkweise von Behandlungen und Medikamenten, Vermeiden unrealistischer Erwartungen.
- ▶ „Offene Medikamentengaben“, stationär und ambulant.
- ▶ Wiederauffrischen des Wissens um die pharmakologische Behandlung, deren Wirkweise und zu erwartende Wirkung im Verlauf; Anpassung individueller Therapieziele.
- ▶ Berücksichtigung von individuellen Präferenzen des Patienten bei der Wahl von Medikamenten oder anderen Behandlungen, wenn vertretbar.

### Ausnutzung von Lernmechanismen

- ▶ Kopplung der Medikamentenbehandlung mit sensorischen Ereignissen (Gefühl, Geschmack, Geruch etc.).
- ▶ Assoziation der Gabe von Medikamenten mit angenehmen Gefühlen und Erwartungen.
- ▶ Kombination von Medikamentengaben mit anderen nicht medikamentösen Maßnahmen, die das Zielsymptom ändern (z. B. Entspannungstechniken bei Schmerztherapie).
- ▶ Als individueller Heilversuch oder in der Zukunft: placebokontrollierte Dosisreduktion (interspersed placebos).

### Allgemeine Maßnahmen

- ▶ Behandlung einer Komorbidität Angst und/oder Depression, da diese vermutlich mit Placeboeffekten interferieren.
- ▶ Empathische und authentische Arzt-Patienten-Kommunikation.

sein. Entsprechende Kommunikationstrainings sollten Teil der Ausbildung junger Mediziner sein.

### Interindividuelle Unterschiede

Eine große Herausforderung bei der gezielten klinischen Anwendung von Placeboantworten ist die interindividuelle Varianz von Placeboantworten generell. Diese reicht etwa bei der Placeboanalgesie von einer geringen Schmerzlinderung bis zur kompletten Schmerzfreiheit selbst stark chronifizierter Schmerzsyndrome. Diese Varianz spiegelt sich auch in den Placeboarmen der klinischen Studien wieder.

### Prädiktoren

Ein Schwerpunkt aktueller Forschungsbemühungen ist daher die Charakterisierung von psychologischen, physiologischen, genetischen und anderen Prädiktoren der individuellen Fähigkeit Placeboantwort in bestimmten körperlichen Systemen zu generieren. Bislang ist das Wissen bezüglich potenzieller Prädiktorvariablen für eine Placeboantwort noch lückenhaft. So scheinen psychologische Variablen wie die Ängstlichkeit von Probanden oder Patienten, das Ausmaß an Depressivität oder Optimismus einen Teil der Varianz in der Placeboantwort zu erklären [1]. Auch die genetische Ausstattung beeinflusst die individuelle Placeboantwort, wie eine Studie an Patientinnen mit Reizdarmsyndrom belegt. Hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Benefit in dem Placeboarm mit verstärkter Arzt-Patienten-Kommunikation und der Anzahl der Methionin-Allele im COMT val158met Polymorphismus (rs4633). Patienten, die homozygot für das met/met Allel waren, zeigten die ausgeprägteste Placeboant-

Die Arzt-Patienten-Kommunikation ist ein wichtiger Einflussfaktor von Placeboantworten und sollte gezielt eingesetzt werden, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit medizinischer Behandlungen zu unterstützen.

Mechanismen der Placeboantworten können zusammen mit den pharmakologischen synergistische Effekte erzielen, um den klinischen Nutzen für die Patienten zu maximieren.

wort während Patienten, die homozygot für val/val waren, weniger von der warmen und empathischen Haltung des Behandlers profitierten [43].

Auch die individuelle Hirnanatomie scheint die Fähigkeit, mit einer Placeboantwort zu reagieren, zu beeinflussen. Für die Placeboanalgesie konnte ein Zusammenhang zwischen der individuellen strukturellen und funktionellen Konnektivität innerhalb schmerzmodulierender Netzwerke und der Placeboantwort sowohl in gesunden Versuchsteilnehmern [44, 45] als auch bei Patienten gezeigt werden [46]. Die Bedeutung der funktionellen und strukturellen Integrität erwartungsrelevanter Netzwerke für die Generierung von Placeboantworten wird in der eingeschränkten Placeboanalgesie in Patienten mit Morbus Alzheimer deutlich. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden, dass der Verlust von Frontalhirnfunktionen (gemessen mit behaviouralen Maßen, Frontal Assessment Battery) sowie Veränderungen der Konnektivität des Frontalhirns mit anderen Hirnarealen (EEG) mit einer Einschränkung der additiven Placeboanalgesie in einem Open-Hidden-Paradigma mit einem Lokalanästhetikum assoziiert sind [47]. Diese Studie sollte in größeren klinischen Populationen und gegebenenfalls bei anderen Krankheitsbildern repliziert werden, weist aber bereits darauf hin, dass der Verlust oder die Beeinträchtigung von Frontalhirn-vermittelten Erwartungseffekten die Effektivität von analgetischen und möglicherweise auch anderen Therapien, welche im klinischen Setting immer aus einer Verum- und einer Erwartungskomponente bestehen, dramatisch reduzieren kann. Dies hat hochrelevante Implikationen für die Therapie von Patienten mit Erkrankungen des Frontalhirns, aber auch für das therapeutische Setting von Schmerztherapie im Allgemeinen.

Vor dem Hintergrund, dass Placeboantworten substanzial zum therapeutischen Outcome vieler Behandlungen beitragen, ist der weitere Erkenntnisgewinn bezüglich möglicher Prädiktoren von Placeboantworten von großer Bedeutung, sowohl für den klinischen Alltag als auch eine mögliche Stratifizierung in klinischen Studien.

### Fazit für die Praxis

Diese aktuellen neurowissenschaftlichen und klinischen Befunde zu Placeboantworten haben weit reichende Implikationen für die praktische Behand-

lung auch von Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Dabei sollte das Ziel sein, mit dem Einsatz der den Placeboantworten zugrunde liegenden Mechanismen zusammen mit den pharmakologischen Therapien synergistische Effekte zu erzielen, um so den klinischen Benefit für die Patienten zu maximieren. Hierfür ist eine umfassende, verständliche und positive Elemente betonende Aufklärung über die Erkrankung und die angestrebten Therapien sowie eine wertschätzende, einfühlsame Arzt-Patienten-Beziehung essenziell. Gleichzeitig müssen unerwünschte Wirkungen, welche durch negative Erwartungen (Nocebo) getriggert werden, vermieden werden, um Wirksamkeit und Adhärenz zu verbessern. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Gabe von reinen Placebos (Scheinmedikamenten), auch wenn diese sowohl experimentell als auch in klinischen Studien wirksam sind, ethisch und juristisch hochproblematisch und damit nicht zu empfehlen ist.

Auch ergeben sich neue Impulse für die pharmakologische Forschung. Zum einen wird zunehmend in Frage gestellt, dass es sich bei der in klinischen Studien typischerweise durchgeführten Placebokontrolle um eine geeignete Kontrollbedingung handelt. Krankheits- und substanzspezifische neurobiologische Interaktionen zwischen kognitiven und pharmakologischen Faktoren sind bislang nur ungenügend untersucht und verstanden. Diese Problematik ist Gegenstand intensiver Diskussionen und Motor für die Entwicklung neuer Designs für klinische Studien [48].

Zukünftige klinische Studien sollten versuchen, die Wechselwirkung aus Medikamenten und körpereigenen Regulationsmechanismen zu optimieren, um für den Patienten den maximalen Benefit einer Therapie zu erreichen. Im Rahmen künftiger Verhaltensinterventionsprogramme könnte der Einsatz von Erwartungseffekten [49] und Konditionierungsprotokollen als supportive Therapie zur pharmakologischen Behandlung neue Wege zur Behandlungsoptimierung eröffnen. Diese würden darauf abzielen, eingesetzte Medikamentendosen und damit unerwünschte Nebenwirkungen und Behandlungskosten zu reduzieren und parallel dazu die Behandlungseffizienz zum Wohle der Patienten zu maximieren.

Literatur: [www.springermedizin.de/info-np](http://www.springermedizin.de/info-np)



Prof. Dr. med. Ulrike Bingel

Universitätsklinikum Essen  
Abteilung für Neurologie  
Universität Duisburg-Essen  
Hufelandstr. 55, 45147 Essen  
E-Mail: [ulrike.bingel@uk-essen.de](mailto:ulrike.bingel@uk-essen.de)

### Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

# CME-Fragebogen

FIN IN14013n

gültig bis 11.02.2014

Teilnehmen und Punkte sammeln, können Sie

- als e.Med-Abonnent an allen Kursen der e.Akademie,
- als Abonnent einer Fachzeitschrift an den Kursen der abonnierten Zeitschrift oder
- als Leser dieses Magazins – zeitlich begrenzt – unter Verwendung der FIN.

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme ist nur online unter [www.springermedizin.de/eAkademie](http://www.springermedizin.de/eAkademie) möglich.
- Ausführliche Erläuterungen unter [www.springermedizin.de/info-eakademie](http://www.springermedizin.de/info-eakademie)



Diese CME-Fortbildungseinheit ist von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei bzw. drei Punkten zur zertifizierten Fortbildung anerkannt.

DOI: 10.1007/s15005-013-0310-4

## Plazeboeffekte

Unter Placeboeffekten versteht man ...

- ... eingebildete Effekte.
- ... Effekte sozialer Erwünschtheit.
- ... Report Bias.
- ... positive physiologische oder psychologische Effekte nach der Behandlung mit Scheinmedikamenten oder Scheinoperationen.
- ... statistisches Rauschen in klinischen Studien.

Unter Placeboantworten versteht man ...

- ... den natürlichen Verlauf einer Erkrankung.
- ... Regression zur Mitte.
- ... positive physiologische oder psychologische Effekte, die auf die Erwartungshaltung, assoziative Lernprozesse und eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation zurückzuführen sind.
- ... Scheinantworten.
- ... statistisches Rauschen in klinischen Studien.

Placeboantworten ...

- ... liegen komplexe psychoneurobiologische Mechanismen zugrunde.
- ... haben kein körperliches Korrelat.
- ... sind rein psychologische Effekte.
- ... sind eingebildet.
- ... sind von Gegnern der Pharmaindustrie erfunden.

Die Placeboanalgesie ...

- ... ist ein zu vernachlässigender Effekt.
- ... ist bezüglich ihrer Mechanismen weitestgehend unverstanden.
- ... führt zu einer Schmerzverstärkung durch Erwartung.
- ... tritt nur bei Kindern auf.
- ... ist mit der Aktivierung des deszendierenden, opioidergen, schmerzmodulierenden Systems assoziiert.

Placeboantworten im Bereich von Angst und Depression ...

- ... sind mit Veränderungen in emotionsregulatorischen Netzwerken sowie der genetischen Ausstattung in relevanten Neurotransmittersystemen assoziiert.
- ... sind klinisch zu vernachlässigen.
- ... treten nur bei besonders suggestiblen Patienten auf.
- ... sollten im klinischen Alltag möglichst minimiert werden.
- ... gibt es nicht.

Die Arzt-Patienten-Kommunikation ...

- ... spielt für das therapeutische Outcome keine Rolle.
- ... ist ein wichtiger Einflussfaktor von Placeboantworten und sollte gezielt eingesetzt werden, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungen zu unterstützen.
- ... ist überbewertet und sollte aus dem Lernzielkatalog von Medizinstudierenden entfernt werden.

- ... spielt für die Patientenzufriedenheit keine Rolle.
- ... ist nur bei der Behandlung von psychiatrischen Patienten relevant.

Die Open-Hidden Drug-Paradigmen ...

- ... untersuchen die Wirkung von Alkohol in Abhängigkeit der Beleuchtung.
- ... untersuchen die Wirkung psychotroper Substanzen in verschiedenen Applikationsformen.
- ... erlauben die Untersuchung von Erwartungseffekten auf die Wirksamkeit von aktiven pharmakologischen Substanzen.
- ... sind in Deutschland verboten.
- ... demonstrieren, dass die Erwartung für die Wirksamkeit von Medikamenten keine Rolle spielt.

Welche Aussage trifft auf Placeboantworten und klinischen Kontext zu?

- Placeboantworten gibt es im klinischen Kontext nicht.
- Placeboantworten tragen bei vielen neurologischen Erkrankungen zum Gesamterfolg der Therapie bei und sollten durch eine gezielte Ausnutzung von Erwartungs- und Lernmechanismen sowie eine gezielte Arzt-Patienten-Kommunikation gefördert werden.
- Placeboantworten sollten im klinischen Kontext minimiert werden, um den Effekt von spezifischen pharmakologischen Effekten nicht zu verschleiern.

- Placeboantworten spielen im klinischen Kontext keine Rolle.
- Placeboantworten schaden den Patienten.

#### Was trifft auf Placeboantworten zu?

- Sie sind bei allen Patienten gleich.
- Sie sind in allen körperlichen Systemen gleich.
- Sie sind sehr gut vorhersehbar.
- Sie sind bei ängstlichen und depressiven Patienten mit schlechten Vorerfahrungen besonders groß.
- Sie unterliegen einer ausgeprägten interindividuellen Varianz.

#### Behandlungen mit Placebos...

- ... sind im klinischen Alltag besonders vertretbar, wenn der Patient über die Natur des Placebos belogen wird.
- ... dürfen nur bei Kindern angewandt werden.
- ... dürfen nur bei Volljährigen angewandt werden.
- ... sind außerhalb von klinischen Studien mit ethischen und juristischen Problemen verbunden. Daher sollte versucht werden, der Wirkung von Placebos zugrunde liegenden Mechanismen (Erwartung, assoziatives Lernen) zu nutzen, um pharmakologische Behandlungen zu optimieren.
- ... sind verboten.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/eakademie](http://springermedizin.de/eakademie) verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



## Top bewertet in der e.Akademie



### Neurologie

#### ► Apraxien

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 12/2013  
 von: Georg Goldenberg  
 Zertifiziert bis 18.12.2014  
 Medienformate: e.CME, e.Tutorial

#### ► Migräne bei Kindern und Jugendlichen

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 11/2013  
 von: Charly Gaul  
 Zertifiziert bis 22.11.2014  
 Medienformate: e.CME, e.Tutorial

#### ► Gliome: Moderne Therapiestrategien bei hirneigenen glialen Tumoren

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 10/2013  
 von: Wolfgang Wick und Michael Platten  
 Zertifiziert bis 23.10.2014  
 Medienformate: e.CME, e.Tutorial

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in die Suche auf [www.springermedizin.de/eAkademie](http://www.springermedizin.de/eAkademie) eingeben.

#### Teilnahmemöglichkeit:

##### Exklusiv im e.Med-Paket

Mit e.Med können Sie diese und alle übrigen Fortbildungskurse der e.Akademie von Springer Medizin nutzen.

In der e.Akademie werden neben dem Medienformat e.CME (Beitrags-PDF plus CME-Fragebogen) zahlreiche Kurse auch als e.Tutorial angeboten. Dieses Medienformat ist speziell für die Online-Fortbildung konzipiert und didaktisch optimiert. e.Tutorials stehen ausschließlich im e.Med-Paket zur Verfügung.

Weitere Informationen zum e.Med-Paket und Gratis-Testangebot unter

[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)



Literatur

1. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(3):191-204. Epub 2013/03/02.
2. Klinger R. [The potential of the analgetic placebo effect - S3-guideline recommendation on the clinical use for acute and perioperative pain management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(1):22-9. Epub 2010/01/22. Das Potenzial des analgetischen Placeboeffektes - S3-Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen. rklinger@uni-hamburg.de.
3. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999;19(1):484-94.
4. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003;23(10):4315-23.
5. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *Faseb J*. 2002;16(14):1869-73.
6. Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 2002;99(3):443-52.
7. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1594-602.
8. Vase L, Petersen GL, Riley JL, 3rd, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*. 2009;145(1-2):36-44.
9. Krogsboll LT, Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC medical research methodology*. 2009;9:1. Epub 2009/01/07.
10. Rutherford BR, Mori S, Sneed JR, Pimontel MA, Roose SP. Contribution of spontaneous improvement to placebo response in depression: a meta-analytic review. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(6):697-702. Epub 2012/03/14.
11. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2(8091):654-7.
12. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 2009;326(5951):404.
13. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009;63(4):533-43.
14. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*. 2005;25(34):7754-62. Epub 2005/08/27.
15. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(26):11056-61.
16. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature medicine*. 2011;17(10):1228-30. Epub 2011/10/04.
17. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*. 2005;46(6):957-69. Epub 2005/06/15.
18. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):728-37.
19. Furmark T, Appel L, Henningson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci*. 2008;28(49):13066-74.
20. Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):372-7.
21. de La Fuente-Fernandez R, Lim AS, Sossi V, Holden JE, Calne DB, Ruth TJ, et al. Apomorphine-induced changes in synaptic dopamine levels: positron emission tomography evidence for presynaptic inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(10):1151-9.
22. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesarè M, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci*. 2004;7(6):587-8.
23. Benedetti F, Lanotte M, Colloca L, Ducati A, Zibetti M, Lopiano L. Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *J Physiol*. 2009;587(Pt 15):3869-83.
24. Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, Duncan GH, Bushnell MC. The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci*. 2009;29(15):4882-7. Epub 2009/04/17.
25. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. Hidden administration of drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(5):651-61.
26. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*. 2001;93(1):77-84.
27. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):679-84.
28. Kirk JM, Doty P, De Wit H. Effects of expectancies on subjective responses to oral delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59(2):287-93.
29. Metrik J, Rohsenow DJ, Monti PM, McGeary J, Cook TA, de Wit H, et al. Effectiveness of a marijuana expectancy manipulation: Piloting the balanced-placebo design for marijuana. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009;17(4):217-25.
30. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*. 2003;23(36):11461-8.
31. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):70ra14.
32. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *Journal of affective disorders*. 2009;118(1-3):1-8. Epub 2009/02/28.

33. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Archives of internal medicine*. 2006;166(2):155-60. Epub 2006/01/25.
34. Nestoriuc Y, Orav EJ, Liang MH, Horne R, Barsky AJ. Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis care & research*. 2010;62(6):791-9. Epub 2010/03/02.
35. Klinger R. The potential of the analgetic placebo effect - s3-guideline recommendation on the clinical use for acute and perioperative pain management. *Anesthesiol Intensiv-med Notfallmed Schmerzther*.45(1):22-9.
36. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth*. 2009;9(12):39-47.
37. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*. 2008;336(7651):999-1003.
38. Doering BK, Rief W. Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(3):165-72. Epub 2012/01/31.
39. Goebel MU, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR. Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychother Psychosom*. 2008;77(4):227-34.
40. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder? *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2010;31(5):369-75. Epub 2010/05/25.
41. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*. 1982;215(4539):1534-6. Epub 1982/03/19.
42. Schedlowski M, Pacheco-Lopez G. The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(2):176-85. Epub 2009/08/25.
43. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Ziegler DC, Douaiher J, Jensen KB, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PLoS one*. 2012;7(10):e48135. Epub 2012/10/31.
44. Stein N, Sprenger C, Scholz J, Wiech K, Bingel U. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*. 2012;153(11):2210-7. Epub 2012/09/11.
45. Kong J, Jensen K, Loiotile R, Cheetham A, Wey H-Y, Tan Y, et al. Functional connectivity of frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain*. 2012;in press.
46. Hashmi JA, Baria AT, Baliki MN, Huang L, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain*. 2012;153(12):2393-402. Epub 2012/09/19.
47. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*. 2006;121(1-2):133-44.
48. Rief W, Bingel U, Schedlowski M, Enck P. Mechanisms Involved in Placebo and Nocebo Responses and Implications for Drug Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2011.
49. Laferton JA, Shedden Mora M, Auer CJ, Moosdorf R, Rief W. Enhancing the efficacy of heart surgery by optimizing patients' preoperative expectations: study protocol of a randomized controlled trial. *American heart journal*. 2013;165(1):1-7. Epub 2012/12/15.