

Diplomarbeit

**Placebo.
Ein Nichts in Verkleidung?**

**Zusammenschau wichtiger Aspekte im Begriffsfeld Placebo mit
Schwerpunkt auf den Mechanismen der Placebo-Wirkung**

eingereicht von

Simone Seeber

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. i. R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler
Univ. Prof. Dr. med. univ. Josef Donnerer**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.11.2016

Simone Seeber eh

Danksagungen

Danken möchte ich Herrn Prof. Beubler für die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Patin Dr. Verena Hintner. Ich danke dir für deine stete Begeisterung, deine Expertise und deine unermüdliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht. Für mich bist du Gold wert.

Danken möchte ich auch meinen Eltern Paul und Franka und meinem Bruder Christoph, ohne sie wäre ich heute nicht hier. Ihr habt mich immer unterstützt und mir Vertrauen entgegengebracht. Danke für euren Rückhalt, auf den ich mich immer verlassen kann. Auch dir, Mutti, danke ich im Zuge dieser Arbeit für dein unermüdliches Interesse an meiner Person und meinem Werdegang.

Von Herzen möchte ich mich auch bei Christian bedanken, in allen Höhen und Tiefen warst du immer an meiner Seite.

Zusammenfassung

Kein anderes Phänomen spiegelt das Zusammenspiel zwischen Psyche und Körper so deutlich wider wie der Placebo-Effekt. Als „Schein“-Intervention oder Leerpräparat war der Begriff über lange Zeit negativ konnotiert. Der Blickwinkel auf Placebo als rein psychologisches Phänomen hat sich in den letzten Jahrzehnten aber geöffnet; in der klinischen Forschung spielt Placebo als Kontrollinstrument für den Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie und für die Zulassung von Arzneimitteln eine zentrale Rolle und in experimentellen Studien steht die Erforschung der Placebo-Wirkung im Fokus.

In diesem Zusammenhang bedeutsame Forscher sind H. Beecher, J.D. Levine und F. Benedetti.

Becher war maßgeblich an der Neubewertung und dem Beginn der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit Placebo beteiligt. Levine et al. gelang der erstmalige Nachweis der endogenen Opioid-Freisetzung und dadurch der neurochemische Nachweis der Placebo-Wirkung. Benedetti steht stellvertretend für experimentelle Studien am Phänomen Placebo, indem er die zugrundeliegenden Mechanismen erforscht.

Aufbauend auf ihren Studien konnten in der vergangenen Dekade durch bildgebende Verfahren neurobiologische Veränderungen im ZNS, etwa die Freisetzung von Neurotransmittern, sichtbar gemacht und so die Placebo-Wirkung objektiviert werden. Damit war der Erkenntnisschritt vom rein psychologischen Ereignis hin zum komplexen psychoneurobiologischen Phänomen gemacht.

Es lässt sich also festhalten, dass es bei Placebo um mehr geht, als die Etymologie ahnen lässt; das inerte Scheinmedikament dient als Mediator des Placebo-Effekts und bezieht sich auf Wirkungen, die sich innerhalb des therapeutischen Kontexts abspielen. Die Konditionierung und die Erwartungshaltung in allen ihren Facetten haben sich dabei als wesentliche zugrundeliegende Mechanismen herauskristallisiert und hier liegt auch der Ansatzpunkt für die Übertragung und das Zurnutzemachen des Placebo-Effekts im klinischen Alltag. Placebos können bis dato keine Krankheit heilen, allerdings Symptome lindern; besonders gut erforscht ist das in der Analgesie.

Diese Diplomarbeit hat sich zum Ziel gemacht, das Phänomen Placebo zu erklären und zu beweisen, dass diese inerte Pille nicht bloß auf ein Nichts in Verkleidung zu reduzieren ist.

Abstract

No other phenomenon reflects the interaction between mind and body so distinctly as the placebo effect. As a sham intervention or inert substance the term had a negative connotation for a long time. However, the notion of placebo as a simple psychological phenomenon has been challenged in the last decades. In the field of clinical research placebo plays a key role in the proof of effectiveness of a treatment and in the approval of new drugs. Also experimental studies focus on the research of the placebo effect itself.

Prominent scientists in this respect are H. Beecher, J.D. Levine and F. Benedetti.

Becher played a crucial part in the reassessment and inception of the scientific discussion related to placebo. Levine et al. first demonstrated the release of endogenous opioids and therefore presented the neurochemical evidence of the placebo-effect.

Benedetti is representative for experimental research on the placebo phenomenon by exploring the underlying mechanisms. Based on their research, neuroimaging techniques have been able to visualize alterations in the ZNS in the last decade, a.o. the neurotransmitter release, thus objectifying the placebo effect. This enabled the step from a simple psychological event toward a complex psychoneurobiological phenomenon.

It can therefore be concluded that placebo is more than the etymology suggests. The inert sham drug serves as mediator of the placebo effect and correlates to the effect that takes place within the therapeutic context. Conditioning and all aspects of expectations emerged to be the substantial underlying mechanisms. This was determined to be the starting point for the transfer and the utilization of the placebo effect in the clinical setting.

To date placebos cannot heal diseases, but they can improve symptoms. This fact is particularly well explored in the field of analgesia.

This diploma thesis aims to explain the phenomenon placebo and to prove that the inert placebo drug is not to be reduced to non-effectiveness in disguise.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VII
EINLEITUNG.....	1
1 URSPRUNG, ENTWICKLUNG UND BEDEUTUNGSGEWINN VON PLACEBO-INTERVENTIONEN	2
2 DEFINITIONEN: VERSUCHE EINER KONKRETISIERUNG.....	4
2.1 ETYMOLOGIE	4
2.2 PLACEBO VERSUS NOCEBO.....	5
2.3 PLACEBO-EFFEKT, PLACEBO-ANTWORT UND PLACEBO-REAKTION.....	6
2.4 PLACEBO-TYPEN	8
3 FORMEN UND EINSATZGEBIETE VON PLACEBOS.....	10
3.1 APPLIKATIONSFORMEN – DIE MACHT DER ÄUßEREN ERSCHEINUNG.....	10
3.2 EINSATZGEBIETE	11
4 WISSENSCHAFTLICHES ARBEITEN IN DER PLACEBO-FORSCHUNG.....	13
4.1 MERKMALE UND WERKZEUGE WISSENSCHAFTLICHER STUDIEN.....	14
4.1.1 <i>Randomisierung, Verblindung, Kontrolle.....</i>	<i>14</i>
4.2 STUDIENRICHTUNGEN UND DESIGNS IN DER PLACEBO-FORSCHUNG	16
4.2.1 <i>Experimentelle Studien und die Problematik der Manipulation.....</i>	<i>17</i>
4.2.2 <i>Klinische Studien und der Versuch, den Placebo-Effekt zu minimieren oder auszunutzen...23</i>	<i>23</i>
4.3 ETHISCHE ASPEKTE UND GRUNDLAGEN.....	28
5 MECHANISMEN DER PLACEBO-WIRKUNG.....	33
5.1 NEUROPSYCHOLOGISCHE MECHANISMEN.....	34
5.1.1 <i>Klassische Konditionierung nach Pawlow</i>	<i>34</i>
5.1.2 <i>Erwartungstheorie</i>	<i>40</i>
5.1.3 <i>Verhältnis von Konditionierung und Erwartung.....</i>	<i>46</i>
5.2 NEUROBIOLOGISCHE MECHANISMEN.....	47
5.2.1 <i>Placebo-Analgesie und ihre neurochemischen Grundlagen.....</i>	<i>48</i>
5.2.2 <i>Dopamin - „ein Stoff, der Flügel verleihen kann“ und sein Einfluss auf Morbus Parkinson.....</i>	<i>52</i>
5.2.3 <i>Neurostrukturelle Beziehungen in der Bildgebung.....</i>	<i>55</i>
6 LEITGEDANKEN FÜR DIE KLINISCHE ANWENDUNG UND AUSBLICK	59
LITERATURVERZEICHNIS (ALPHABETISCH)	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen Placebo-Effekt und Placebo-Reaktion	7
Abbildung 2: Darstellung des „Open/Hidden“-Paradigmas.....	19
Abbildung 3: Das balancierte Placebodesign.....	20
Abbildung 4: Das balancierte crossover design.....	22
Abbildung 5: Das „Free Choice“-Paradigma.....	23
Abbildung 6: Crossover Design.....	25
Abbildung 7: Sequential Parallel Comparison Design.....	26
Abbildung 8: Zusammenspiel zwischen Kognition und Konditionierung.....	33
Abbildung 9: Konditionierungsprozess.....	35
Abbildung 10: Mechanismen der Placebo-Analgesie.....	48
Abbildung 11: Choleystokinin und endogene Opiode.....	50
Abbildung 12: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Oxytocin-Freisetzung und Vertrauensaufbau durch Aktivitätsminderung der Amygdala.....	51
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Aktivierungskaskade im Gehirn.....	52
Abbildung 14 Vereinfachte Darstellung des Belohnungskreislaufs.....	53
Abbildung 15: Für den Placebo-Effekt bedeutsame, schmerzrelevante Hirnregionen.....	56

Einleitung

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit dem Thema "Placebo" und ist in Form einer Literaturrecherche erarbeitet worden.

Zunächst wird das Begriffsfeld Placebo konkretisiert, Formen und Einsatzgebiete werden herausgearbeitet und besonders aktuelle Studienergebnisse aufgezeigt. Diese Arbeit soll eine Zusammenschau der Entwicklung im Forschungsfeld Placebo sein, von deren Ursprung bis hin zum erneuten additiven Gebrauch auch im klinischen Alltag. Besonderes Augenmerk wird auf die dem Placebo-Effekt zugrundeliegenden Mechanismen gelegt und die Placebo-Bedeutung besonders im Bereich der Analgesie beschrieben.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, dem Leser einen fundierten Überblick über den derzeitigen Wissensstand zu vermitteln und zu beweisen, dass „Placebo: Kein Nichts in Verkleidung ist.“

1 Ursprung, Entwicklung und Bedeutungsgewinn von Placebo-Interventionen

Die menschliche Einflussnahme in einen Krankheitsverlauf hat in der Geschichte aller Völker immer schon Wirkstoffe und Kultus vermengt. Heiler, Magier, Priester waren oft ein und dieselbe Person, eine ganzheitliche Herangehensweise basierend auf Erfahrungen und Versuchen die Regel. Denker und Philosophen der antiken Welt haben ihren Weltbildern dann versucht einen rationalen Unterbau zu geben und auch die Heilkunde beeinflusst. So entstand die „Schulmedizin“, verkörpert durch den überragenden Arzt der Griechen, Hippokrates (460-377 v. Chr.). Historische Aufzeichnungen über die positiven Effekte psychologischer Einflussnahmen auf einen Krankheitsverlauf finden sich aber auch schon in antiken Texten. So lässt sich beispielsweise bei Platon nachlesen, dass ein Krankheitsverlauf durch die Kraft der Worte beeinflusst werden kann. Um den Patienten positiv zu stimmen, erschien ihm auch eine Täuschung über seinen wirklichen Zustand legitim [Platon Charmides 155e].

Die Bedeutung der psychologischen Komponente, dezidiert auch der Patientenerwartung bezüglich Krankheitsverlauf, betonte sehr deutlich eine weitere medizinische Kapazität der Antike, Galenos von Pergamon (129-200 n. Chr.) [Macedo (2003)].

Die Verzahnung von Psyche und Körper im Heilverfahren lässt sich auch in der weiteren Geschichte regelmäßig nachweisen und auch die Verwendung von Scheinmedikamenten scheint üblich gewesen zu sein. Deren Gebrauch und auch der Einsatz von Prozeduren, die wir heute unter Placebo einstufen würden, folgte oft dem Grundsatz: Der Zweck/Erfolg heiligt die Mittel! Auch wenn die ursächlichen Zusammenhänge nicht klar waren, konnten sie vielleicht einen Nutzen erbringen oder zumindest keinen Schaden anrichten, so die damalige Einstellung.

Mit der Aufklärung und den Fortschritten in der Medizin hoffte man auf derartige Scheininterventionen allerdings bald verzichten zu können [Shapiro (1968)]. Sie waren in dieser Zeit und Bildungsschicht also klar negativ konnotiert.

Im medizinischen Kontext findet man den Begriff Placebo erstmals 1811 in Hooper's Medical Dictionary. Der Autor verwendet ihn als Synonym für ärztliche Einflussnahme in

einen Krankheitsverlauf, um dem Patienten zu gefallen beziehungsweise diesem einen Gefallen zu tun und nicht primär die Krankheit zu heilen [Macedo (2003)].

Diese Bewertung hielt im Wesentlichen bis ins 20. Jahrhunderts an, in welchem das Placebo-Phänomen in die moderne klinische Forschung Eingang fand. Einen wichtigen Schritt auf diesem Weg verdanken wir Paul Martini. Er war einer der ersten klinischen Pharmakologen und Mitentwickler der Doppelblindstudie. Seine Forderung, dass das Verum und das Scheinmedikament in Form und Umhüllung identisch sein müssen, impliziert die Anerkennung eines erkennbaren Placebo-Effekts [Bundesärztekammer (2010); Macedo (2003)].

Im medizinischen Alltag scheint das Behandeln mit Placebo ohnehin Usus geblieben zu sein [Beecher H (1955)].

Den entscheidenden Anstoß zu einer Neubewertung von Placebo lieferte Henry Beecher, der amerikanische Pionier der Anästhesie und Professor an der Harvard Medical School. Seine Verdienste in diesem Kontext ruhen auf zwei Standbeinen. Einerseits erzielte und dokumentierte er als Frontarzt im Zweiten Weltkrieg erstaunliche analgetische Erfolge, als er den verwundeten Soldaten anstelle des nicht mehr zur Verfügung stehenden Morphins Kochsalz injizierte, ohne sie darüber in Kenntnis zu setzen [Metzing-Blau (2006)]. Beecher erkannte also die Wirksamkeit und formulierte sehr deutlich: „Wie inert ein Placebo in seinem Ursprung auch sein mag, so ist es nicht in seinem Effekt.“ [Macedo (2003)]. Andererseits läutete er mit seiner viel beachteten und häufig zitierten Publikation „The Powerful Placebo“ 1955 die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Placebo-Effekt als solchem ein. In diesem Artikel veröffentlichte Beecher die erste Metaanalyse zu diesem Thema, in welcher er 15 Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 1082 Patienten analysierte und den beobachteten Placebo-Effekt erstmals mit 35% quantifizierte [Beecher (1955)]. Damit war ein Meilenstein gesetzt, und das trotz kritischer Reanalysen von Kienle und Kiene, welche sein methodisch unsauberes Arbeiten und Fehlinterpretation anprangerten [DeCraen (1999)].

In den letzten 50 Jahren wurde Placebo also zum wissenschaftlichen Werkzeug und das randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudiendesign in der Pharmaforschung

zum Standard und zum zentralen Element der heute vorherrschenden Evidenz-basierten Medizin [Bundesärztekammer (2010); Macedo (2003)].

Der neue methodische Ansatz und auch die verbesserten technischen Möglichkeiten kamen in der Folge auch der Erforschung des Placebo-Phänomens selber zugute.

Mit dem Forschungsgegenstand Placebo beschäftigt sich heute besonders der italienische Neurologe Fabrizio Benedetti. Ihm und seinen Studienkollegen geht es darum, die Wirkungen und Zusammenhänge zu durchschauen, um sie auch in der klinischen Praxis und im Alltag gezielter nutzbar zu machen.

2 Definitionen: Versuche einer Konkretisierung

Placebo ist heute zwar ein gängiger Begriff, was genau unter den verschiedenen Ausdrücken, die in diesem Begriffsfeld verwendet werden, zu verstehen ist, bleibt aber schwammig. Im Folgenden soll nun eine Konkretisierung versucht werden.

2.1 Etymologie

Das Wort Placebo ist abgeleitet vom lateinischen Verb *placere* und bedeutet laut Stowasser *gefallen, Beifall finden* [Stowasser (1997)]. In der Futurform *placebo*, gleichbedeutend mit *ich werde gefallen, ich werde dir gefällig sein*, taucht der Begriff in der christlichen Liturgie des Abendlandes auf, und zwar im Mittelalter im Zusammenhang mit dem Totenkult. Darunter verstand man seit dem 12. Jahrhundert eine gesungene Totenandacht eigens engagierter Trauerbekunder. Im ausgehenden Spätmittelalter wurde der Begriff dann säkularisiert und fortan als Synonym für Schmeicheleien verwendet. Die neuzeitlichen Ärzte setzten Scheinmedikamente ja auch ein, um den Kranken zufrieden zu stellen (siehe oben, Hoopers). Aus diesem Umfeld entstammt auch die vielfach negative Konnotation

des Ausdrucks Placebo im Zusammenhang mit Täuschung, einer Vorspiegelung falscher Tatsachen [Bundesärztekammer (2010)].

2.2 Placebo versus Nocebo

Placebo ist ein vielschichtiges Phänomen. Insofern ist es schwierig eine allgemeingültige und allumfassende Definition festzulegen. Die verschiedenen Definitionsansätze setzen unterschiedliche Blickwinkel an.

Im Roche Lexikon Medizin wird **Placebo** folgendermaßen definiert: „Wirkstofffreies, äußerlich nicht vom Original zu unterscheidendes ‚Leer-‘ oder ‚Scheinmedikament‘ für Placebo-Therapie [...]“. [Roche Lexikon, 5. Auflage (2003) in Bundesärztekammer (2010)] In diesem Sinne wird der Ausdruck üblicherweise auch von Laien verstanden. Diese Begriffsbestimmung beschränkt sich auf das verabreichte Mittel, vernachlässigt aber den therapeutischen Kontext.

Die am häufigsten zitierte Definition zu Placebo stammt vom amerikanischen Psychiater Arthur K. Shapiro aus dem Jahr 1964. Er geht einen Schritt weiter und legt sein Bestimmungsgewicht auf den psychophysiologischen Effekt: „Ein Placebo ist jede Therapie (oder ein Teil davon), die absichtlich oder wissentlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen, therapeutischen Effekts oder in der Annahme eines spezifischen therapeutischen Effektes für den Patienten, für ein Symptom oder für eine Krankheit genutzt wird, aber für die Behandlungsindikation keine spezifische Wirkung hat.[...] Der Placebo-Effekt ist der nichtspezifische psychologische oder psychophysiologische therapeutische Effekt, den ein Placebo hervorruft.“ [Shapiro 1997] Kritik an dieser Definition ergibt sich unter anderem durch die Tatsache, dass er die Pharmakodynamik eines Placebo-Präparates nicht anerkennt [Brody (2002) 28 f.; Moerman (2002a) 141 in Bundesärzte (2010), De Craen (1999)].

Das heute gängige, weiter gefasste Verständnis von Placebo bringt Benedetti auf den Punkt: Die Abwertung von Placebo zum inerten Scheinmedikament ist viel zu oberflächlich, denn die Wirksamkeit, der Erfolg des Placebos, beinhaltet eine Reihe von Mitteln und Maßnahmen, inklusive der Rituale, Wörter, Symbole und der Bedeutung der

Gabe durch den Arzt. Folglich: Placebo ist nicht die Substanz alleine, sondern die Verabreichung im Zusammenspiel von Sinneswahrnehmungen und sozialer Stimuli, die dem Patienten das Gefühl vermitteln, dass er behandelt wird. In Summe ist Placebo also das gesamte Ritual des therapeutischen Aktes [Benedetti (2014)].

Wenn man die Placebo-spezifische Literatur durchforstet, ist auch festzustellen, dass die Definition und die Bewertung von Placebo vom Einsatzbereich abhängen. In Studien über die Wirksamkeit eines Verums steht das Placebo-Präparat als Forschungswerkzeug im Mittelpunkt, in der Therapie ist heute der interaktive Ansatz üblich.

Das Gegenstück zu Placebo ist **Nocebo**, der „böse Zwilling“ [Benedetti (2014)], ein Hemmschuh im Genesungsverlauf. Der Terminus leitet sich ab vom Lateinischen *nocebo* = *ich werde schaden*. Zusammengefasst versteht man unter dem Nocebo-Phänomen alle negativen körperlichen Reaktionen, die auf den psychosozialen Kontext der Behandlung zurückzuführen sind, im Sinne einer sich selbsterfüllenden Prophezeiung durch die eigene negative Erwartung. Nocebo-Effekte sind nicht zu verwechseln mit erwartbaren unerwünschten Nebenwirkungen eines Arzneimittels, hervorgerufen durch aktive Wirkstoffe [Pschyrembel; Bundesärztekammer (2010)]. Allerdings ist die Abgrenzung schwierig, weil im Zusammenhang mit dem Lesen der Packungsbeilage von Medikamenten oder auch im Aufklärungsgespräch mit Arzt oder Apotheker negative Befürchtungen geschürt, die Prädisposition verstärkt und negative Symptome eher auftreten können; der eigentliche Auslöser lässt sich nicht immer eindeutig zuordnen.

2.3 Placebo-Effekt, Placebo-Antwort und Placebo-Reaktion

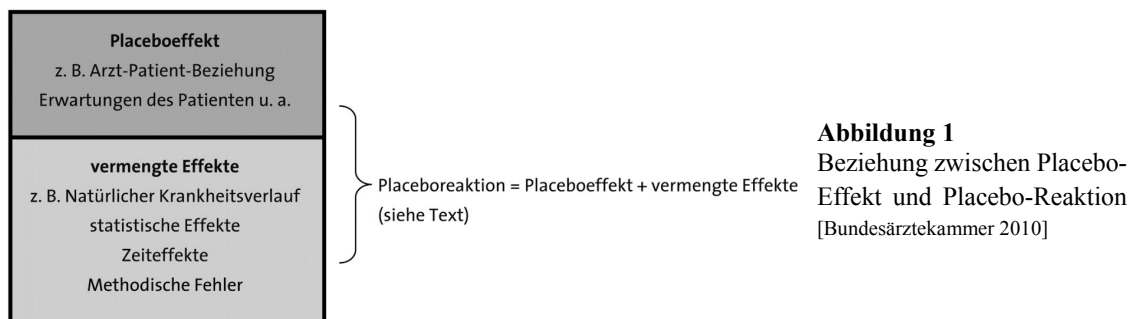
Der Begriff Placebo umfasst im gängigen Verständnis, wie oben bereits ausgeführt, die Gabe eines Placebo-Medikaments beziehungsweise eine Placebo-Prozedur, den Einfluss des Behandlungsumfeldes, die Erwartungen des Patienten und des Arztes und die unterschiedlich gelungene Arzt-Patient-Interaktion [Bundesärztekammer (2010)].

Die Fachliteratur unterscheidet in Bezug auf den Wirkmechanismus noch genauer zwischen Placebo-Effekt und Placebo-Reaktion; vor allem in englischen Texten findet man auch den Ausdruck Placebo-Antwort (response). Hinsichtlich der Verwendung dieser Begriffe herrscht aber keine allgemein akzeptierte Übereinkunft. Zwischendurch gewinnt man den Eindruck, dass sie auch als Synonyme verstanden beziehungsweise je nach Studienfeld unterschiedlich definiert werden.

Wie unterschiedlich die Begriffe eingesetzt werden, sollen die folgenden Beispiele zeigen.

In der Zusammenschau der deutschen Bundesärztekammer wird als Placebo-Effekt konkret der Wirkungsanteil der Placebo-Gabe oder der Placebo-Prozedur bezeichnet. Alle weiteren Varianzanteile, beispielsweise der natürliche Krankheitsverlauf, statistische Fehlerquellen, Parallelinterventionen oder methodische Fehler, werden als vermengte Effekte bezeichnet und die Summe aller Effekte nennt die Bundesärztekammer Placebo-Reaktion. Die Placebo-Reaktion ist demnach die Bruttoversion, das Ergebnis der beobachteten Veränderung, der Placebo-Effekt der Nettoanteil, der spezifisch auf die Intervention zurückgeführt werden kann.

Diese Unterscheidung wird laut Bundesärztekammer deshalb vorgenommen, um die Wirkung der eigentlichen Placebo-Intervention richtig einzuschätzen. Allerdings ist diese Abgrenzung schwierig, der Nettoeffekt oft nur annäherungsweise bestimmbar. In Studien werde laut Bundesärztekammer deshalb üblicherweise nicht zwischen Placebo-Effekt und Placebo-Reaktion unterschieden, was zu einer Überschätzung des tatsächlichen Effektes führe [Bundesärztekammer (2010)].



Um die Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren zu verdeutlichen, hat Edzard Ernst schon in den 1990ern angeregt, bei klinischen Studien zwischen „echtem Placebo-

Effekt“ und „subjektiv wahrgenommenem Placebo-Effekt“ zu unterscheiden. Diese kontextabhängige Wahrnehmung kann bei verschiedenen Probanden/Patienten unterschiedlich ausfallen [Ernst & Resch (1955)].

Daniel Moerman führt in diesem Zusammenhang den Begriff „meaning response“ ein, gemeint ist ein individueller Placebo-Effekt, dem eine Placebo-Gabe vorausgegangen ist [Bundesärztekammer (2010); Moerman (2002a)].

Von „meaning response“ spricht allerdings auch Benedetti, der von einem umfassenderen Therapiekonzept ausgeht und sein Verständnis von Placebo-Effekt mit dem psychosozialen Kontexteffekt gleichsetzt [Benedetti (2011c)].

In Anlehnung an Hoffmann et al. wird hingegen die individuelle Reaktion eines Patienten auf eine Placebo-Behandlung innerhalb einer klinischen Studie als Placebo-Antwort und die Veränderung eines Messparameters von Patientengruppen auf eine Placebo-Behandlung als Placebo-Effekt bezeichnet [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit lehne ich mich an die Definition der Bundesärztekammer an.

2.4 Placebo-Typen

Legt man den Focus bei Placebo auf die Scheinmedikamente, so können Placebo-Substanzen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung eingeteilt werden. Die Fachliteratur unterscheidet drei Gruppen:

- echte beziehungsweise reine Placebos
- unreine beziehungsweise Pseudo-Placebos
- aktive Placebos

Als **echte** oder **reine Placebos** werden Scheinmedikamente, oft aus Zucker oder aus Stärke, bezeichnet, die keine pharmakologisch wirksame Substanz enthalten und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe wie Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten [Wolf (1959) in Bundesärztekammer (2010)]. Sie entsprechen also inerten Stoffen.

Unreine beziehungsweise **Pseudo-Placebos** enthalten pharmakodynamisch aktive Substanzen. Diese entfalten allerdings bei der Erkrankung keine spezifische Wirksamkeit, weil entweder die enthaltene Dosis zu niedrig ist oder weil das Wirkspektrum keinen spezifischen Einfluss auf die bestehende Krankheit hat oder weil nach herrschender Lehrmeinung die zu behandelnde Erkrankung nicht darauf anspricht [Pisani (1980); Jones (1980); Paul Martini-Stiftung (1984); Berthold (2002) in Bundesärztekammer (2010)].

In der täglichen Praxis findet sich diese Placebo-Form häufig. Ein Beispiel dafür ist die Verschreibung von Antibiotika zur Behandlung von viralen Infekten [Koch (1999); Fischer (2003); Butler et al. (2009) in Bundesärztekammer (2010)].

In klinischen Studien verwendet man aus methodischen Gründen Placebos, die pharmakologische Agenten enthalten, welche typische Nebenwirkungen eines Medikaments simulieren, ohne dessen wirkspezifische Eigenschaften aufzuweisen [Buncher (2005) in Bundesärztekammer (2010)]. Bei Placebo-kontrollierten Studien mit Nikotinpflastern gibt man beispielsweise eine pharmakologisch nicht ausreichende, aber olfaktorisch aktive Dosis Nikotin hinzu, um ein Nikotinpräparat zu simulieren.

Diese „**aktiven**“ Placebos werden in der Forschung eingesetzt, um die Verblindung zu gewährleisten und zwar dann,

- wenn bei der Versuchsleitung und den Probanden der Eindruck verstärkt werden soll, dass es sich bei der Substanzgabe um ein Verum handelt
oder
- wenn verhindert werden soll, dass allein durch Kenntnis der Nebenwirkungen die Untersuchungsbedingungen erraten werden könnten.

Diese Spezifizierung ist wichtig, denn die Abwägung zwischen reinem Placebo und Pseudo-Placebo muss in der Praxis neben ethischen und rechtlichen Aspekten auch das Nebenwirkungsprofil des Pseudo-Placebos berücksichtigen [Bundesärztekammer (2010)].

3 Formen und Einsatzgebiete von Placebos

3.1 Applikationsformen – die Macht der äußeren Erscheinung

Im Spektrum der Pharmazie findet man Placebo-Präparate in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Salben, Cremes, transdermalen Pflastern, Tropfen oder Injektionen. Die Palette an Darreichungsformen ist breit.

Die inhaltliche Zusammensetzung des Placebo-Präparates muss auf inaktiven pharmakologischen Stoffen basieren (Ausnahme: aktive Placebos). Dabei ist die Auswirkung auf die zu untersuchende Indikation und die Population zu beachten und zu prüfen, ob nicht doch eine unerwartete pharmakologische Wirkung daraus resultiert. Problematisch einzustufen wäre etwa Milchzucker als Grundsubstanz für Asiaten [Bundesärztekammer (2010)].

Der Einfluss der Darreichungsform auf die Wirksamkeit ist nicht zu unterschätzen und auch psychologisch begründet.

Die optische Voraussetzung für die Akzeptanz eines Scheinmedikaments ist die Deckungsgleichheit mit dem Verum in Farbe, Form, Geschmack und anderen Eigenschaften wie beispielsweise Fließeigenschaften. Hierzu einige Beispiele:

Bei dermatologischen Externa und transdermalen therapeutischen Systemen sind Duft und Konsistenz ausschlaggebend. So würde beispielsweise das Fehlen der olfaktorischen Note des Nikotins das Placebo-Pflaster sofort als Scheinmedikament enttarnen [Bundesärztekammer (2010)].

Auch die einem Medikament anhaftenden Eigenschaften wie Geschmack und Appetitlichkeit spielen eine Rolle. Evolutionsgeschichtlich begründet ist etwa die Zuordnung bitter=giftig=effektiv, daraus leitete der Volksmund die in diesem Zusammenhang relevante Zuordnung ab: bitter=wirksam [Bundesärztekammer (2010)].

Untersuchungen haben zudem bewiesen, dass das äußere Erscheinungsbild bereits eine spezifische Einschätzung impliziert: Sehr kleine oder sehr große Tabletten sieht die allgemeine Auffassung wirksamer als mittelgroße. Teure Medikamente müssen wohl

besser sein als günstige. Und nachgewiesenermaßen wird mit einem fremdartig klingenden Namen Wissenschaftlichkeit assoziiert [Poser (2015)].

Interessante Forschungen gibt es auch in Bezug auf die Farbwirkung. Hier lassen sich kulturelle, indikationsabhängige und geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen. So wirken etwa in Bezug auf Tranquillantien blaue Kapseln besser bei Frauen und orangefarbene bei männlichen Probanden. Angstsymptome sprechen am besten auf grüne Arzneistoffdarreichung an, während depressive Symptome auf gelbe Tabletten am besten reagieren [Czerniak (2012); Bundesärztekammer (2010)].

Als mitausschlaggebend für die Placebo-Wirkung gilt auch der Applikationsweg. Studien haben gezeigt, dass der Effekt sich mit der zunehmenden Invasivität der Therapieform steigert: Kapseln wirken stärker als Tabletten, eine subcutane Injektion ist wirksamer als eine Gabe per os und die Injektion einer Spritze durch den Arzt hat einen noch größeren Effekt [Bundesärztekammer (2010)]. Und die potentesten Placebo-Ergebnisse in der Medizin, so behauptete zumindest 1969 Finneson, liefert eine Scheinoperation [Macedo (2003)].

3.2 Einsatzgebiete

Genauso breit gefächert wie die Formen sind die Anwendungsbereiche von Placebo. Einen allgemein anerkannten und besonders wichtigen Stellenwert nimmt Placebo in der klinischen Forschung ein. Dabei geht es einerseits um die Erforschung der nutzbaren Effekte durch Placebo-Therapien und andererseits um die Einsicht in die eigentlichen Wirkungsmechanismen. Der Einsatz von Placebos wird in jedem Fall kontrovers diskutiert. Ihr Einsatz in der therapeutischen Praxis scheint weit verbreitet zu sein, über seine Berechtigung und Sinnhaftigkeit gibt es aber gegensätzliche Meinungen und der Evidenz basierten Medizin wird im Allgemeinen immer der Vorzug gegeben.

Besonders umstritten aus ethischen Gründen ist Placebo im Bereich der Chirurgie. Placebo-Operationen liefern allerdings ausschlaggebende Informationen. Folgende Beispiele sollen das Erfordernis solcher Verfahren beleuchten:

Beispiel 1: Operation zur Linderung der Angina pectoris mit Durchtrennung der Arteria mammaria. Diese Operation wurde vielfach durchgeführt, bis im Rahmen einer kontrollierten Studie nachgewiesen werden konnte, dass Patienten mit lediglich einer Hautinzision symptomatisch nicht schlechter abschnitten [deCraen (1999)].

Beispiel 2: Arthroskopie des Kniegelenks bei schmerzhafter Gonarthrose [Moseley et al. (2002)] ebenso wie die laparoskopische Adhäsioolyse bei unklarem, chronischem Abdominalschmerz [Swank et al. (2003)]. Beide Verfahren waren dem in der Placebo-Kontrollgruppe (keine Intervention, nur Hautschnitt) nicht überlegen [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Im Rahmen der Studie bei Patienten mit Gonarthrose erhielt eine Hälfte die Arthroskopie mit Debridement und Lavage und die andere Hälfte nur drei Hautschnitte. Post-operativ erhielten alle Studienteilnehmer die gleiche Nachsorge. Über zwei Jahre wurden beide Studiengruppen regelmäßigen Kontrollen unterzogen und zu keinem Zeitpunkt zeigte sich ein Unterschied zwischen dem Debridement und der Scheinoperation - aufgrund der Häufigkeit dieses Eingriffs ein intensiv diskutiertes Ergebnis mit großer Bedeutung für den betroffenen Patienten [Bundesärztekammer (2010)].

Eine gesonderte Reflexion ist zum Einsatz von Placebos in der Akupunktur angebracht, denn angemessene Placebo-Kontrollen im Rahmen von Akupunkturstudien sind nicht einfach. Man unterscheidet zwei Formen, eine penetrierende und eine nicht-penetrierende Scheinakupunktur. Letztere kann, auch wenn sie nicht durch die Haut dringt, durch Akupressur ebenfalls physiologische Effekte auslösen. Der Einsatz der penetrierenden Scheinakupunktur an Stellen, wo sich keine Akupunkturpunkte befinden, ist schwierig, da es eine enorme Vielzahl solcher Punkte gibt und das Areal ihrer Lage nicht genau abgrenzbar ist. Insofern ist die Wirksamkeit von Placebo im Bereich der Akupunktur auch bei offensichtlich hohen Ansprechraten nicht wirklich aussagekräftig. Deshalb wird in Forscherkreisen die Akupunktur häufig nicht mit einem inerten Scheineingriff gleichgesetzt, sodass man grundsätzlich nicht von Placebo sprechen könne [Bundesärztekammer (2010)].

Allgemein anerkannt ist hingegen der Einsatz von Placebos als Kontrollinstrument zur Objektivierung therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Erforschung nicht-

medikamentöser Interventionen etwa in der Psychotherapie, im Bereich der Manuellen Medizin oder um den Einfluss von Informationsbroschüren auf gewisse Krankheitsbilder zu erforschen. Eine Placebo-Kontrolle ist allerdings auch in diesen Bereichen nicht immer einfach durchzuführen und erfordert oftmals ein hohes Maß an Intuition und interpretativer Kapazität.

In der Psychotherapieforschung zeigten abgelaufene Studien bereits die grundsätzliche Wirksamkeit von Placebos.

Im Bereich der Psychiatrie, besonders bei depressiven Patienten, konnten hohe Responsraten mit nennenswerter Verbesserung der depressiven Symptomatik als Ergebnis spezifischer neurophysiologischer Aktivierungsmuster im Bereich des präfrontalen Kortex sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe nachgewiesen werden [Bundesärztekammer (2010)].

4 Wissenschaftliches Arbeiten in der Placebo-Forschung

Da das Thema Placebo vor allem im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Studien relevant ist, sollen hier die Grundlagen wissenschaftlicher Forschung noch einmal kurz zur Sprache kommen.

4.1 Merkmale und Werkzeuge wissenschaftlicher Studien

Das Prinzip der Placebo-Kontrolle wurde in Studien zur Arzneimittelentwicklung seit den 1930er Jahren zunehmend eingeführt [deCraen (1999)]. Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien (RCT) gelten heute in der Pharmakologie als „Goldstandard“ zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Therapien [De Craen (1999); Oeltjenbruns & Schäfer (2008); Macedo (2003)] und als Grundlage für deren Zulassung [Kabisch (2011)]. Placebo fungiert in diesem Zusammenhang demnach als Kontrollinstrument. Das Medikament gilt folglich als wirksam, wenn es besser wirkt als die inerte Substanz [Bundesärztekammer (2010)].

Eine dermaßen auf Beweise gestützte klinische Studie bildet eine wesentliche Grundlage der auf Evidenz basierten Medizin (EBM) [Bundesärztekammer (2010)]. Diese EBM definiert Dave Sackett in dem Leitartikel des British Medical Journal folgendermaßen: „EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ [Sackett (1996)]

Im Folgenden sollen die drei wesentlichen Merkmale systematischer Forschung kurz beschrieben werden.

4.1.1 Randomisierung, Verblindung, Kontrolle

Unter **Randomisierung** versteht man die zufällige Zuteilung der Patienten innerhalb der Studie. Die Zuteilung darf nicht vorhersehbar sein, um die Strukturgleichheit bezüglich Alter, Geschlecht, Komorbiditäten etc. der Vergleichsgruppen von Beginn an zu gewährleisten. Eine exakte Strukturgleichheit kann wohl nicht erreicht werden, allerdings bewegt man sich im Rahmen adäquater statistischer Auswertungsmöglichkeiten.

Der Ausdruck **Verblindung** bezieht sich auf die Verdeckung der Zuteilung innerhalb der Studie. Dabei wird unterschieden zwischen folgenden Verdeckungsmodalitäten.

- Einfache Verblindung: Die Gruppenzugehörigkeit ist dem Patienten unbekannt.
- Doppelte Verblindung: Die Gruppenzugehörigkeit erfolgt in Unkenntnis von Patient und Arzt.
- Dreifache Verblindung: Die Gruppenzugehörigkeit erfolgt in Unkenntnis von Patient, Arzt und auswertendem Statistiker.

Von einer offenen Studie spricht man, wenn keine Verblindung stattfindet. Es gibt Belege, dass derartige Studien den Effekt der Therapie meist zu hoch einschätzen [Bundesärztekammer (2010)].

Kontrolle: Die Therapieeffekte oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels werden mit Daten einer Kontrollgruppe verglichen. Diese dienen dazu, die Gleichwertigkeit, die Überlegenheit oder die Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie oder des Placebo zu überprüfen. Der Kontrollgruppe wird bei der klinischen Studie entweder der derzeit beste medizinische Standard oder ein Placebo verabreicht. Hier zeigt sich bereits die ethische Problematik, da eine Täuschung des Patienten in der Kontrollgruppe unvermeidbar ist, weil das Studiendesign eine vollständige Offenlegung nicht immer zulässt.

Folgende Varianten der Kontrolle werden in der Forschung eingesetzt:

- Die Placebo-Kontrolle vergleicht das zu testende Medikament oder die Therapie mit Placebo.
- Die Add-on Kontrolle vergleicht die Intervention mit einer Standardtherapie plus Placebo oder Standardtherapie plus zu testende Intervention, wenn Placebo alleine ethisch nicht vertretbar ist (beispielsweise bei chronischer Herzinsuffizienz und Epilepsie).
- Die aktive Kontrolle vergleicht die zu testende Behandlung mit der Standardtherapie.

- Die Nullkontrolle, im Englischen „no treatment“ genannt, demonstriert den natürlichen Verlauf. Sie vergleicht also die zu testende Intervention mit dem Verlauf ohne Intervention.
Eine Variante der Nullkontrolle ist die Warteliste/WL und die Treatment as Usual/TAU-Kontrolle. Damit kann ein ethisch fragwürdiger Ausschluss von Patienten mit Therapiebedarf umgangen werden, weil sie zu einem späteren Zeitpunkt noch therapiert werden. Allerdings eignen sich diese Kontrollgruppen nicht bei allen Studien, beispielsweise sind sie bei akuten Schmerzen nicht angebracht [Weimer und Enck (2014)].
- Die historische Kontrolle vergleicht mit Daten aus früheren Untersuchungen.

Kontrollgruppen sind in medizinischen Studien also unerlässlich. Die Wahl des passenden Studiendesigns ist ausschlaggebend für die richtige Bewertbarkeit der Studienergebnisse und Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit und Validität.

Dem Placebo als Kontrollinstrument kommt hier eine wichtige Aufgabe zu. Durch die Placebo-Kontrolle lässt sich der pharmakologische und therapeutische Effekt des zu testenden Medikamentes oder der Therapie nämlich am besten bewerten und vergleichen. Im Verlauf klinischer Studien müssen unspezifische Effekte wie Erwartung, Voruntersuchung etc. und spezifische Effekte wie die Zeit oder der natürliche Krankheitsverlauf berücksichtigt und richtig eingeschätzt werden. Die Placebo-Kontrollgruppe spiegelt alle Veränderungen wider, welche dem natürlichen Krankheitsverlauf folgen, plus den Placebo-Effekt.

Des Weiteren dient sie auch dazu, häufige Nebenwirkungen von Arzneimitteln aufzuzeigen [Bundesärztekammer (2010)].

4.2 Studienrichtungen und Designs in der Placebo-Forschung

Die verschiedenen Richtungen in der Placebo-Forschung, die über die Jahre entwickelt wurden, verfolgen verschiedene Ziele und bedienen sich unterschiedlicher Studiendesigns.

Die Blickwinkel auf den Forschungsgegenstand sind verschieden, es gibt aber auch viele Überschneidungen und Gemeinsamkeiten.

Beiden im Folgenden beschriebenen Varianten gemeinsam sind Eingrenzungen durch ethische Beschränkungen, Unsicherheitsfaktoren wie Gewöhnungseffekte, Symptomvariation im natürlichen Krankheitsverlauf, spontane Remissionen, Rekrutierung, Akzeptanz und Motivation der Probanden und Patienten etc. Methodische Fehlerquellen können eventuell in der Prüfung der Sensitivität des Tests oder in der Effektivität der Verblindung liegen. Ein Problemfeld in der Placebo-Forschung stellt derzeit auch noch die geringe Studienpopulation dar. Die externe Validität ist dadurch eingeschränkt und damit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Praxis.

Ein gemeinsames Ziel liegt in der Entwicklung einer individuellen Medizin einerseits durch Handling der heilsamen und positiven Effekte der Placebo-Antwort und durch die Vermeidung ihres Gegenparts, des Nocebo-Effekts in der medizinischen Routine, andererseits durch Minimierung des Placebo-Effekts bei Kontrolle der nachteiligen Aspekte in der Arzneimittelentwicklung und Zulassung [Weimer & Enck (2014)]. Insofern versuchen beide Studienrichtungen Placebo-Responder zu identifizieren und zu typisieren.

4.2.1 Experimentelle Studien und die Problematik der Manipulation

Die experimentellen Placebo-Studien beschäftigen sich mit der Erforschung der zugrundeliegenden Mechanismen. Es geht darum, die Wirkmechanismen der therapeutischen Intervention mit Placebo zu verstehen, also den „wahren“ Placebo-Effekt zu bestimmen.

In diesem Forschungsbereich wird in erster Linie mit gesunden Probanden, teilweise aber auch mit Patienten gearbeitet.

Im Folgenden werden zwei unterschiedliche Strategien vorgestellt, die beide auf ihre Weise versuchen, den „wahren“ Placebo-Effekt zu isolieren: die Manipulation des Zeitpunkts einerseits und die Manipulation der Information andererseits.

4.2.1.1 Zeitpunktmanipulation mit „Open/Hidden“-Paradigma (O/HP)

Das „Open/Hidden Paradigma“, basierend auf empirischen Beobachtungen von Levine et al. und Gracely et al. [Levine et al. (1978) und Gracely et al. (1983)], wurde von Benedetti und seinen Kollegen [Colloca et al. (2004); Benedetti et al. (2011b)] entwickelt. Dieser Studienaufbau liefert die Möglichkeit, die Placebo-Response zu erforschen, ohne die Notwendigkeit Placebo zu verabreichen. Im O/HP wird das Verum zu unterschiedlichen Zeitpunkten verabreicht, entweder angekündigt (open) oder versteckt (hidden). Im Vergleich mit der jeweils resultierenden Reaktion kann der tatsächliche Arzneimitteleffekt bei versteckter Gabe und der Gesamttherapie-Effekt aus Verum plus Placebo bei offener Gabe ermittelt werden [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Die Erkenntnis aus diesen Studien lässt sich am effektivsten in einer realen medikamentösen Therapie einsetzen.

Benedetti et al. haben dieses Paradigma in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien ausprobiert und belegt, dass viele Arzneimittel einen substanziellen Placebo-Effekt in sich tragen und dieser bei normalen medizinischen Standards, wo die Applikation der Arznei offen und dem Patienten bewusst gemacht wird und dadurch starke Erwartungen auslöst, nachgewiesen werden kann. Studien dazu finden sich für opioide und nicht-opioide Analgetika [Amanzio et al. (2001)], Tranquilizer [Benedetti et al. (2003b)] und auch für nicht-pharmakologische Interventionen wie die Tiefenhirn-Stimulation bei Parkinson-Patienten [Pollo et al. (2002)].

Eine deutliche Botschaft für die klinische Anwendung ist die Beobachtung, dass auch gering effektive Wirkstoffe eine gesteigerte klinische Wirksamkeit zeigen, wenn durch ihre offene, bewusst gemachte Applikation die Placebo-Response einsetzt [Weimer & Enck (2014)].

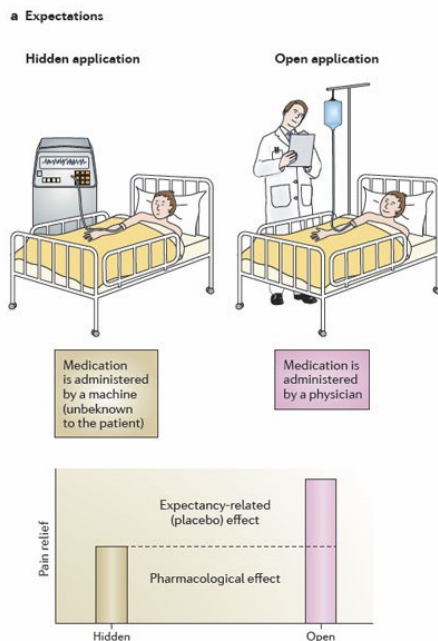


Abbildung 2

Darstellung des Open/Hidden-Paradigmas [Enck et al. (2013)]

4.2.1.2 Manipulation der Information

Die Manipulation der Information ist einfacher zu realisieren und wird deshalb häufiger eingesetzt. Eine Täuschung des Probanden ist hier allerdings nicht zu leugnen, erfordert insofern eine achtsame Gestaltung im Rahmen der ethischen Richtlinien und wird auch kontrovers diskutiert.

Bei einem Großteil der experimentellen Studien über die Placebo-Response ist die Placebo-Gruppe, die sich vorwiegend aus Freiwilligen zusammensetzt, üblicherweise zu 100 Prozent der Meinung, dass es sich bei der applizierten Arznei (Tablette, Creme, Injektion, Infusion etc.) um einen effektiven pharmakologischen Wirkstoff handelt. Im Gegensatz dazu erhalten Patienten in klinischen RCTs die Information, den aktiven Wirkstoff mit einer verminderten Chance (im Verhältnis von 1:1, 2:1 oder >2:1) zu erhalten.

Der große Unterschied zwischen den beiden Informationsarten liegt in der erheblich, bis zu 6-fach höheren Placebo-Effekt-Größe bei der experimentellen Variante [Vase et al. (2002)].

So wird die Erforschung der zugrunde liegenden Placebo-Mechanismen ermöglicht.

Die Kontrollgruppe ist hier eine „no-treatment“-Kontrolle und erhält keine Therapie.

Ein Nachteil dieser gängigen Praxis ist die Tatsache, dass der Forscher üblicherweise nicht verblindet ist in Bezug auf Gruppenzuordnung und Therapie, weshalb es möglicherweise zu Verzerrungen bei der Placebo-Response kommen kann.

Das **Balancierte Placebo Design (BPD)** liefert einen experimentellen Ansatz, derartige Limitationen zu umgehen:

Das zentrale Konzept dieses Studiendesigns ist dem O/H-Paradigma ähnlich. Ziel ist es, den „wahren“ Effekt des Arzneistoffes von dem Effekt der Erwartung zu trennen.

Innerhalb eines BPD wird den Teilnehmern mitgeteilt, dass sie an einer doppelblinden Parallel-Gruppen-Studie teilnehmen. Eine Hälfte der Studiauswahl erhält daraufhin Placebo und die andere Hälfte die Arznei, jeweils der Hälfte einer jeden Gruppe wird dann die korrekte Information über die erhaltene Pille gegeben, während die andere Hälfte eine falsche Information erhält. Dies erlaubt es, zwischen dem „wahren“ Arzneimittelleffekt (jene Probanden, die das Arzneimittel eingenommen haben, zusammen mit der Information, dass sie Placebo bekommen haben) und dem „wahren“ Placebo-Effekt (Placebo eingenommen, aber mit der Information, es handle sich um eine wahre Arznei) zu unterscheiden [Enck et al. (2011b)].

		Information	
		Verum	Placebo
Substanz	Verum	1. Proband erwartet Verum, bekommt Verum	3. Proband erwartet Placebo, bekommt Verum
	Placebo	2. Proband erwartet Verum, bekommt Placebo	4. Proband erwartet Placebo, bekommt Placebo

Abbildung 2 „Das balancierte Placebodesign“:

1. Pharmakologischer Effekt + Placeboreaktion, 2. Placeboreaktion,
3. Pharmakologische Reaktion, 4. Vermengte Effekte [Bundesärztekammer (2010)]

Lund et al. (2014) haben versucht mit Hilfe des BPD herauszufinden, ob die Annahme der Additivität, die allen RCTs implizit zugrunde liegt, korrekt ist [Kirsch (2000)]. Sie haben nachgewiesen, dass der Gesamttherapie-Effekt kleiner ist als die Summe aus „wahren“ Arzneieffekten und „wahren“ Placebo-Effekten. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass RCTs dazu tendieren, den Wirkeffekt des Arzneistoffes bei großer Placebo-Response zu

unterschätzen. Zudem zeigte sich das proportionale Verhältnis von Placebo-Reaktion des Probanden und Wirksamkeit des Verums; Ansätze, die Placebo-Effekte zu minimieren, können demnach auch zu einer verminderten Arzneimittelwirksamkeit führen [Lund et al. (2014)].

Eine Variante des BPD stellt das „**half BPD**“ dar. In diesem Studiendesign erhalten alle Teilnehmer Placebo, aber die Hälfte der Teilnehmer erhält die Information, dass sie ein aktives Medikament bekommt. Dieses Design ist weit verbreitet in der Erforschung des Placebo, da es keiner Genehmigung für die Durchführung einer Arzneimittelstudie bedarf, die höhere ethische und gesetzliche Bedingungen stellt. Allerdings ist hier eine effektive Doppel-Verblindung schwierig [Weimer & Enck (2014)].

Eine Weiterentwicklung des BPDs ist das **Balancierte Crossover Design (BCD)**.

Bei einem Balancierten Crossover Design werden die Studienteilnehmer in vier Gruppen unterteilt und sind der Meinung an einer konventionellen Studie teilzunehmen, in der sie einmal das Placebo und einmal das Arzneimittel in einem randomisierten und doppelblinden crossover Design erhalten.

Allerdings erhalten nur die Gruppen 2 und 3 Placebo und Arznei, die Hälfte erhält zuerst die Arznei und dann Placebo und die andere Gruppe in umgekehrter Reihenfolge. Gruppe 1 hingegen bekommt zweimal die Arznei und Gruppe 4 stattdessen zweimal Placebo. Gruppe 2 und 3 repräsentieren demnach ein konventionelles Studiendesign zur Erforschung der Arznei- bzw. der Placebo-Effekte. In der Gruppe 1 repräsentiert der Mindestwert der beiden Messungen den „wahren“ Arzneieffekt (plus unspezifische Effekte) und der Unterschied zwischen den beiden Messungen repräsentiert die Erwartungskomponente der Arzneimittelwirkung. In Gruppe 4 repräsentiert der Höchstwert den „wahren“ Placebo-Effekt (plus unspezifische Effekte) und der Unterschied zwischen den beiden Messungen wird der Erwartungskomponente der Placebo-Response zugeschrieben. Der Vergleich der Erwartungseffekte zwischen Gruppe 1 und 4 erlaubt die Bewertung, ob die Erwartungskomponente (= der Placebo-Effekt) die gleiche ist unter Arznei- und unter Placebo-Kondition, was die Prämisse des additiven Modelles ist. Für die

nichtspezifischen Einflüsse wird angenommen, dass sie in allen Gruppen gleichermaßen zu finden sind [Weimer & Enck (2014)].

Als wichtige methodische Fehlerquelle ist hier eine potentielle Überlagerung von Lerneffekten zu nennen. Wie bei anderen crossover Designs muss diese bei der Bewertung miteinbezogen werden und jegliche Anpassung und Gewöhnung zwischen der ersten und zweiten Messung sollte so gering wie möglich gehalten werden, was durch ein längeres Zeitfenster zwischen den Messungen realisierbar wäre. Ethische Limitationen sind auch hier die Täuschung des Patienten, ähnlich wie bei dem Design der BPD, allerdings mit dem Unterschied, dass die Teilnehmer die Arznei möglicherweise zweimal bekommen, aber nur die einmalige Gabe erwarten [Suchman und Ader (1992); Colloca und Benedetti (2006); Kessner et al. (2013b)].

		first medication application	
		drug	placebo
second medication application	drug	1: twice drug	2: placebo–drug
	placebo	3: drug–placebo	4: twice placebo

Abbildung 3 „Balanciertes crossover design“ [Enck et al. (2011a)]

4.2.1.3 „Free Choice“-Paradigma (FCP)

Eine Möglichkeit, ethische Beschränkungen zu umgehen, bietet ein neuartiger und noch nicht ganz ausgereifter Studienansatz, das „**Free Choice**“-Paradigma (FCP). Das Problem der Manipulation, also der Täuschung des Probanden oder Patienten, wird dadurch umgangen, dass dieser frei zwischen zwei Auswahlmöglichkeiten entscheiden kann [Enck et al. (2012)].

Er wählt also beispielsweise zwischen zwei unterschiedlich gefärbten Pillen und erhält zusätzlich die wahrheitsgemäße Information, dass eine das Verum enthält und die andere das Placebo. Dieses Design ist zudem doppelblind. Die Variablen im Wahlverhalten und in der Symptomausprägung erlauben Rückschlüsse auf die Erwartungshaltung und

Wirksamkeit von Verum und von Placebo. Das Wahlverhalten des Probanden ist also von entscheidender Bedeutung.

Ob das FCP auch für die Durchführung klinischer Studien geeignet ist, muss sich erst noch zeigen [Weimer und Enck (2014)].

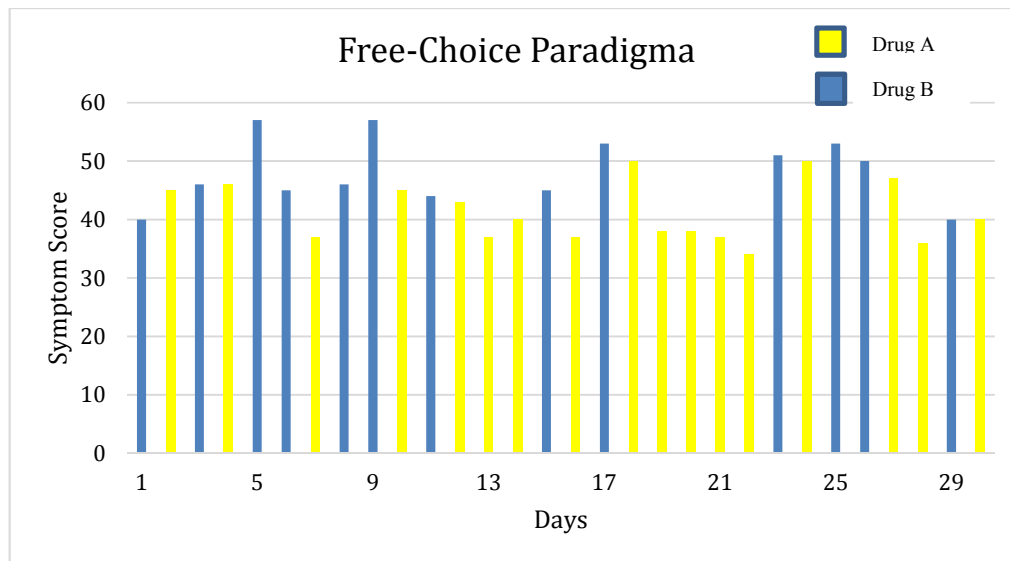


Abbildung 4 „Free choice“-Paradigma [Enck et al., 2012]

Die Studienteilnehmer können täglich zwischen A und B wählen. Das Ergebnis wird anhand der Durchschnittssymptomatik oder der Anzahl an Tagen, an denen A oder B gewählt worden ist, ermittelt.

4.2.2 Klinische Studien und der Versuch, den Placebo-Effekt zu minimieren oder auszunutzen

Klinische Studien verfolgen meist einen anderen Zweck als experimentelle: Sie werden durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit einer Therapie (Arzneistoff, nichtpharmakologische Therapie, Operationen etc.) im Vergleich zu einer Schein-Therapie durch Placebo zu beweisen, also deren Überlegenheit zu belegen. Folglich liegt hier der Fokus auf einer Minimierung der Placebo-Response oder eben der Inwertsetzung der Placebo-Response im klinischen Alltag [Enck et al. (2013)].

Um dieses Ziel zu verfolgen, wurden verschiedene Studiendesigns entwickelt.

4.2.2.1 Identifizierung von Placebo-Respondern

Studien lassen vermuten, dass es Zusammenhänge zwischen Charaktereigenschaften und verstärkter Empfänglichkeit für Placebo gibt, allerdings konnten diese Ergebnisse bisher nicht repliziert und eindeutig abgesichert werden [De Craen (1999)]. Was den Placebo-Responder also definiert, bleibt vage. Hornig et al. [Hornig et al. (2014) in Weimer & Enck (2014)] identifizierten in einer Zusammenschau diesbezüglicher Literatur drei Klassen von Einflussvariablen:

- kognitive und motivierende Prädiktoren (situationsbezogener Optimismus, Selbstwirksamkeit, Bewältigungsstrategien),
- andere psychologische Prädiktoren (Beeinflussbarkeit, eigenes Körperbewusstsein)
- und symptomabhängige Prädiktoren (speziell in Bezug auf Schmerz und Schmerzkontrolle).

Idealerweise wird ein potentieller Placebo-Responder vor der Durchführung einer Pharmastudie identifiziert und ausgeschlossen, da ein nachträglicher Ausschluss die Studiauswertung verzerrt und zu stark vom Untersuchungsbeauftragten beeinflusst wäre. Verschiedene Studiendesigns wurden deshalb entwickelt, die sich mit dieser Problematik auseinandersetzen.

Crossover Design mit „Run-In-Phasen“

Das Crossover-Verfahren ist ein doppelblindes, balanciertes, randomisiertes Studiendesign, in welchem die Patienten in verschiedenen Phasen einmal die Arznei und einmal auch das Placebo (mit dazwischenliegender Auswaschphase) verabreicht bekommen. Dieses Studiendesign war in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts vorherrschend. Allerdings hat dieses Verfahren seine Lücken, etwa erhöhte Drop-out-Raten durch Schwächen bei der Verblindung oder Konditionierungseffekte in der zweiten Testphase [Weimer und Enck (2014) S.253]. Durch den Einsatz von aktiven Placebos, welche die Nebenwirkungen nachahmen, kann zumindest die Entblindung verhindert werden.

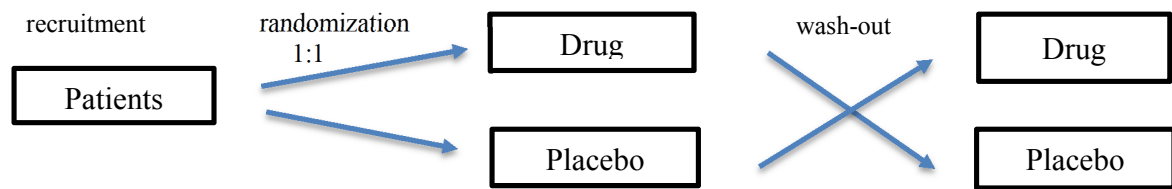


Abbildung 5 Crossover Design ohne „Run-In-Phasen“ [nach Weimer & Enck 2014]

Eine Variante dieses Designs und gleichzeitig die Möglichkeit Placebo-Responder zu identifizieren ergibt sich durch die Einführung von „Run-In-Phasen“.

In einer ersten Phase erhalten alle Studienteilnehmer Placebo und jene, die darauf mit einer Symptomverbesserung reagieren, werden als Responder identifiziert und noch vor der Zuteilung in die Studiengruppen ausgeschlossen.

Diese pragmatische Herangehensweise hat aber auch ihre Schwachpunkte.

Einerseits postuliert man, dass die Reaktion auf Placebo eine beständige individuelle Eigenschaft darstellt, was nicht einwandfrei nachweisbar ist. Insofern schützt die „Run-In-Phase“ nicht davor, dass sich in der eigentlichen Studie dennoch Placebo-Responder befinden [Lee et al. (2004)]. Andererseits beinhaltet dieser frühzeitige Ausschluss von Respondern auch das Risiko des systematischen Ausschlusses von Patientensubgruppen, beispielsweise Patienten mit einem geringeren Symptom-Schweregrad, die anfälliger für Placebo-Reaktionen sind [Bridge et al. (2009); Kirsch et al. (2008); Enck et al. (2009)].

Um die hohe Placebo-Responderrate zu beseitigen wurden weitere spezielle Designs entwickelt.

Das Sequential Parallel Comparison Design/SPCD [Fava et al. (2003)] randomisiert in einer ersten Phase den Verum-Arm im Verhältnis 1:2 zum Placebo-Arm und eliminiert in beiden Armen die Responder. Die Nonresponder beider Gruppen werden erneut zum Verum- oder Placebo-Arm randomisiert. Als Ergebnis dieses Studiendesigns kann festgehalten werden, dass die Placebo-Response in der zweiten Studienphase geringer ausfällt als in Phase eins.

In der Auswertung können beide Phasen separat bewertet oder die Daten zusammengeführt werden.

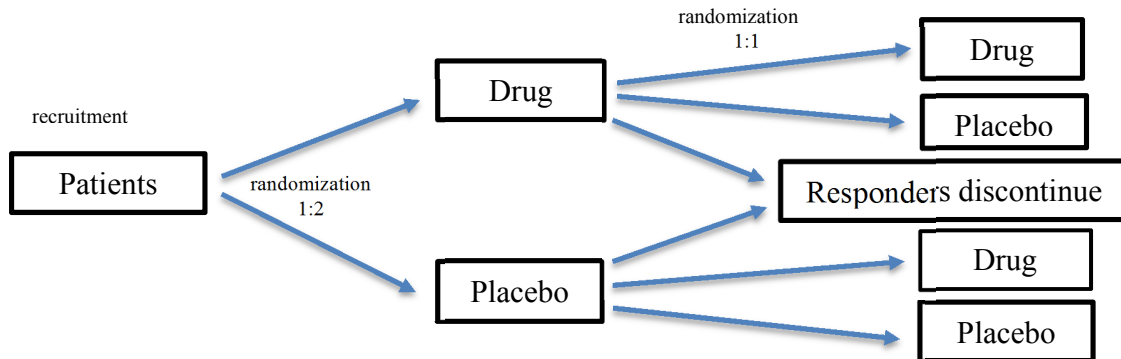


Abbildung 6: Sequential Parallel Comparison Design [nach Fava et al. 2003 in Weimer & Enck (2014)]

Das Two-way Enrichment Design/TED [Ivanova und Tamura (2011)] ist ein ähnliches Verfahren, geht aber noch einen Schritt weiter. Es re-randomisiert nicht allein die Placebo-Non-Responder, sondern auch die Verum-Responder in der Phase zwei, um die Verum-Antwort zu steigern und die Placebo-Reaktion über die gesamte Studie zu reduzieren.

4.2.2.2 „Open-Label“-Placebo-Applikation

Eine neue Herangehensweise im Umgang mit Placebo stellt die offene und bewusst gemachte Placebo-Applikation dar.

Sie verfolgt den Zweck, die Placebo-Reaktion im Heilverfahren auszunutzen. In derartigen Pilotstudien werden Patienten korrekt informiert, dass die Tablette, die sie erhalten, keine pharmakologisch aktiven Bestandteile enthält. Positive Therapieerwartungen werden aber durch zusätzliche Informationen ausgebildet, beispielsweise mit dem Verweis auf die großen Erfolge, die Placebo-Pillen in anderen klinischen Studien gezeigt haben.

Hier zeigt sich ein ganz neuer Ansatz zur Erforschung der Placebo-Effekte, nachdem die unbewusste Verabreichung lange als Voraussetzung für die Placebo-Response galt, und

zwar bei medizinischen Fachleuten und bei Laien. Die neu gewonnenen Erkenntnisse könnten zukunftsweisend sein [Doering et al. (2014)].

Studien dazu gibt es etwa von Kaptchuk et al. [Kaptchuk et al. (2010)]. Sie verglichen die therapeutischen Auswirkungen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS) nach offener Gabe einer Placebo-Pille inklusive Verweis auf Selbstheilungskräfte mit denen einer natürlichen-Verlaufskontroll-Gruppe. Die Ergebnisse zeigten bedeutsame klinische Verbesserungen: Die Teilnehmer der offenen Placebo-Gruppe berichteten über reduzierte Symptome und deutlichere Erleichterung.

Einen anderen Ansatz verfolgen Sandler und Bodfish. In ihrem Studiendesign kombinieren sie den notwendigen Arzneimittelwirkstoff mit der offenen Gabe von Placebo bei der Therapie von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), um die Medikamentendosis herabsetzen zu können. Dafür bedienten sie sich des klassischen Konditionierungsparadigmas und zweier Kontrollgruppen. In der experimentellen Gruppe wurden verschiedene Amphetamine gemeinsam mit einer deutlich deklarierten Placebo-Kapsel verabreicht. Zusätzlich wurde die Placebo-Pille auch als „dose extender“ bezeichnet, die positive Effekte auf das ADHS ausüben kann, basierend auf Wechselwirkungen zwischen Geist und Körper über Placebo-Mechanismen durch Lernen und Erwartungen. Nach einem Monat wurde die anfängliche Dosis Amphetamin auf die Hälfte reduziert und wieder mit Placebo gepaart. Die Ergebnisse wurden mit den beiden Kontrollgruppen verglichen. Die erste Kontrollgruppe erhielt die ursprüngliche Dosis kontinuierlich, die zweite Kontrollgruppe erhielt die gleiche Medikamentendosis wie die experimentelle Gruppe, aber ohne Placebo-Gabe. Verglichen mit der einfachen Dosisreduktion, zeigte die Gruppe mit der Dosisreduktion bei offener Gabe von Placebo bessere Ergebnisse, beispielsweise geringere Nebenwirkungen, und war imstande die ADHS-Symptome unter Kontrolle zu halten. Die Paarung eines konditionierten Stimulus mit dem Verum (Amphetamin) erzeugte konditionierte Reaktionen, die es ermöglichen an ADHS leidende Kinder effektiv mit einer geringeren Dosis psychostimulierender Medikation zu behandeln [Sandler und Bodfish (2005); Sandler et al. (2010)].

Beweise für die Wirksamkeit von offener Placebo-Gabe sind immer noch spärlich. Die wenigen Studien haben Schwächen [Aulas und Rosner (2003); Park und Covi (1965)], wie beispielsweise

einen geringen Stichprobenumfang oder die grundsätzlich nicht vorhandene Verblindung. Besonderes Augenmerk muss auch auf die Rolle der Patienten-Untersucher-Beziehung gelegt werden und die Verweise auf die Placebo-Pille sind im jeweiligen Kontext von besonderer Bedeutung [Kaptchuk et al. (2010)]. Nichtsdestotrotz hat dieser innovative Ansatz bereits erste vielversprechende Resultate erbracht.

Eine „Open-Label“-Placebo-Applikation kann in der medizinischen Praxis von speziellem Interesse sein, wenn klinische Studien besondere Placebo-Effekte erwarten lassen, und bei Therapien, die von starken Nebeneffekten begleitet werden [Doering et al. (2014) S. 281].

4.3 Ethische Aspekte und Grundlagen

Die medizinische Forschung ist Voraussetzung für eine Weiterentwicklung der Medizin. Eine ethische Ausrichtung muss dabei ein Grundbaustein sein. Grundlage jeglichen ärztlichen Handelns ist der Hippokratische Eid. Dieses Ärztegelöbnis und auch die heute geltenden Regeln für die Forschung am Menschen wurden 1948 von der 2. Generalversammlung der World Medical Association (WMA) in Genf neu thematisiert und neu ausformuliert. Anlass dafür waren Entgleisungen zur Zeit des Nationalsozialismus, deren Ausmaß im Rahmen der Nürnberger Kriegsverbrecher-Prozesse an die Öffentlichkeit kamen. Der Nürnberger Ärzteprozess schloss mit dem Nürnberger Kodex, in welchem zehn Grundsätze für „Permissible Medical Experiments“ ausformuliert wurden. Diese sind die Basis für die heute geltenden Bestimmungen [Jachertz (2007)].

Zur Wahrung eines ethischen Richtmaßes in Bezug auf Versuche am Menschen in klinischen Studien hat die WMA 1964 eine Deklaration zu Papier gebracht, benannt nach der Stadt, wo die entscheidende Sitzung stattfand, Helsinki. Auf weiteren Treffen wurden die Grundsätze mehrfach revidiert, zuletzt 2013 in Fortaleza, Brasilien [Feldwisch-Drentrup (2013)]. Die Deklaration von Helsinki (DoH) ist eine Richtlinie, kein allgemeingültiges Gesetz. Insofern ist es auch leichter sie anzupassen, gleichzeitig verhindert dies aber auch eine Vereinheitlichung in der Durchführung der Forschung am Menschen. Obwohl die DoH

nicht bindend ist, ist die Orientierung daran doch Standard [Jachertz N (2007); Emovis (2015); Feldwisch-Drentrup (2013)].

In den allgemeinen Grundsätzen [WMA (2016)] ist unter anderem zu lesen, dass es Pflicht des Arztes ist die Gesundheit, das Wohlergehen und die Rechte des Patienten und Studienteilnehmers zu wahren. Zudem ist es vorrangiges Ziel der medizinischen Forschung am Menschen Ursachen, Entwicklungen und Auswirkungen von Krankheiten zu verstehen, therapeutische Maßnahmen zu entwickeln und diese fortwährend auf ihre Sicherheit, Effektivität, Effizienz und Qualität zu prüfen. Die Rechte und Interessen der Versuchspersonen stehen immer über dem Zweck, neues Wissen hervorzubringen.

Unter dem Stichpunkt „Vulnerable Gruppen“ ist vermerkt, dass sie „besonders bedachten Schutz“ erhalten müssen.

Unter dem Stichpunkt „Informierte Einwilligung“ fordert die WMA unter anderem, dass jede potentielle Versuchsperson über Ziele, Methoden, den erwarteten Nutzen und die potentiellen Risiken der Studie, über mögliche Unannehmlichkeiten aufgeklärt wird. Der Arzt ist verpflichtet eine Einwilligung nach Aufklärung (informed consent) der Versuchsperson einzuholen und sicherzugehen, dass diese auch verstanden wurde.

Der Arzt muss den Patienten vollständig über die forschungsbezogenen Aspekte der Behandlung informieren.

Forschungs-Ethikkommissionen müssen Studien beurteilen und deren Durchführung zustimmen.

Das Forschungsergebnis muss öffentlich verfügbar gemacht werden, auch negative und nicht schlüssige Ergebnisse.

In Bezug auf Placebo äußert sich die WMA in ihrer neuesten Fassung folgendermaßen:

„Nutzen, Risiken, Belastungen und Wirksamkeit einer neuen Maßnahme müssen mit denjenigen der nachweislich besten Maßnahme(n) verglichen werden, außer unter folgenden Umständen:

- Wenn keine nachgewiesene Maßnahme existiert, ist die Verwendung von Placebo oder das Unterlassen einer Maßnahme zulässig,
- oder wenn aus zwingenden und wissenschaftlich fundierten methodischen Gründen die Verwendung einer weniger wirksamen Maßnahme als die nachweislich beste,

- die Verwendung eines Placebos oder das Unterlassen einer Maßnahme, notwendig sind, um die Wirksamkeit oder Sicherheit einer Maßnahme festzustellen,
- und wenn die Patienten, die eine weniger wirksame Maßnahme als die nachweislich beste, ein Placebo oder keine Maßnahme erhalten, keinem zusätzlichen Risiko eines ernstesten oder irreversiblen Schadens ausgesetzt werden, welches sich daraus ergibt, dass sie nicht die nachweislich beste Maßnahme erhalten haben.

Mit größter Sorgfalt muss ein Missbrauch dieser Option vermieden werden.“ [WMA (2016) Deklaration von Helsinki]

Ein weiteres Schriftstück stammt von den Medizinethikern Tom I. Beauchamps und James F. Childress. Sie entwickelten 1977 vier Grundsatzprinzipien heilberuflichen Handelns, die sich auch durchgesetzt haben. Die vier Prinzipien dieses „Georgetown-Mantras“ sind das Selbstbestimmungsrecht des Patienten, das Prinzip der Schadensvermeidung, das Patientenwohl und soziale Gerechtigkeit [Beauchamp & Childress (2008) in Rahbar K. (2010)].

Die in DoH und in den „Georgetown-Mantra“ formulierten Rahmenbedingungen setzten der medizinischen Placeboforschung Grenzen und lassen Raum für Diskussion und Interpretation. Will ein Forscher all diese Vorgaben und Prinzipien einhalten, gerät er öfters in eine Dilemmasituation.

Im Folgenden sollen einige Beispiele angeführt werden.

Die Zuordnung eines Patienten in den Placebo-Arm einer Studie kann verhindern, dass er eine erprobte therapeutische Behandlung erhält. Dasselbe gilt für eine Therapieverzögerung.

Um dem Prinzip der Verblindung zu genügen, wird der Proband im Unklaren gelassen, welchem Studienarm er zugeordnet ist; dies impliziert immer eine Täuschung des Patienten, was der vollständigen Aufklärung widerspricht.

Zudem ist der informed consent auch insofern als problematisch zu beurteilen, weil er das Prinzip des Respekts vor der Autonomie und das Selbstbestimmungsrecht des Patienten beinhaltet, aber die Entscheidung besonders im Krankheitsfall manipuliert werden kann.

Andererseits erhöht die informierte Zustimmung die Behandlungserfolge und die Compliance [Sonnenmoser (2008)].

Unterschiedliche Ansichten gibt es in der Forschung auch in Hinblick auf die Anwendung von Placebo bei nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen. Falls keine Studien durchgeführt werden, fehlen allerdings auch wichtige Daten und entsprechende Forschungsergebnisse.

Die unüberbrückbar scheinenden Meinungsverschiedenheiten in der Frage der Zulässigkeit Placebo-kontrollierter klinischer Studien lassen sich auch in der internationalen Fachliteratur nachlesen. Dabei gibt es drei Grundpositionen [Emanuel et al (2001)]:

1. Die grundsätzliche Befürwortung Placebo-kontrollierter Studien
2. Die grundsätzliche Ablehnung Placebo-kontrollierter Studien
3. Eine vermittelnde Position

Einen Konsens zu erzielen scheint schwer.

Emanuel und Miller haben 2001 einen Mittelweg vorgeschlagen, der international große Beachtung gefunden hat. Sie liefern einen Vorschlag, in welchem Placebo-kontrollierte Studien erlaubt sind, wenn es einen gewichtigen methodischen Grund dafür gibt. Für den Gebrauch eines Placebo-Arms ist eine strikte ethische Evaluation Voraussetzung und es muss sichergestellt sein, dass der Patient, der das Placebo erhält, keinen ernsthaften Schaden davonträgt und Vorkehrungen getroffen wurden, welche die auftretenden Risiken so weit wie möglich reduzieren [Bundesärztekammer (2010)].

Was die Placebo-Anwendung in der therapeutischen Praxis betrifft, zeigt ein Blick in die Literatur vergangener Jahre, dass Placebos, meist Pseudo-Placebos, nicht selten verabreicht werden. Gründe dafür sind das Verlangen der Patienten nach Medikation und die Beruhigung des Patienten, eingesetzt werden sie als Zusatzmedikation und auch als Schmerzmittel. Zumeist wird dies in ethischer Hinsicht nicht als großes Problem gesehen, solange man sich in einem guten Arzt-Patienten-Verhältnis befindet;

Wie eine repräsentative kanadische Studie zeigt, steht auch die Bevölkerung der Verabreichung von Placebo und Placebo-kontrollierten Studien nicht ablehnend gegenüber, unter der Voraussetzung, dass der informed consent eingehalten wird [Huston (2004)].

Gänzlich auf Placebos zu verzichten scheint unmöglich, zu groß sind die Fortschritte der Placebo-Forschung, welche uns auf die Vorteile der Placebo-Gabe verweist, etwa im Bereich der Schmerzmedizin; darüber wird im Folgenden noch berichtet [Bundesärztekammer (2010) Ethische Aspekte des Placebos].

5 Mechanismen der Placebo-Wirkung

Im Mittelpunkt der Forschung steht heute nicht mehr der Nachweis der Existenz des Placebo- und Nocebo-Effekts; diese gelten vor dem Hintergrund bildgebender Verfahren als bewiesen. Heute geht es darum, die komplexen Vorgänge, die sich hinter der Wirkung verbergen, experimentell zu erforschen und zu erklären und somit für die Praxis und den klinischen Alltag nutzbar zu machen [Bundesärztekammer (2010)].

Trotz intensiver Forschung gibt es bislang noch kein einheitliches Modell, welches die Entstehung von Placebo-Reaktionen in ihrer Ganzheit erklären könnte [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)]. Als Tatsache gilt, dass es nicht nur einen, sondern verschiedene Auslöser von Placebo-Effekten gibt, mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Mechanismen und dies bei verschiedenen Erkrankungen, in unterschiedlichen Systemen und bei verschiedenen therapeutischen Interventionen [Benedetti (2008b); Enck et al. (2008)]. Es sind also verschiedene Gehirnprozesse beteiligt, verschiedene Lernmechanismen und Erwartungen involviert, oftmals spielt auch die Angst eine große Rolle und manchmal sind es auch die Belohnungsmechanismen, die Placebo-Reaktionen auslösen [Benedetti (2011c)].

Verhaltensbezogene und neurobiologische Placebo-Antworten werden durch die Verarbeitung verbaler Instruktionen, durch Konditionierung, durch den Einfluss sozialer Stimuli und durch komplexe zwischenmenschliche Interaktionen geformt und ausgelöst [Colloca et al. (2013 a, b); Colloca und Miller (2011) in Handbook ExpPharmacol].

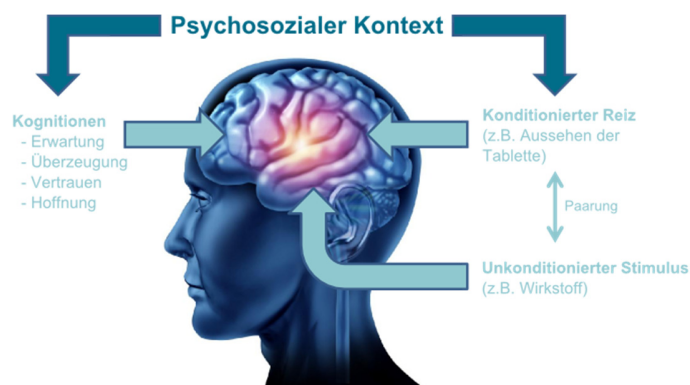


Abbildung 7: Zusammenspiel zwischen Kognition und Konditionierung
[in Placeboforschung]

Im Folgenden sollen verschiedene Theorien und Konzepte, welche die Mechanismen hinter der Placebo-Antwort zu erklären versuchen, beschrieben werden.

5.1 Neuropsychologische Mechanismen

5.1.1 Klassische Konditionierung nach Pawlow

Definition und zugrundeliegende Theorie

Unter der klassischen Konditionierung versteht man eine meist unbewusste Lernerfahrung durch Assoziation, die zu einer psychisch und/oder physisch konditionierten Reaktion führt [Colloca (2014)].

Dieses vom russischen Mediziner und Physiologen Iwan Petrowitsch Pawlow entwickelte Lernmodell kann man allgemein als Transfer der Eigenschaft eines biologisch signifikanten Stimulus (unkonditionierter Stimulus/US) auf einen anderen Stimulus (konditionierter Stimulus/CS) ohne dessen Eigenschaft beschreiben [Pavlov (1927); Fanselow and Poulos (2005) in Handbook ExpPharmacol]. Es wird angenommen, dass der Transfer nur eintritt, wenn der CS als Prädiktor für den US dient [Rescorla and Wagner (1972); Pearce (1987); Rescorla (1988); Guo et al. (2010)]. Die klassische Konditionierung durch pharmakologische oder biologische, durchlebte Erfahrung kann also als ein Erlernen zeitlicher und kausaler Zusammenhänge zwischen externen und internen Stimuli verstanden werden.

Durch die Koppelung von US mit Placebo entsteht über Assoziation eine Placebo-Reaktion

Dieser Erklärungsansatz dient als weit verbreitetes Modell, um die Entstehung von Placebo- und Nocebo-Effekten aufzuzeigen. Das Prinzip beruht auf der Kopplung des Verums, welches als unkonditionierter Stimulus (US) dient, mit einem neutralen Stimulus, beispielsweise einem Placebo. Der US führt zu einer unkonditionierten Reaktion, wie

beispielsweise einer Symptomlinderung. Wird nun der US mit dem neutralen Stimulus mehrfach gekoppelt, so entsteht daraus durch Assoziation ein konditionierter Stimulus (CS). Innerhalb des therapeutischen Kontextes ist es nach mehrmaliger gemeinsamer Applikation des US mit einem neutralen Stimulus möglich, dass der nun konditionierte, ehemals neutrale Stimulus alleine eine dem US/Medikament ähnliche Wirkung auslösen kann. Dies entspricht dann einer konditionierten Reaktion (CR), die man als Placebo-Reaktion einstufen kann [Söller et al. (2016)].

Als konditionierte Stimuli können das therapeutische Umfeld, Personen, Prozeduren und Sinnesreize fungieren [Wickramasekera (1980); Ader (1987) in Colloca (2014)].

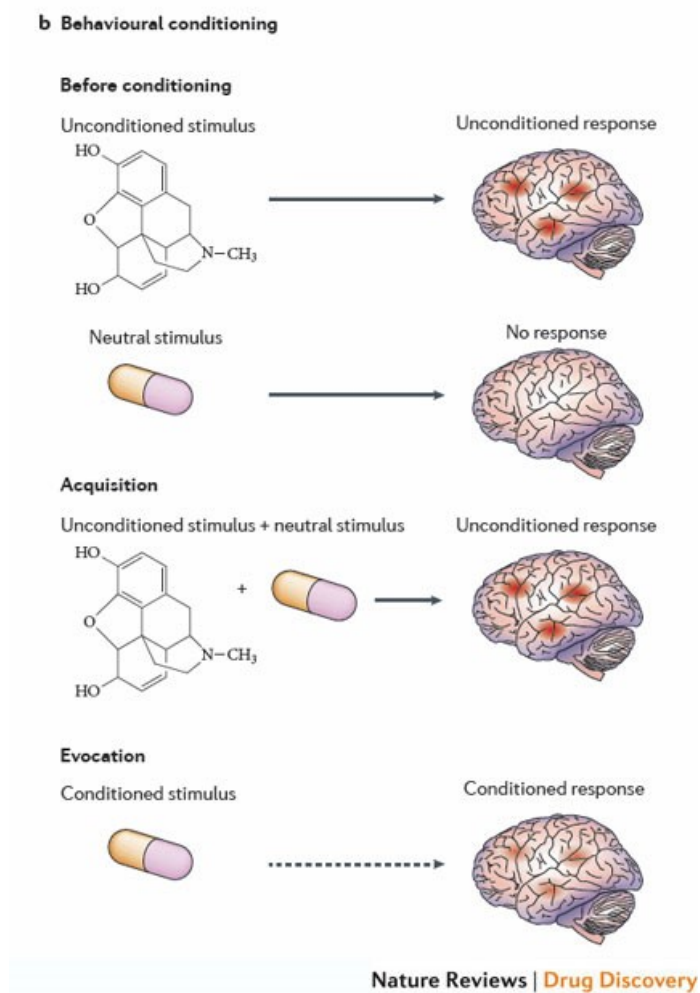


Abbildung 8: Konditionierungsprozess [Enck et al. 2013]

Zusammenhang zwischen Intensität des US und Häufigkeit der Kopplung

Placebo-Antworten, die aus Konditionierungsprozessen heraus entstehen, sind üblicherweise robuster, als jene, die allein durch verbale Suggestionen entstehen.

Colloca et al. untersuchten die Anzahl der Konditionierungs-Versuche, die nötig ist, um eine signifikante Placebo-Antwort zu generieren. Ihre Ergebnisse zeigen, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Konditionierungsprozesse und der Beständigkeit der darauffolgenden Placebo-Effekte gibt. Nachhaltige Placebo-Effekte folgen also auf einen starken assoziativen Lernprozess. Je intensiver und länger der Konditionierungsprozess, desto robuster und beständiger erschien die Placebo/Nocebo-Response. Die Anzahl an Kontakten mit dem US und die Dosierungsstärke erhöht die Vorhersehbarkeit eines Ereignisses und verstärkt auf diese Weise positive oder negative Erwartungen [Colloca et al. (2010)].

Ader und Cohen konnten einen Dosis-Reaktions-Effekt bereits bei einer ihrer Studien zur Erforschung des Immunsystems nachweisen. In Abhängigkeit von der erhöhten applizierten Dosis des Cyclophosphamids an Ratten war auch die konditionierte immunsuppressive Antwort stärker; je stärker also der US, umso robuster ist die CR [Ader and Cohen (1982)].

Der CS ist hochspezifisch und nicht austauschbar

Dass der CS während der Konditionierungsphase wirklich spezifisch an den US gekoppelt wird und somit nicht austauschbar ist, beweisen folgende Untersuchungen.

Guo et al. erforschten den Zusammenhang zwischen verschiedenen Analgetika und Placebo-Reaktionen an Mäusen. Sie verabreichten entweder Morphin oder Aspirin. Nach dem Konditionierungsprozess zeigte sich in der Gruppe, die vorher Morphin erhalten hatte, eine Placebo-Analgesie, die durch Naloxon antagonisiert werden konnte. In der Aspirin-Gruppe zeigte sich dieser Effekt nicht [Guo et al. (2010)].

Benedetti et al. belegten in einer Studie über Behandlung von Höhenkopfschmerz mit O₂-Maske und Aspirin, dass die Konditionierung mit einem Placebo-Ritual nicht beliebig durch ein anderes Placebo austauschbar ist. Dort wurde nach der Konditionierung in einer Studiengruppe das Ritual der Schein-O₂-Maske (CS) durch einen anderen CS

(wirkstofffreie Pille) ersetzt und es trat keine spezifische CR auf, wohingegen bei getrennten Konditionierungsprozessen sowohl das Ritual mit der Maske in einer Studiengruppe als auch die Applikation der Placebo-Pille in der anderen Gruppe jeweils eine spezifische CR auslöste [Benedetti et al. (2015)].

Konditionierungsprozesse sind demnach hochspezifisch, denn Placebos ahmen den Effekt nach, der an das vorhergehende therapeutische Ritual gebunden ist. Diese Spezifität ähnelt der hohen Spezifität der pharmakologischen Präkonditionierung, beispielsweise mit Opioid-Analgetika oder eben Nicht-Opioid-Analgetika; die Substanz, die während der Konditionierungsphase genutzt wurde, triggert das zugrundeliegende System und führt zu dem spezifischen Effekt [Guo et al. (2010) in Handbook ExpPharmacol]. Nach Gabe von Morphin über zwei Tage und anschließendem Austausch mit Placebo ist die generierte Placebo-Antwort durch Opioid-Rezeptoren mediiert. Erfolgt die Prä-Konditionierung allerdings mit einer nicht-opioiden Arznei, wie beispielsweise Ketorolac, dann ist die Placebo-Antwort durch das Endocannabinoid-System mediiert [Benedetti et al. (2011a); Amanzio et Benedetti (1999)].

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Im Zuge der Medikamentenadministration kann immer auch eine Toleranz auftreten, die zu einer reduzierten Wirkung eines Wirkstoffs führt. Paradoxerweise ist es auch möglich, dass konditionierte Reaktionen gegensätzliche Wirkungen generieren, wenn angepasste Reaktionen die primäre Arznei kompensieren. Dazu gibt es einen Tierversuch von Subkov und Zilov; nach der Anpassungsphase an das Medikament Epinephrin zeigte sich eine Tachycardie, die nach dem Austausch von Epinephrin gegen Kochsalzlösung in eine Bradycardie umschlug [Subkov & Zilov (1937)].

Eine potentielle Gefahr besteht auch darin, dass die Placebo-Konditionierung unerwünschte Nebeneffekte auslöst. Dies wiesen Benedetti et al. beispielsweise durch den Einsatz von Buprenorphin bei Post-OP-Patienten nach. Buprenorphin löst eine milde Reduktion der Ventilation aus. Die Gabe von Placebos nach der Konditionierung mit Buprenorphin ahmten also die dämpfende Wirkung auf das Atemwegssystem nach und lösten nun ebenfalls eine milde Reduktion der Ventilation aus [Benedetti et al (1998)]. Durch die Gabe von Naloxon war dieser Effekt aufhebbar. Daraus lässt sich auch schließen, dass die

Ausschüttung endogener Opioiden für den Atem-depressiven Effekt verantwortlich gemacht werden können [Benedetti et al. (1999)].

Diese Beispiele zeigen, dass Nebenwirkungen als Teil des Konditionierungsprozesses ebenso provoziert werden können und dass Konditionierungseffekte sich somit auch gegenteilig auswirken können.

Beispiele für die klinische Relevanz der Placebo-Konditionierung bei unbewussten Körpervorgängen

Das Modell der klassischen Konditionierung kann nicht alle Placebo-Effekte erklären. Bei unbewussten Körpervorgängen wie der Sekretion von Hormonen oder bei Immunprozessen scheint der Placebo-Effekt aber ausschließlich durch Konditionierung vermittelt zu sein [Benedetti, Arduino, Amanzio (2003a); Benedetti (2008a)].

Verschiedene Studien verweisen darauf, dass die Lernmechanismen hier einen signifikanten Beitrag in der klinischen Behandlung leisten könnten.

Der Nutzeffekt erlernter Immunantworten wurde bei Patienten mit Multiple Sklerose (MS) untersucht. In einer zahlenmäßig kleinen Studie wurden von Giang et al. in der Akquisitionsphase Cyclophosphamid (iv. Therapie) mit einem nach Anis riechenden Sirup gepaart, woraufhin acht von zehn Patienten eine konditionierte Reduktion der peripheren Leukozytenzahlen zeigten, als sie allein dem gustatorischen Stimulus ausgesetzt wurden [Giang et al. (1996)].

Turnbull testete dies an Allergikern und erkannte, dass auch bei der Absenz von Allergenen allergische Symptome auslösbar sind. Daraus folgerte er, dass Lernmechanismen sich auf die Pathophysiologie des Asthmas auswirken können [Turnbull (1962)].

Ader konnte zeigen, dass ein Konditionierungs-Plan mit Corticosteroiden bei Psoriasis-Patienten ein Symptomrezidiv reduzieren kann [Ader et al. (2010)].

Goebels untersuchte sowohl die Auswirkungen von Konditionierungseffekten bei Patienten, die an Hausstaubmilben-Allergie leiden [Goebel et al. (2008)], als auch die Auswirkungen immunsuppressiver Medikamente bei Gesunden [Goebel et al. (2002, 2005, 2008)].

Goebel et al. führten in diesem Zusammenhang eine viel beachtete Reaktionsstudie an gesunden Probanden durch. Die Studienteilnehmer erhielten 4-mal Cyclosporin A (CsA) zusammen mit einer gustatorisch eindeutigen Trinklösung (Erdbeermilch) innerhalb von 48 Stunden. Diese Geschmack-Immun-Assoziation in der Lernphase führte, nach alleiniger Gabe der Erdbeermilch, zu einer signifikanten T-Zell-Suppression. Gemessen wurde dies an der verminderten Zytokinproduktion von IL-2 und IFN- γ , an der verminderten Zytokin mRNA-Expression sowie an der unterdrückten T-Zell Proliferation [Goebel et al. (2002)]. In einer nachfolgenden Studie konnte diese erlernte immunsuppressive Antwort wiederholt abgerufen werden, nachdem man die konditionierten Personen nach einer Pause von 11 Tagen erneut dem CS Erdbeermilch aussetzte [Wirth et al. (2011) Handbook ExpPharmacol].

Durch reine Manipulation der Erwartung konnte diese Immunantwort bei den Testpersonen nicht ausgelöst werden [Albring et al. (2012) Handbook ExpPharmacol].

Die Plasma-Noradrenalin-Konzentration, der Angstzustand und das Ausgangslevel der IL-2 konnten allerdings nahezu 60% der konditionierten immunsuppressiven Antwort vorhersagen; dies liefert möglicherweise den Nachweis eines physiologischen und psychologischen Prädiktors konditionierter Placebo-Antworten im Allgemeinen und im Speziellen bei Immun-Antworten [Ober et al. (2012) in Handbook ExpPharmacol].

Endokrine Auswirkungen klassischer Konditionierung untersuchten Benedetti et al. in ihrer Studie mit dem Wirkstoff Sumatriptan, der das Wachstumshormon (GH) stimuliert und die Sekretion von Cortisol inhibiert. Dieser Serotonin-Agonist (5-HT_{1B/1D}-Rezeptor) diente als US in der Phase der Konditionierung. Die Applikation von Placebo, nach mehrmaliger Administration von Sumatriptan, führte zu vergleichbaren hormonellen Reaktionen, das heißt zu einer Inhibition von Cortisol sowie zu einer Sekretionssteigerung von GH. Die hormonelle Sekretion blieb also unter alleiniger Gabe von Placebo weiter bestehen Dies war auch noch der Fall, als gegensätzliche verbale Erwartungen erzeugt

wurden, denn in dieser Studie wurden zusätzlich die Auswirkungen verbal indizierter Erwartungen getestet [Benedetti et al. (2003a) in Handbook ExpPharmacol].

Wie die genannten Studien zeigen, spielen bei unbewussten physiologischen Vorgängen Konditionierungsprozesse und Placebo-Antworten kausal zusammen.

Bei bewusst erfahrbaren Körperprozessen wie Schmerz hingegen spielen neben der Konditionierung zusätzlich die Motivation und die Kognition eine maßgebliche Rolle

[Colloca & Benedetti (2005) in Bundesärztekammer (2010)].

Hier liegt der Schnittpunkt für den weiteren Erklärungsansatz, der den Placebo-Effekt als Produkt der Bedeutungsgenerierung und der Interpretationsfähigkeit des Menschen sieht

[Bundesärztekammer (2010)].

5.1.2 Erwartungstheorie

Begriffsbestimmung im Kontext von Placebo

Die Erwartungstheorie ist neben der klassischen Konditionierung die zweite wesentliche Theorie, welche die Mechanismen, die der Entstehung von Placebo-Effekten zugrunde liegen, zu erklären versucht. Die Bundesärztekammer spricht in diesem Zusammenhang von einem „mentalistischen Ansatz“; der Placebo-Effekt steht in einem positiven linearen Zusammenhang mit der Höhe der Erwartung [Bundesärztekammer (2010)].

Die „Erwartung“ entspricht der bewussten Vorwegnahme eines zukünftigen Ereignisses, sie ist somit eine direkt von den Gedanken beziehungsweise der Erwartung des Patienten abhängige Reaktion [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Der Großteil der Placebo-Forscher sieht die Erwartungshaltung im Mittelpunkt der Entstehung und Wirkung von Placebo-Effekten, denn sie spielt eine große Rolle in der Vorbereitung des Körpers auf noch folgende Therapien; Erfahrungen können durch positive Erwartungen zu Verhaltensänderungen führen und so ein gutes Therapieergebnis maßgeblich mitbestimmen [Benedetti et al. (2011c)].

Mit der Erwartungshaltung kann man sowohl Placebo-Effekte als auch Nocebo-Effekte im Heilverfahren schlüssig erklären. Die Vorahnung eines ungünstigen Ergebnisses führt nämlich zur Erwartung einer Gefährdung und dadurch zu einem zunehmenden Angstgefühl mit für den Patienten nachteiligen Therapieauswirkungen. Andererseits reduziert die Erwartung, dass ein Therapieergebnis positiv ausfällt, die Angst, aktiviert dadurch wiederum neuronale Belohnungsmechanismen und führt so auch zu einer Zustandsverbesserung [Benedetti et al. (2011c)].

Diese Zusammenhänge sind durch viele Untersuchungen belegt.

In der Durchführung von klinischen Studien sieht man in der Erwartung auch eine unerwünschte Einflussgröße, man spricht vom „Hawthorne-Effekt“. Die Erwartung spielt hier eine das Ergebnis möglicherweise verfälschende Rolle, denn die klinische Verbesserung einer Patientengruppe innerhalb einer klinischen Studie kann man der Tatsache zuschreiben, dass sich Patienten unter dem prüfenden Blick innerhalb einer Studie, den zahlreichen Untersuchungen, erhöhter Aufmerksamkeit von medizinischem Personal und dem Vertrauen in die neue Therapie einen Vorteil erhoffen. Dieser Effekt kann zu einer falschen Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie führen [Benedetti (2011c); Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Erwartungshaltung und Studiendesigns

Was die Erwartungshaltung anbelangt, zeigt das Open/Hidden-Paradigma (vgl. oben) eindrucksvoll, wie wichtig die Interpretation des therapeutischen Kontexts ist. Wird beispielsweise unbemerkt ein Schmerzmittel verabreicht, so führt dies zu einem deutlich verminderten Wirkungseffekt [Benedetti, Arduino, Amanzio (2003a); Colloca et al. (2004)].

Ein weiteres bereits vorgestelltes Studiendesign liefert eine valide Methode Erwartungen an die Therapie zu quantifizieren: das Balancierte Placebo Design. Dabei können, in Abhängigkeit von der Substanzgabe und von der verbalen Instruktion, die psychologischen von den pharmakologischen Reaktionen getrennt werden. Wenn der Proband ein Placebo erhält, aber glaubt ein Verum zu erhalten, so können darauffolgende Effekte auf die Erwartung zurückgeführt werden [Bundesärztekammer (2010)].

Erwartungen beeinflussen physiologische Funktionen

Luparello et al. erforschten, wie sich gegensätzliche verbale Äußerungen auf das Ergebnis auswirken. In ihrer Studie zu Asthma zeigte sich nach der Inhalation einer vernebelten Kochsalzlösung eine signifikante Erhöhung des Atemwegswiderstandes bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten. Dieses Ergebnis kam durch die Zusatzinformation zustande, dass darin ein Allergen mit irritierenden Eigenschaften enthalten sei. Einen Rückschluss auf den Einfluss der Erwartung konnte man dann über die gegensätzliche Information ziehen: Die Atemwegsobstruktion besserte sich bei diesen Probanden nach Inhalation derselben Vernebelung, diesmal aber verbunden mit der verbalen Suggestion, dass die Substanz ein Medikament mit guten Effekten für die Asthmatherapie sei [Luparello et al. (1970) in Handbook ExpPharmacol].

Das Ausmaß der Erwartung bestimmt die physiologische Reaktion mit.

Lidstone et al. bezeugten dies eindrucksvoll bei Parkinson-Patienten. In ihrer Studie wurden bei den Patienten unterschiedliche Erwartungsgrößen in Bezug auf den Erhalt der Verum-Therapie erzeugt: 25%, 50% ,75% und 100%. Die Placebo-Gabe löste erst ab einer 75%igen Wahrscheinlichkeit, das aktive Medikament zu erhalten, eine signifikante Dopaminfreisetzung aus [Lidstone et al. (2005) in Handbook ExpPharmacol].

Weitere psychologische Faktoren und emotionale Zustände interagieren mit der Erwartung

Erwartungen wirken nicht alleine, sondern im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren wie der **Erfahrung** oder der **Motivation** [Price et al. (2008)]. Auch die **Hoffnung** ist hier eine gewichtige Größe und verkörpert den Wunsch und die Zuversicht, dass sich in Zukunft etwas positiv verbessern wird [Benedetti et al. (2011c)].

Eine weitere Variable ist die **Befindlichkeit**. Sie scheint beispielsweise durch das Gefühl von Schmerz oder eine depressive Stimmung einen unmittelbareren Einfluss auf die Wahrnehmung auszuüben als die reine Erwartung und insofern besonders viel Motivationspotential zu haben [Bundesärztekammer (2010)].

Die Rolle der negativen Emotionen, speziell von **Angst** und **Stress**, wurde bei Nocebo-Effekten bereits in zahlreichen Schmerzmodellen nachgewiesen. So etwa beim

experimentellen ischämischen Arm-Schmerz-Modell [Benedetti et al. (2006); Johansen et al. (2003)], bei schmerzvoller mechanischer oder elektrischer Stimulation [Colloca et al. (2008)] und bei hitzeinduziertem Schmerz [Kong et al. (2008)] bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit postoperativen Schmerzen [Benedetti et al. (1997b) in Elsenbruch (2014)].

Es gibt derzeit keine Studien, die direkt die Emotionen manipuliert haben, bis auf eine Ausnahme von Lyby et. al 2012. Die Gruppe um Lyby hat die Auswirkungen von experimenteller induzierter Angst (Erwartung eines elektrischen Schocks) auf die Placebo-Analgesie in einem somatischen Schmerzmodell getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass induzierte Angst die Placebo-Analgesie aufhebt, vor allem in Patienten mit hoher Angst vor Schmerzen [Lyby et al. (2012) in Elsenbruch (2014)].

Diese Erkenntnisse und andere Schmerzmodell-Studien, etwa über RDS-Patienten mit hohen Werten auf der Krankenhausangst-und Depressionsskala [Lee et. al 2012; Schmid et al. 2014 in Elsenbruch (2014)], lassen den Schluss zu, dass es eine signifikante Wechselwirkung gibt zwischen emotionalem Status und Placebo-Nocebo-Effekt.

Dies wird vor allem im klinischen Setting wichtig, welches per se angsteinflößend ist im Zusammenhang mit einer Therapie nach einer beängstigenden Diagnose oder in der Erwartung einer potenziell schmerzhaften Behandlung wie einer chirurgischen Intervention [Elsenbruch (2014) in Handbook ExpPharmacol].

Insgesamt kann man aber feststellen, dass Patienten auf positive Einflüsse besser ansprechen, um negative Zustände zu vermeiden; dies ist für die Wahrnehmung der Wirksamkeit einer Placebo-Intervention wichtig. Beispielsweise scheint diese bei einer Placebo-Analgesie derart prägend, dass sie auch über die nachträgliche Aufklärung der Placebo-Gabe hinauswirkt [Chung et al. (2007) in Bundesärztekammer (2010)].

Die vermeintliche Relevanz von psychologischen Charakterzügen und psychischer Verfassung auf die Erwartungshaltung ist erst in Ansätzen verstanden [Flaten et al. (2011) in Handbook ExpPharmacol]. Spärlich und vage sind derzeit auch noch die Erkenntnisse zu Geschlechtsunterschieden in Bezug auf Placebo-Mechanismen [Elsenbruch (2014) in Handbook ExpPharmacol].

Erwartung wirkt über Belohnungsmechanismen im Gehirn

In der Vergangenheit gab es bereits zahlreiche Versuche eine positive Erwartungshaltung mit dem Belohnungssystem in Verbindung zu bringen, mit der Argumentation, dass die Symptomreduktion als besonderer Fall der Belohnung angesehen werden kann [de la Fuente-Fernandez et al. (2001, 2002); Scott et al. (2007, 2008); Leknes et al. (2011) in ExPharm S.7]. Durch die Fortschritte in der medizinischen Technik ist es heute möglich nachzuweisen, dass neurophysiologische Vorgänge direkt mit der Erwartungshaltung korrelieren.

So gibt es bildgebende Bestätigungen, dass die Erwartungshaltung durch Belohnungsmechanismen über konkrete neuronale Schaltkreise physiologische Veränderungen mediiert kann [Benedetti et al. (2011c)]. Signalveränderungen im ventralen Striatum (Nucleus accumbens), dem „Belohnungszentrum“ des Gehirns, zeigen eine Mitbeteiligung von Placebo-Konditionen bei Angst [Petrovic et al. (2005)], Depression [Mayberg et al. (2002)], bei Sucht [Volkow et al. (2003) in Kong & Benedetti (2014)].

Der Begriff „Belohnung“ beschreibt ein funktionsfähiges Konzept, das dazu benützt wird, den positiven Wert zu beschreiben, den ein Lebewesen einem Objekt, einem Verhalten oder einem inneren psychischen Zustand zuschreibt [Breiter & Rosen (1999) in Lidstone (2014) S.142]. Das Belohnungssystem ist Teil eines zielgerichteten Verhaltens und beinhaltet die Einbeziehung kognitiver, motivationaler und motorischer Abläufe, bei welchen Dopamin die elementare Rolle spielt [Lidstone (2014)].

Darauf soll im Unterkapitel „neurobiologische Mechanismen“ genauer eingegangen werden.

Erwartung als Komponente des sozialen Lernens

Erwartungen sind Ergebnis von Lernprozessen. Dabei spielen nicht nur eigene Erfahrungen, sondern auch **soziale Interaktionen** eine Rolle. Der Informationsgewinn allein durch die Beobachtung anderer kann selbst Erwartungen über mögliche Therapieerfolge generieren, möglicherweise durch den Aufbau einer Art Selbstprojektion für zukünftige Ergebnisse [Colloca & Benedetti (2009) in Handbook ExpPharmacol].

Nachgewiesen ist das in der Schmerztherapie. Die Beobachtung der begünstigenden Wirkung der therapeutischen Erfahrung einer anderen Person kann bei der beobachtenden

Person zur Auslösung eines Placebo-induzierten analgetischen Effekts führen beziehungsweise diesen verstärken [Colloca & Benedetti (2009) in Handbook ExpPharmacol].

Die Größe des Effekts, der durch diese Beobachtung entstanden ist, ist vergleichbar mit jener Effektgröße, die durch direkte analgetische Vorerfahrung über Konditionierung entsteht [Colloca (2014)].

In diesem Zusammenhang spielt die Empathie eine Rolle, denn sie führt zu höheren analgetischen Placebo-Effekten [Colloca & Benedetti (2009) in Handbook ExpPharmacol].

Eine Untersuchung von Hunter et al. relativierte diese Annahme allerdings etwas. Er untersuchte Unterschiede zwischen einer direkten face-to-face Beobachtung und der Video-Beobachtung. Die Gegenüberstellung der Daten zeigte eine vergleichbare analgetische Effekt-Größe. Dies unterstreicht, dass durch die Beobachtung Reize übermittelt werden, die zu einer positiven Erwartung führen und spezifische, von sozialen Interaktionen unabhängige Mechanismen aktivieren. Die Empathie korreliert nach Hunter et al. stark mit der Placebo-Analgesie bei einer Live-Beobachtung, allerdings nicht bei der Gruppe, die die positiven Beobachtungen über Video anschauten [Hunter et al. (2014) in Handbook ExpPharmacol]. Diese Ergebnisse bezeugen demnach, dass durch das soziale Lernen und die Beobachtung eine Placebo-Analgesie erreicht werden kann, die Empathie ist hierin ein erleichternder Faktor bei zwischenmenschlichen Interaktionen (bei live Beobachtung), allerdings nicht als treibende führende Kraft zu betrachten [Colloca (2014)].

Im Zusammenhang mit dem sozialen Lernen spielt nicht nur die Selbsterfahrung eine Rolle, sondern ganz entscheidend auch das gesamte soziale Umfeld. Dies kann beispielsweise auch erklären, dass Placebos bei Kindern wirken, weil Bezugspersonen aufgrund ihrer eigenen Erfahrungen durch Projektion die Reaktion mitbestimmen [Lewis et al. (2005); Grelotti & Kaptchuck (2011) in Weimer & Enck (2014)].

5.1.3 Verhältnis von Konditionierung und Erwartung

Aus dem vorher Dargestellten lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die Erwartung einerseits häufig einen bewussten Prozess darstellt und der Prozess der Konditionierung andererseits meist unbewusst stattfindet.

Eine strikte Trennung zwischen Konditionierung und Suggestion in Placebo-Verfahren findet in der Regel allerdings nicht statt [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)]. Häufig wirken beide Mechanismen zusammen oder verstärken sich gegenseitig. Allerdings kommt es auch vor, dass sie einander ausschließen.

Letzteres wiesen Benedetti et al. beispielsweise bei Parkinson-Patienten nach. Ihre Ergebnisse zeigten, dass verbal induzierte Erwartungen in Bezug auf motorische Verbesserung der Bewegungseinschränkung die Wirkungen eines Konditionierungsprozesses vollständig aufheben können. Die bewusste kognitive Modulation kann also eine automatische Konditionierung verstärken oder aufheben, in Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext [Benedetti et al. (2003c); Kong & Benedetti (2014)].

Von einer Dichotomie der Begriffe Konditionierung und Erwartung ist im Normalfall abzusehen, denn die Konditionierung beinhaltet jeweils auch Informationsprozesse, die die Erwartung einer Verbesserung oder Verschlechterung implizieren und das nicht immer bewusst. Umgekehrt werden Erwartungen auf der Basis von Instruktionen geformt und sind oft assoziiert mit der unbewussten Vorerfahrung [Colloca (2014)].

In Studien werden die beiden Mechanismen auch bewusst kombiniert. Besonders gut lässt sich die Wirkung in der Schmerztherapie nachweisen.

Wenn man die Antwort auf Schmerz nach Placebo-Gabe analysiert, dann setzt sich die endgültige Wirkung aus der automatischen Konditionierung und der kognitiven Modulation zusammen, basierend auf dem Vorwissen und der Erfahrung. Die Kognition bestimmt unsere Schmerzwahrnehmung unter Einbeziehung der Erwartung, der Schmerzerfahrung und dem positiven oder negativen Empfinden nach früherer Therapie [Kong et al. (2007); Amanzio et al. (2013) in Kong & Benedetti (2014)].

Vase et al. zeigten in einer Metaanalyse über Placebo-vermittelte Analgesie, dass die Kombination von Konditionierung und die durch Suggestion erzeugte Erwartungshaltung

deutlich ausgeprägtere Placebo-Effekte auslösen, als jede einzelne Komponente für sich [Vase et al., (2002) in Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Allerdings scheint die durch Konditionierung erzeugte Placebo-Antwort länger anhaltend zu sein, als jene, die durch Suggestion vermittelt wird [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)]. Trotzdem liegt die Vermutung nahe, dass die Rollen von Kognition und Emotion umso wichtiger werden, je näher die Arzt-Patienten-Beziehung ist und je unmittelbarer die Symptomschwere empfunden wird.

Die bisherigen Studienerkenntnisse lassen noch Fragen offen, verweisen aber auf eine überragende Bedeutung für den klinischen Alltag im Hinblick auf das Symptommanagement.

Neueste Untersuchungen legen nahe, dass die jeweilige Komponente einer Placebo-Analgesie durch unterschiedliche neurobiologische Pfade vermittelt ist: Die konditionierte Placebo-Analgesie soll über nicht opioidsensitive schmerzmodulierende Pfade wirken, während die durch Erwartung hervorgerufene Placebo-Analgesie über opioidsensitive schmerzmodulierende Pfade wirken soll [Amanzio und Benedetti (1999)].

5.2 Neurobiologische Mechanismen

Seit den 1970er Jahren gilt der Placebo-Effekt nicht mehr nur als rein psychologischer Vorgang, sondern als komplexes psychoneurobiologisches Phänomen, das verschiedene Neurotransmitter einbezieht und Einfluss auf diverse physiologische Prozesse und verschiedenste zentral- und peripherenervöse Regionen hat [Placeboforschung].

Einen Meilenstein in der Erforschung der pharmakologischen/neurochemischen Mechanismen des Placebo-Effekts setzten Levine und seine Kollegen im Jahre 1978, als sie anhand ihrer durchgeführten Schmerzstudie bei Patienten, denen der dritte Unterkiefermolare extrahiert worden war, den Rückschluss formulierten, dass ein Placebo-Effekt auf der Freisetzung endogener Opioide beruhen kann. In ihrer Studie beobachteten

sie nämlich, dass der analgetische Placebo-Effekt durch die Gabe des Opioid-Antagonisten Naloxon deutlich vermindert wurde; demgemäß musste die vorher beobachtete Placebo-Analgesie durch körpereigene Opioide ausgelöst worden sein [Levine, Gordon & Fields (1978)]. Damit war der neurochemische Nachweis der Placebo-Wirkung erbracht. Seit den 1990ern haben besonders Benedetti et al. seine Ergebnisse mehrfach bestätigt [Benedetti (1996); Benedetti, Amanzio, Maggi (1995)].

Fortschritte im Bereich der Bildgebung haben wesentlich zum Verständnis der im Gehirn ablaufenden neuronalen Mechanismen beigetragen.

5.2.1 Placebo-Analgesie und ihre neurochemischen Grundlagen

Am Schmerzmodell ist die neurochemische Placebo-Wirkung bislang am häufigsten und am eindrucklichsten nachgewiesen. Die Placebo-Analgesie stellt somit das Parade-Paradigma dar für die Untersuchung der neuronalen Mechanismen der körpereigenen Schmerzmodulation beim Menschen [Bingel (2010)]. Die Wirkung erfolgt über opioide oder nicht-opioide Komponenten.

Gegenwärtig gibt es überzeugende experimentelle Beweise dafür, dass an der Entstehung der Placebo-Analgesie hochkomplexe psychoneurobiologische Prozesse beteiligt sind. Als gesicherte neurochemische Trägersubstanzen gelten endogene Opioide, Endocannabinoide und auch das Cholecystokin-System (CCK) [Benedetti (2014)], wahrscheinlich spielt auch das Neuropeptid Oxytocin eine Rolle [Kessner et al. (2013a) in Colloca & Grillon (2014)].

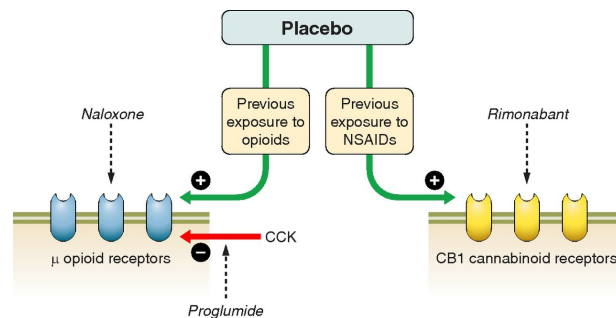


Abbildung 9 Die Mechanismen der Placebo-Analgesie sind abhängig von der jeweiligen Präkonditionierung. Alle dargestellten Effekte können durch die jeweilige antagonistisch wirksame Arznei blockiert werden: Opioide durch Naloxon, Cannabinoide durch Rimonabant und CCK durch Proglumid. [Benedetti 2013]

Die opioidvermittelte Placebo-Analgesie

Endogene Opiode sind eine Gruppe körpereigener Neuropeptide, die im zentralen Nervensystem (ZNS) gebildet werden und sich an Opioid-Rezeptoren anlagern, wodurch eine Schmerzhemmung erfolgt. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Placebo-Analgesie, basierend auf der Ausschüttung körpereigener Opiode nach erfolgter Prädiktionierung oder aufgrund einer Erwartungshaltung, auf ähnlichen neuronalen Mechanismen beruht wie die Schmerzlinderung, die durch exogene Opiode in Form von verabreichten Medikamenten vermittelt ist [Petrovic et al. (2002)]. Dass die Freisetzung endogener Opiode an der Entstehung der Placebo-Analgesie eine wesentliche Rolle spielt wurde mehrfach bewiesen; durch die Tatsache aber, dass nicht alle analgetischen Placebo-Effekte durch Naloxon, den Opioid-Rezeptor-Antagonisten, aufhebbar waren, erkannte man, dass es mehrere Mechanismen geben muss, die zu einer analgetischen Placebo-Wirkung führen [Finniss et al. 2009].

Die nicht-opioidvermittelte Placebo-Analgesie

2011 lieferten Benedetti et al. erstmalig den indirekten pharmakologischen Beweis, dass das Cannabinoid-System zusätzlich zum Opioid-System bei der Entstehung einer analgetisch wirksamen Placebo-Antwort eine zentrale Rolle spielt.

Das Endocannabinoid-System kommt zum Tragen, wenn die Placebo-Analgesie durch eine **nicht-opioid vermittelte** pharmakologische Konditionierung mit Arzneistoffen aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) wie Ketorolac erfolgt ist.

Die wiederholte Verabreichung von nicht-opioiden Substanzen, wie eben NSAID, induziert eine Placebo-Response, die nicht durch Naloxon geblockt werden kann, sondern durch den spezifischen CB1 Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten Rimonabant. Im Rückschluss bedeutet dies, NSAID mediiert Placebo-Antworten, die über CB1 Cannabinoid-Rezeptoren wirken [Benedetti et al. (2011a)].

Die Komplexität der Placebo-Wirkung beweist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass trotz Prädiktionierung mit einem NSAIDs gleichzeitig über eine positive Erwartungshaltung das endogene Opioid-System aktiviert sein kann [Amanzio & Benedetti (1999)].

CCK: Die Relevanz des neurobiologischen Gegenspielers

An denselben Stellen im ZNS, an denen auch endogene Opioiden durch den Placebo-Effekt freigesetzt werden, kann das Neuropeptid Cholecystokin (CCK), ein bekannter Gegenspieler der endogenen Opioiden, deren schmerzreduzierende Wirkung hemmen. Die Gabe des CCK-Rezeptor-Antagonisten Proglumid (CCK-1 und CCK-2), also eine Blockade dieser CCK-Rezeptoren, führt zu einer Potenzierung der Placebo-Analgesie [Oeltjenbruns & Schäfer (2008); Benedetti, Amanzio, Maggi (1995); Benedetti (1996)]. Verantwortlich dafür ist die Freisetzung endogener Opioiden, deren Wirkung durch die Blockade des körpereigenen CCKs signifikant verstärkt werden kann [Oeltjenbruns & Schäfer (2008)].

Die Tatsache, dass das CCK die Wirkung der endogenen Opioiden aufheben kann, erklärt auch seine Relevanz in der Nocebo-Analgesie. Wird eine negative Erwartungshaltung stimuliert, also der Nocebo-Effekt aktiviert, dann ist das CCK maßgeblich dafür verantwortlich, dass die Schmerzübertragung noch zusätzlich verstärkt wird. Entsprechende Studien dazu verweisen auf die wesentliche Rolle des CCK-Systems in der Ausprägung von Angst, besonders im Zusammenhang zwischen Angst und Hyperalgesie [Benedetti & Amanzio (1997a); Hebb et al. (2005) in Benedetti et al. (2011c)].

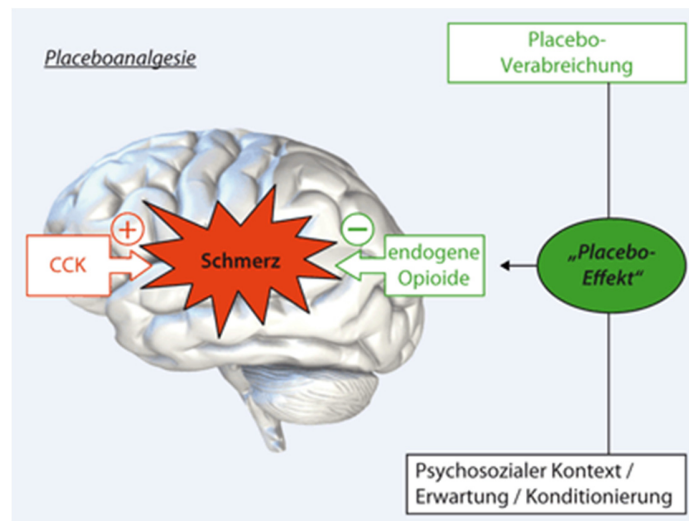


Abbildung 10 Cholezystokinin und endogene Opioiden als neurobiologische Gegenspieler der Placebo-Analgesie im ZNS [Colloca & Benedetti (2005) in Oeltjenbruns & Schäfer (2008)]

Oxytocin und Placebo

Kürzlich wurde in einer Studie von Kessner et al. gezeigt, dass auch das Hormon Oxytocin bei der Placebo-Analgesie eventuell eine Rolle spielt, indem es durch die Modulation des sozialen Verhaltens förderliche Eigenschaften verstärkt. Getestet wurde dies allerdings erst bei Männern durch die intranasale Applikation eines Oxytocin-Agonisten, woraufhin eine gesteigerten Placebo-Analgesie festgestellt werden konnte [Kessner et al. (2013a)]. Weitere Studien müssen diese Hypothesen erst untermauern.

Als gesichert gilt allerdings der Zusammenhang/ Zusammenspiel zwischen Vertrauen und Oxytocin; Vertrauen bildet eine wesentliche Grundlage im Arzt-Patienten-Verhältnis. Die Amygdala repräsentiert hier die medierende Hirnstruktur, je höher ihre Aktivität, desto weniger vertrauenswürdig empfindet man eine Person. Oxytocin aber steigert das Vertrauen, indem es sich an Rezeptoren in der Amygdala bindet und dadurch deren Aktivität vermindert [Benedetti (2013)].

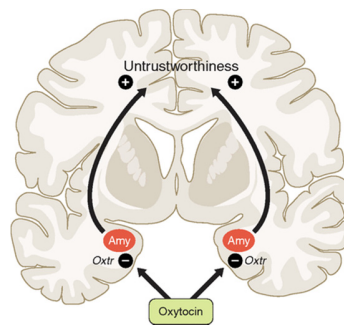


Abbildung 11 Darstellung des Zusammenhangs zwischen Oxytocin-Freisetzung und Vertrauensaufbau durch Aktivitätsminderung der Amygdala [Benedetti 2013]

Zur Abrundung sei hier noch erwähnt, dass die pharmakologischen Mechanismen der Placebo-Analgesie sich nicht nur auf die neuronalen Schmerzpfade beschränken, sondern verschiedene Organsysteme, die mit der Schmerzerfahrung oder einer Schmerztherapie in Verbindung stehen, wie Lunge, Herz und das Hormonsystem, involvieren [Finnis et al. (2009)].

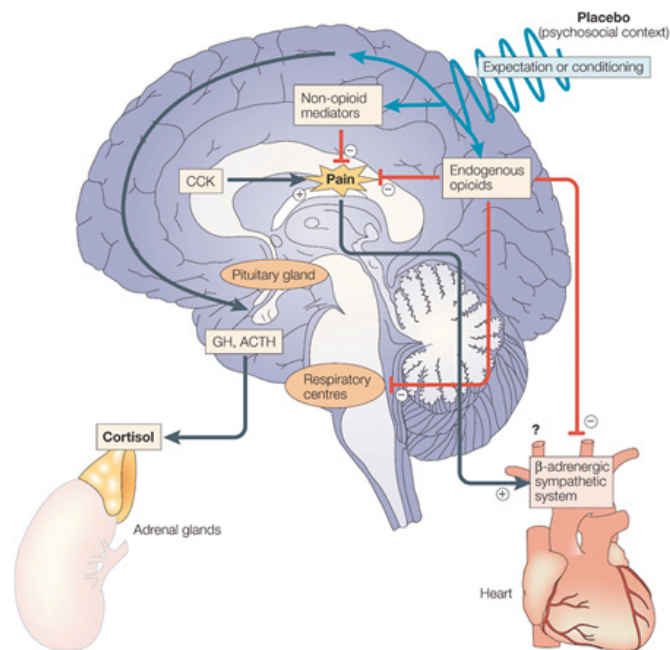


Abbildung 12 Schematische Darstellung der Aktivierungskaskade im Gehirn nach Placebo-Gabe in Verbindung mit positiver verbaler Suggestion; diese führt zu einer Schmerzreduktion durch opioid- oder nicht-opioid Mechanismen durch Erwartung oder nach Konditionierung. Auch das Atemzentrum wird durch endogene Opioiden gehemmt. Das β -adrenerge sympathische System des Herzens wird bei der endogenen Analgesie ebenfalls gebremst. CCK antagonisiert als Gegenspieler die Effekte der endogenen Opioiden. Placebos haben auch Einfluss auf die Serotonin-abhängige Hormonsekretion sowohl in der Hypophyse als auch in der Nebenniere und ahmen demnach den Effekt des analgetisch wirksamen Sumatriptans nach.

[Colloca & Benedetti (2005)]

5.2.2 Dopamin - „ein Stoff, der Flügel verleihen kann“ und sein Einfluss auf Morbus Parkinson

Heute geht man davon aus, dass das Dopamin eine zentrale Rolle bei allen Placebo-Effekten spielt, eben durch seine wichtige Rolle im Belohnungssystem des Gehirns [Lidstone & Stoessl (2007)]. Dopamin wirkt als Neurotransmitter in allen thalamokortikalen-Basalganglien-Schleifen, die wichtig für kognitive, motorische und emotionale Prozesse sind [Haber & Fudge (1997)].

Die mesolimbischen Projektionen in das ventrale Striatum (Nucleus accumbens), den ventralen präfrontalen Cortex, den anterioren zingulären Kortex und andere limbische

Bereiche, repräsentieren die Hauptkomponenten der Motivation und des Belohnungssystems [Lidstone (2014)].

Die dopaminergen Belohnungskreisläufe sind dieselben neuronalen Bahnen, die an den Mechanismen des Placebo-Effekts involviert sind. Die Antizipation eines therapeutischen Nutzens auf die Gabe eines Placebos, die Befreiung von Beschwerden oder anderen unangenehmen Symptomen, kann als Form einer Belohnungserwartung interpretiert werden, vor allem bei Patienten, die an einer chronischen Erkrankung leiden [de la Fuente-Fernandez et al. (2002a), (2004); Lidstone et al. (2010) in Lidstone (2014)].

Insofern überrascht es nicht, dass Placebos die Dopamin-Freisetzung im ventralen Striatum und damit eine Aktivierung von Belohnungskreisläufen sowohl in Schmerz als auch bei Parkinson mediiieren [de la Fuente-Fernandez et al. (2002a); Scott et al. (2008); Strafella et al. (2006) in Lidstone (2014) in ExPharm].

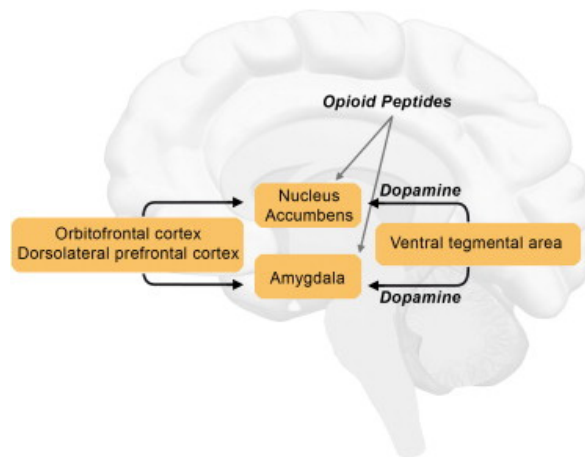


Abbildung 13: Vereinfachte Darstellung des Belohnungskreislaufs. Die Administration von Placebo aktiviert sowohl das endogene Opioid-System als auch das Dopamin-System im Ncl. Accumbens, das bezeugt die Beteiligung des Belohnungssystems an Placebo-Effekten [Enck et al. 2008].

Dopamin spielt nämlich auch eine entscheidende Rolle in der Ausbildung von Morbus Parkinson. Der Neurotransmitter Dopamin wird durch eine Neuronen-Population im ventralen Mittelhirn erzeugt. Ein Untergang dopaminerge Neuronen in der Substantia nigra führt demnach zu einem Dopamin-Mangel und dieser Mangel an dem

Signalüberträgerstoff, mit konsekutiver Hypoaktivität bewirkt die für Parkinson typischen motorischen Störungen: Tremor, Rigor, Bradykinese (Bewegungsverlangsamung), Akinese (Bewegungsarmut), posturale Instabilität (Haltungsinstabilität) [Calne et al. (2008) in ExPharm].

Neben der Schmerztherapie gilt Morbus Parkinson als besonders gut untersuchtes und damit aussagekräftiges Modell zur Erforschung des Placebo-Effekts. Die Ergebnismessungen können bei dieser Erkrankung sowohl objektiv (neurologischer Wirkungsnachweis durch bildgebende Verfahren oder Messungen der neurochemischen Veränderungen) als auch subjektiv (subjektives Empfinden der motorischen Leistung) erfasst werden, anders als bei Schmerz, wo es vor allem um subjektive Einschätzungen geht [Lidstone (2014)].

Die Placebo-Wirkung kann beispielsweise an der endogenen Dopamin-Freisetzung bei der PET durch das Radionuklid Racloprid quantifiziert werden oder intraoperativ bei der Tiefen-Hirn-Stimulation durch die Aktivität dopaminergener Neurone im Nucleus subthalamicus [Bendetti et al. (2004)].

Dass Placebos die Dopamin-Freisetzung im dorsalen und ventralen Striatum, der Schwerpunktregion für das Belohnungssystem, stimulieren, konnte bereits öfters experimentell bestätigt werden [de la Fuente-Fernandez et al. (2001), (2002a); Lidstone et al. (2010); Strafella et al. (2006)].

Klinische Studien für orale Anti-Parkinson-Medikamente verweisen auf signifikante klinische Verbesserungen von bis zu 6 Monaten bei 14-21% der Patienten die Placebo erhielten [Goetz et al. (2002a, b) in ExPharm]. Diamond et al. zeigten beispielsweise in einer Doppelblindstudie mit dem Dopamin-Agonisten Pergolid signifikante Verbesserungen auch in der Placebo-Gruppe (23% nach 24 Wochen) im Vergleich zur Verum-Gruppe (30% nach 24 Wochen) [Diamond et al. 1985]. Shetty et al. belegten in ihrer 1999 durchgeführten Metaanalyse, dass 12 von 36 Berichten eine 9-59% Verbesserung der motorischen Bewegungsabläufe nach Placebo-Gabe in Parkinson-Patienten zeigen [Shetty et al. 1999].

Auch chirurgische Studien zeigen substantielle Placebo-Effekte bei Parkinson, passend zu der bereits erwähnten Beobachtung, dass stärker invasive Interventionen auch zu stärkeren Placebo-Effekten führen [Benedetti et al. (2004); Benedetti (2012) in ExPharm].

Die Parkinson-Studien werden mit wahren Patientenpopulationen durchgeführt; deren Erfahrungen mit den Auswirkungen dieser chronischen Erkrankung bewirken eine hohe Erwartungshaltung, was einer Placebo-Therapie zugute kommt.

Besonders ausgeprägt sind die Placebo-Antworten, wenn der Patient bereits die Erfahrung einer Besserung erlebt hat; man spricht dann von einer robusten dopaminergen Antwort auf die aktive Therapie, die sich in der stärkeren Placebo-induzierten Dopamin-Freisetzung im dorsalen Striatum manifestiert [Lidstone (2014)]. Zusätzlich dazu bildet sich die positive Erwartungshaltung in einer Dopamin-Freisetzung im ventralen Striatum ab und liefert Zeugnis für die parallel wirkende Komponente des Belohnungskreislaufs [Lidstone et al. (2010)].

5.2.3 Neurostrukturelle Beziehungen in der Bildgebung

Mit der Entwicklung moderner bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) und der Positronenemissionstomographie (PET), konnten im vergangenen Jahrzehnt im Bereich der Neurowissenschaft große Fortschritte gemacht und so das Verständnis von Placebo- und Nocebo-Effekten erheblich verbessert und objektiviert werden. Die neurochemische Basis von Placebo-Effekten und die Aktivität neuronaler Schaltkreise im Gehirn kann nun dargestellt und für das menschliche Auge sichtbar gemacht werden. Placebo- und Verum-Effekte sind so hirnpfysiologisch und anatomisch lokalisierbar geworden [Bundesärztekammer (2010); Atlas & Wagner (2014)].

Der am besten und häufigsten dokumentierte Forschungsgegenstand ist hier wieder die Analgesie.

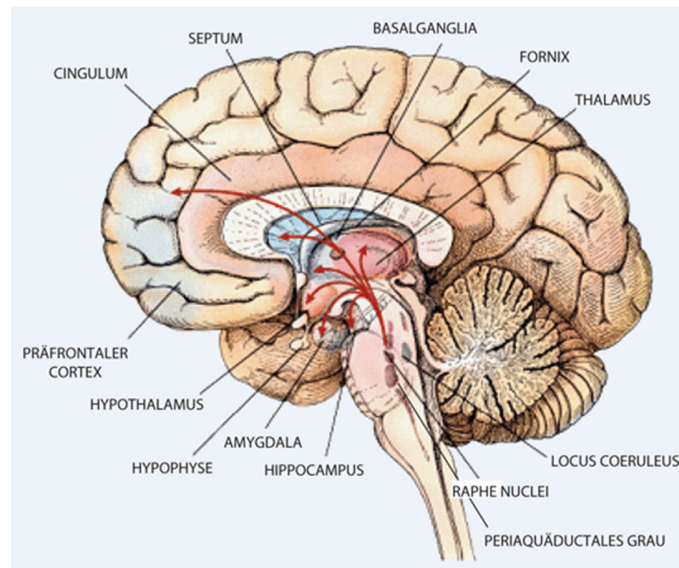


Abbildung 14: Für den Placebo-Effekt bedeutsame, schmerzrelevante Hirnregionen [Oeljenbruns & Schäfer 2008]

Im Jahr 2002 publizierten Petrovic et al. die erste Bildgebung des zentralen Nervensystems mittels PET-Scan. Diese Studie zeigte, dass sich die endogenen Opioiden mit den exogenen Opioiden überlappen und gleichermaßen eine Aktivitätserhöhung im rostralem anterioren zingulären Kortex (rACC) medieren [Petrovic et al. (2002)].

Die erste fMRI-Studie wurde von Wagner et al. durchgeführt. Diese Studie zeigte, dass die Placebo-Administration während der Erwartung des Schmerzes zu Aktivitätssteigerungen im lateralen und medialen präfrontalen Kortex, inklusive des rACC, führt und zu einer Aktivitätsverminderung in Regionen, die traditionsgemäß mit Schmerz assoziiert werden, wie dem dorsalen anterioren zingulären Kortex (dACC), der Insula und dem Thalamus [Wagner et al. (2004)].

In den letzten Jahren folgten weitere fMRI-Studien, die Aktivitätsmessungen im Rückenmark unter die Lupe nahmen, und diese zeigten, dass die spinale Antwort auf Schmerz durch Placebo reduziert [Eippert et al. (2009b)] und durch Nocebo gesteigert wird [Geuter & Buchel (2013)]. Diese sichtbaren spinalen Veränderungen weisen also den Einfluss von Placebo-Effekten auf aufsteigende nozizeptive Signale bereits vor der kortikalen Informationsverarbeitung nach. Demnach übt Placebo auch Einfluss auf die frühen Prozesse der Schmerzverarbeitung aus, noch bevor der Schmerzreiz das Gehirn erreicht, erfolgt bereits auf Rückenmarksebene eine Schmerzlinderung [Benedetti (2011c); Fields (2004)].

Die technischen Verfahren sind komplex und werden immer weiter verfeinert.

Mit Hilfe der PET können Verteilungen (Rezeptor-Bindungs-Verteilungen und Gehirnmabolismen) radioaktiv markierter Substanzen sichtbar gemacht, also biochemische und physiologische Funktionen abgebildet werden. Dadurch kann die Verdrängung eines radioaktiv markierten μ -Liganden am Opioid-Rezeptor (= μ -Agonisten), wie [11C]-Carfentanil einer ist, durch Freisetzung endogener Opiode sichtbar gemacht werden. Mit Hilfe eben so einer PET-Scan-Analyse konnte die Verstärkung opioid-induzierter Neurotransmission in zingulo-frontalen Arealen und subkortikalen Regionen dargestellt und der Beweis für die Beteiligung des endogenen Opioidsystems erbracht werden [Zubieta et al. (2005); Wagner et al. (2007) in ExPharm]. Der Beweis der endogenen Opioid-Freisetzung als Wirkmechanismus der Placebo-Analgesie war somit erbracht.

Zahlreiche fMRI-Studien waren in der Lage zusätzlich zur endogenen Opioidfreisetzung auch die Beteiligung der absteigenden Schmerzbahnen an der Placebo-Analgesie zu verbildlichen [Zubieta et al. (2005); Scott et al. (2008); Wagner et al. (2007); Eippert et al. (2009a) ExPharm].

Diese zeigen Aktivitätsveränderungen im Bereich schmerzassoziierter Areale („Schmerz-Matrix“), genauer eine Signalverminderung in diesen Regionen, zusätzlich zu einer subjektiven Abnahme der Schmerzwahrnehmung [Wagner et al. (2004); Price et al. (2007); Eippert et al. (2009a) in ExPharm]. Allerdings zeigen nicht alle fMRI-Studien signifikante Signalabschwächungen in schmerzassozierten Regionen. Kong et al. beispielsweise beobachteten eine Aktivitätszunahme in Gehirnarealen, wie dem rACC und der anterioren Insula, Regionen, die mit der Verarbeitung von Emotion in Verbindung stehen. Daraus lässt sich schließen, dass auch andere Mechanismen wie Erwartungen und Emotionen bei der Entstehung der Placebo-Analgesie eine Rolle spielen [Kong et al. (2006a)].

Bildgebende Studien mit fMRI erlauben also die Erforschung neuronaler Vorgänge als dynamische Prozesse innerhalb des Gehirns und des Rückenmarks und dadurch können sowohl die räumlichen als auch die zeitlichen Aspekte neuraler Vorgänge sichtbar gemacht werden [Kong & Benedetti (2014), S. 6]. Zahlreiche bildgebende Studien belegen, dass vor allem die Aktivierung des Lobus frontalis den Placebo-Effekt bewirkt [Bundesärztekammer (2010)]. Als wichtiger Teil innerhalb dieses Areals ist der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) zu nennen. Für die Entstehung der Placebo-Analgesie ist er entscheidend. Er ist wichtig für

die kognitive Modulation und spielt somit eine zentrale Rolle in der Erwartungsphase der Placebo-Analgesie. Eine verminderte Verbindung präfrontaler Regionen mit dem restlichen Gehirn hemmt die Placebo-Reaktion. Ohne präfrontalen Kortex gibt es keinen kognitiven Input und ohne kognitiven Input entsteht keine Placebo-Reaktion [Morton et al. (2014), S. 77 ExPharm]. Das erklärt, dass bei degenerativen Prozessen im Bereich des Frontallappens, wie beispielsweise bei Morbus Alzheimer, keine Placebo-Wirkung eintritt und zudem eine analgetische Therapie weniger Effektivität zeigt [Benedetti (2010)].

Eine normale Funktion dieser präfrontalen Areale und des absteigenden schmerzmodulierenden Systems, mit dem diese in Verbindung stehen, scheint demnach für die Entstehung der Placebo-Reaktion wesentlich zu sein [Benedetti et al. (2011c)].

Zusammenfassend bezeugen die hier exemplarisch angeführten klinischen und experimentellen Forschungsergebnisse, dass an Placebo-induzierten therapeutischen Effekten objektivierbare neurobiologische Mechanismen beteiligt sind und es sich bei diesen um die gleichen Mechanismen handelt, durch die auch spezifische pharmakologische Therapien wirken [Placeboforschung].

6 Leitgedanken für die klinische Anwendung und Ausblick

Die Auseinandersetzung mit der Thematik Placebo hat gezeigt, dass wirkstofffreie Substanzen (Placebos) Wirksamkeit erlangen können und darüber hinaus auch in der Lage sind durch die Ausnutzung des Placebo-Effekts Medikamente in deren Wirksamkeit zu steigern [Sölle et al. (2016)].

Wie bereits oben mit diversen Beispielen angeführt, konnten Placebo-Reaktionen an verschiedensten Krankheitsbildern nachgewiesen werden. Am besten erforscht bleibt allerdings das Modell der Placebo-Analgesie. Hier ist die Wirksamkeit unbestritten und findet langsam Eingang in die klinische Praxis. Es ist wichtig zu betonen, dass nicht das Ziel verfolgt wird ein Medikament zu ersetzen, sondern die Placebo-Reaktion additiv dem Wirkstoff hinzuzufügen. Dass Placebos wirkstofffrei sind, kann dem Patienten dabei ruhig bewusst sein. Das „Open/Hidden“-Paradigma zeigte bei zahlreichen Studien nämlich eindrucksvoll, wie wertvoll die offene, informationsgestützte und in einem positiven Kontext bewusste Einnahme eines eigentlich wirkstofffreien Medikamentes ist. Allein die Beherzigung dieses Aspekts führt zu einer deutlich höhere Behandlungseffektivität [Sölle et al. (2016)].

Die Informationen, die der Arzt übermittelt, sollen die positiven Aspekte der Therapie hervorheben und durch das Erläutern der realistischen Wirksamkeit der Behandlung soll gleichzeitig eine Überbewertung der Nebenwirkungen reduziert werden [Klinger & Flor (2014)].

Ein zusätzliches Ziel ist es, die Erwartung des Patienten einzubeziehen und diese zu modulieren, um die Therapie zu unterstützen [Klinger (2015)]. Der klinische Wert des Placebo-Effekts soll dem Patienten erklärt und grundlegende Wirkmechanismen sollen mit ihm besprochen werden, dadurch kann man den Patienten stärker einbinden und seine Selbstheilungskräfte mobilisieren [Klinger & Colloca (2014)].

Ein besonderes Augenmerk verdienen auch die bewussten oder unbewussten Lernerfahrungen aus der Vergangenheit, denn die bereits gespeicherten Erfahrungen sind offensichtlich maßgeblich an dem Ausmaß einer positiven und erfolgreichen Therapie der Gegenwart mitbeteiligt. Demzufolge soll also zusätzlich die Vorgeschichte eruiert werden

und negative Befürchtungen müssen ernstgenommen werden; falls möglich, sollen diese vorab neutralisiert werden. Positive Erfahrungen durch den Patienten selbst oder aus dem sozialen Umfeld gilt es aufzugreifen und zu reaktivieren [Klinger & Flor (2014)].

Alle Reize, die der Patient mit einer erfolgreichen Behandlung assoziiert, können im Status praesens und in der Zukunft zu bestimmten Erwartungen führen und so eine zusätzliche Placebo-Reaktion auslösen [Sölle et al. (2016)]. Medikamente sollen demnach nicht achtlos eingenommen, sondern mit allen Sinnen wahrgenommen werden. Dafür ist es wichtig, dass man sich bewusst die Zeit nimmt und die positiven Aspekte und Wirkmechanismen vor Augen hält [Klinger (2015)].

Für die Placebo-Wirkungskomponente im klinischen Alltag von Bedeutung sind auch das angenehme therapeutische Umfeld und die Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung.

Um also das volle Potenzial von Placebo-Effekten auszunutzen, müssten alle diese Kontextfaktoren einbezogen und umgesetzt werden, um so das therapeutische Ergebnis zu optimieren. Die bisherigen Forschungsergebnisse lassen jedenfalls auf einen weiten Aktionsspielraum schließen.

Mit der Aufnahme in die S3-Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) fanden diese innovativen Gedanken erstmals Einzug in das klinische Manual. In diesen richtungsweisenden Grundsätzen zur „Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen“ spiegelt sich der Wendepunkt der Placebo-Bewertung, nachdem durch zahlreiche Wirksamkeitsnachweise der Placebo-Effekt endlich seine negative Konnotation verloren hat und offenen Einzug in den praktischen Alltag findet [Klinger (2010)]. Die AWMF äußert sich dazu folgendermaßen:

„Es wird erstmals empfohlen, das Potenzial des Placebo-Effekts klinisch zu nutzen und Nocebo-Effekte zu vermeiden. Explizit geht es allerdings nicht darum, effektive medikamentöse Behandlungen durch Placebos zu ersetzen, sondern den Placebo-Effekt als Additiv zu begreifen, das jedes wirksame Medikament über seine rein pharmakologische Wirkung hinaus optimieren kann. In der Konsequenz heißt dies, dass der Patient dabei unterstützt wird, über psychologische Möglichkeiten in Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme positive, aber realistische Erwartungen an die medikamentöse Behandlung aufzubauen.“ [Sölle et al. (2016)].

Das Phänomen Placebo ist ein faszinierendes Beispiel für die Verbindung zwischen Geist und Körper. Forschungsergebnisse haben das Verständnis der Humanbiologie in diesem Bereich erweitert und verbessert. Diese Erkenntnisse haben auch weitreichende klinische Auswirkungen und bieten zukunftsweisende therapeutische Zusatzoptionen nicht nur bei pharmakologischen Therapien, sondern ganz allgemein in der klinischen Routine und speziell in Bezug auf die oftmals verbesserungswürdige Beziehungsqualität zwischen Arzt und Patient. Speziell im pharmakologischen Bereich ebnen sie den Weg für das letzte Ziel, assoziative Lernprotokolle als unterstützende Maßnahme bei pharmakologischen Therapien einzusetzen, dadurch spezifisch Placebo-Effekte zu fördern, die Medikamenten-Wirkungen zu verstärken oder durch Reduktion ihrer Dosierungen auch deren Nebenwirkungen zu vermindern, was im Bereich von chronischen Erkrankungen wünschenswert erscheint. Durch das Ausreizen und die Förderung spezifischer Placebo-Effekte kann man so möglicherweise in Zukunft ein optimiertes Therapieergebnis gewährleisten [Enck et al. (2008), (2013) in Wendt et al. (2014)].

Die ersten Schritte auf diesem Weg sind bereits getan. Denn das Eine ist offensichtlich:

Placebo ist **K**ein Nichts in Verkleidung!

Literaturverzeichnis (alphabetisch)

- Ader R** (1987) Conditioned immune responses: adrenocortical influences. *Prog Brain Res* 72:79-90
- Ader R, Cohen N** (1982) Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science* 215:1534-1536
- Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, Kimball AB, Fiorentino D** (2010) Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosom Med* 72(2):192-197
- Albring A, Wendt L, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H et al** (2012) Placebo effects on the immune response in humans: the role of learning and expectation. *PLoS ONE* 7(11):e49477
- Amanzio M, Benedetti F** (1999) Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific sub-systems. *J Neurosci* 19:484-94.
- Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F** (2013) Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Hum Brain Mapp* 34(3):738-752
- Amanzio M, Pollo A, Maggi G et al** (2001) Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 99:205-215
- Atlas LY, Wagner TD** (2014) A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: consistent findings and unanswered questions. *Handb Exp Pharmacol* 225:37-69. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_3
- Aulas JJ, Rosner I** (2003) Efficacy of non blind placebo prescription. *Encéphale* 29:68-71
- Beauchamp TL, Childress JF** (2008): *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press. 6th Edition.
- Beecher HK** (1955) The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 159(17):1602- 1606. doi:10.1001/jama.1955.02960340022006
- Benedetti F** (2014) Drugs and placebos: what's the difference?: Understanding the molecular basis of the placebo effect could help clinicians to better use it in clinical practice. *EMBO Reports* 15(4):329-332. doi:10/1002/embr.201338399.
- Benedetti F** (2008a) Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:33-60
doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094711
- Benedetti F** (2010) No prefrontal control, no placebo response. *Pain* 148:357-358
- Benedetti F** (2013) Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *American Physiological Society* 93(3):1207-1246 doi: 10.1152/physrev.00043.2012
- Benedetti F** (2008b) *Placebo Effects: Understanding the Mechanisms in Health and Disease*. Oxford University Press: Oxford
- Benedetti F** (2012) Placebo-induced improvements: how therapeutic rituals affect the patients's brain. *J Acupunct Meridian Stud* 5(3):97-103
- Benedetti F** (1996) The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 64:535-543

- Benedetti F, Amanzio M (1997a)** The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 52:109-125
- Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G (1999)** Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci* 11:625-631
- Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Cavallo A, Manusco M, Ruffini E, Oliaro A, Maggi G (1998)** The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. *Pain* 75:313-319
- Benedetti F, Arduino C, Amanzio M (2003a)** Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience* 23: 4315-4323
- Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G (1997b)** Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 71:135-140
- Benedetti F, Amanzio M, Maggi G (1995)** Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 346:1231
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C (2011a)** Non-opioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 17:1228–1230. doi: 10.1038/nm.2435
- Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G (2006)** The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 26:12014-12022
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A (2011b)** Hidden administration of drugs. *Clin Pharmacol Ther* 90:651-661
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A (2011c)** How Placebos change the Patient's brain. *Neuropsychopharmacology* (2011) 36:339–354; doi:10.1038/npp.2010.81
- Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, Bergamasco B, Lopiano L (2004)** Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 7(6):587-588 in Lidstone (2014)
- Benedetti F, Dogue S (2015)** Different Placebos, Different Mechanisms, Different Outcomes: Lessons for Clinical Trials. *PLoS ONE* 10(11): e0140967. doi:10.1371/journal.pone.0140967
- Benedetti F, Maggi G, Lopiano L et al (2003b)** Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention Treatment* 6(1)
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano M, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I (2003c)** Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 23:4315-4323
- Berthold H (Hrsg.):** *Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie*. Urban & Fischer, München, 2. Auflage 2002
- Bingel U (2010)** Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia: functional imaging findings. *Schmerz* 24(2):122–129 doi:10.1007/s00482-010-0901-7
- Breiter HC, Rosen BR (1999)** Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Ann N Y Acad Sci* 877:523-547
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S et al. (2009)** Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 166:42-49
- Brody H, Brody D (2002)** *Der Placebo-Effekt. Die Selbstheilungskräfte unseres Körpers*. Aus dem Englischen von Bettina Lemke. DTV, München 2002

- Buncher CR, Tsay JY (2005)** Statistics In the Pharmaceutical Industry, 3rd Edition. CRC Press, New Jersey 2005; S.224
- Bundesärztekammer (2010)** Placebo in der Medizin. Berlin: Deutscher Ärzte-Verlag. (ISBN 978-3-7691-3491-9)
- Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, Kelly MJ, Mölsted S, Godycki-Cwirko M, Almirall J, Torres A, Gillespie D, Rautakorpi U, Coenen S, Goossens H (2009)** Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 338:b2242. doi: 10.1136/bmj.b2242
- Calne SM, Lidstone SC, Kumar A (2008)** Psychosocial issues in young-onset Parkinson's disease: current research and challenges. *Parkinsonism Relat Disord* 14(2):143-150
- Chung SK, Price DD, Verne GN, Robinson ME (2007)** Revelation of a Personal Placebo Response: Its Effects on Mood, Attitudes and Future Placebo Responding. *Pain* 132(3):281-288. doi:10.1016/j.pain.2007.01.034.
- Colloca L (2014)** Placebo, nocebo, and learning mechanisms. *Handb Exp Pharmacol* 225:17-35. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_2; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handb Exp Pharmacol* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014
- Colloca L, Benedetti F (2006)** How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 124:126–133
- Colloca L, Benedetti F (2009)** Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144(1-2):28-34
- Colloca L, Benedetti F (2005)** Placebo and painkillers: is mind as real as matter? *Nature reviews Neuroscience* 6:545-552. doi:10.1038/nrn1705
- Colloca L, Flaten MA, Meissner K (2013a)** Placebo and pain: from bench to bedside. Elsevier, Oxford
- Colloca L, Grillon C (2014)** Understanding Placebo and Nocebo Responses for Pain Management. *Current Pain and Headache Reports* 18(6):419. <http://doi.org/10.1007/s11916-014-0419-2>
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F (2004)** Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3:679-684
- Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U (2013b)** Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 154:511-514 doi: [10.1016/j.pain.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.002)
- Colloca L, Miller FG (2011)** How Placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366(1572):1859-69 doi: 10.1098/rstb.2010.0398
- Colloca L, Petrovic P, Wagner TD, Ingvar M, Benedetti F (2010)** How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain* 151(2): 430-439. Doi:10.1016/j.pain.2010.08.007.
- Colloca L, Sigaud M, Benedetti F (2008)** The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 136:211-218
- Czerniak, E, Davidson M (2012)** Placebo, a historical perspective. *European Neuropsychopharmacology* 22(11):770-774. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.003.
- De Craen AJ, Kaptschuk TJ, Tijssen JG, Kleijnen J (1999)** Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med* 92(10):511-515
- de la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ (2002a)** Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res* 136(2):359-363

de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ (2001) Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 293 (5532):1164-1166

de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ (2002b) The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol* 1:85-91

de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessel AJ (2004) Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 56(2):67-71

Diamond SG, Markham CH, Treciokas LJ (1985) Double-blind trial of pergolide for Parkinson's disease. *Neurology* 35(3):291-195

Doering BK, Rief W, Petrie KJ (2014) Lessons to be Learned from Placebo Arms in Psychopharmacology Trials. *Handb Exp Pharmacol* 225:273-90. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_15; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handb Exp Pharmacol* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014

Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, Buchel C (2009a) Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 63:533-543

Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C (2009b) Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 326:404

Elsenbruch S (2014) How Positive and Negative Expectations Shape the Experience of Visceral Pain. *Handb Exp Pharmacol* 225:97-119. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_6. in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014

Emanuel EJ, Miller FG (2001) The Ethics of Placebo-Controlled Trials- A Middle Ground. *New England Journal of Medicine* 345:915-519

Emovis GmbH (2015) online: <http://www.studien-in-berlin.de/blog/post/die-deklaration-von-helsinki-ursprung-inhalt.html> (Zugriff am 16.09.2016)

Enck P, Benedetti F, Schedlowski M (2008) New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 59(2): 195-206 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030>

Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W (2013) The Placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 12:191-204. doi:10.1038/nrd3923

Enck P, Grundy D, Klosterhalfen S (2012) A novel placebo-controlled clinical study design without ethical concerns- the free choice paradigm. *Med Hypotheses* 79:880-882

Enck P, Klosterhafen S, Weimer K, Horing B, Zipfel S (2011a) The placebo response in clinical trials: more questions than answers. *Phil Trans R Soc B* 366:18889-1895 doi:10.1098/rstb.2010.0384

Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S (2011b) Novel study designs to investigate the placebo response. *BMC Med Res Methodol* 11:90

Enck P, Vinson B, Malfertheiner P et al (2009) Placebo effects in functional dyspepsia- reanalysis of trial data. *Neurogastroenterol Motil* 21:370-377

Ernst E, Resch KL (1955) Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ* 311:551-553

Fanselow MS, Poulos AM (2005) The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu Rev Psychol* 56:207-234 DOI: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070213

Fava M, Evins AE, Dorer DJ et al (2003) The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom* 72:115-127

Feldwisch-Drentrup H (2013) online: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/klinische-studien-weltaerztebund-ueberarbeitet-deklaration-von-helsinki-a-929185.html> (Zugriff am 16.09.2016)

Fields H (2004) State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 5(7):565-575

Finniss DG, Nicholas MK, Benedetti F (2009) Placebo Analgesia - Understanding the Mechanisms and Implications for Clinical Practice. *Reviews in Pain* 3(2) 15–19. <http://doi.org/10.1177/204946370900300205>

Fischer S (2003) Diagnostik und Therapie von Atemwegsinfekten in der Allgemeinarztpraxis. Erhebung an 273 Patienten bei 30 Fachärzten für Allgemeinmedizin. Med. Diss..Göttingen 2003

Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjorkedal E (2011) The relation of emotions to placebo responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366:1818-1827

Geuter S, Buchel C (2013) Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci* 33:13784-13790 in Atlas & Wagner (2014)

Giang DW, Goodman AD, Schiffer RB, Mattson DH, Petrie M, Cohen N et al. (1996) Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8(2):194-201

Goebel MU, Hübell D, Kou W, Janssen OE, Katsarava Z, Limmroth V et al (2005) Behavioral conditioning with interferon beta-1a in humans. *Physiol Behav* 84(5):807-814

Goebel MU, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR (2008) Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychother Psychosom* 77(4):227-234

Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S et al (2002) Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 16(14):1869-1873

Goetz CG, Leurgans S, Raman R (2002a) Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 54(3):710-714 in Lidstone (2014)

Goetz CG, Leurgans S, Raman R (2002b) Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 12(2):283-288

Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ et al. (1983) Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature* 306:246-265

Grelotti DJ, Kaptchuk TJ (2011) Placebo by proxy. *BMJ* 343:d4345

Guo JY, Wang JY, Luo F (2010) Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol* 24:1561-1567

Haber SN, Fudge JL (1997) The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol* 11(4):323-342

Hebb ALO, Poulin J-F, Roach SP, Zacharko RM, Drolet G (2005) Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1225-1238

Hornig B, Weimer K, Muth ER et al (2014) Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Front Psychol* (in press)

Hunter T, Siess F, Colloca L (2014) Socially-induced placebo analgesia: a comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *Eur J Pain* 18(7):914-922

Huston P (2004) What Does the Public Think of Placebo Use? The Canadian Experience. *Science and Engineering Ethics* 10(1):103-117. doi: 10:103-117 doi:10.1007/s11948-004-0068-7

Ivanova A, Tamura RN (2011) A two-way enriched clinical trial design: combining advantages of placebo lead-in and randomized withdrawal. *Stat Methods Med Res*. doi:10.1177/0962280211431023

Jachertz N (2007) Zehn Gebote für die Forschung. *Deutsches Ärzteblatt* 104:33. Online: <https://www.aerzteblatt.de/pdf/104/33/a2247.pdf> Zugriff am 16.09.2016

Johansen O, Brox J, Flaten MA (2003) Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin. *Psychosom Med* 65:786-790

Jones JK (1980) Are over-the counter drugs really placebos? Yes. In: Lasagna L (eds.), *Controversies in Therapeutics*. Saunders Philadelphia 1980, 11-26

Kabisch M, Ruckes Ch, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011) Randomized Controlled Trials. *Dtsch Arztebl Int* 108(39): 663-8; DOI: 10.3238/arztebl.2011.0663

Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ (2010) Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE* 5:e15591

Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Bingel U (2013a) Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *JAMA* 310(16):1733-1735 doi:10.1001/jama.2013.277446

Kessner S, Wiech K, Forkmann K et al (2013b) The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA* 173:1468-1469

Kirsch I (2000) Are drug and placebo effects in depression additive? *Biol Psychiatry* 47:733-735

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med* 5:e45

Klinger R (2010) Das Potenzial des analgetischen Placeboeffektes: S3-Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45(1): 22-29; doi: 10.1055/s-0029-1243374

Klinger R (2015) Exploiting placebo and nocebo effects in patients with chronic pain. *Dtsch Med Wochenschr* 140(21):1630-2. doi: 10.1055/s-0041-106988

Klinger R, Colloca L (2014). Placebo effects: Basic mechanisms and clinical applications. *Zeitschrift Fur Psychologie*, 222(3), 121–123. <http://doi.org/10.1027/2151-2604/a000175>

Klinger R, Flor H (2014) Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patient's benefits from pain treatment. *Handb Exp Pharmacol* 225:217-235 doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_13; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014

Koch K: Therapieentscheidung wider besseres Wissen: Warum Ärzte gegen Viren mit Antibiotika vorgehen. Deutsches Ärzteblatt 1999; 96(27): A-1822/B-1564/C-1449

Kong J, Benedetti F (2014) Placebo and nocebo effects: an introduction to psychological and biological mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*. 225:3-15. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_1; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014

Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Lavoilette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ (2008) A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 28:13354-13362

Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I et al (2006a) Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 26(2):381-388

Kong J, Tu PC, Zyloney C, Su TP (2010b) Intrinsic functional connectivity of the periaqueductal gray, a resting fMRI study. *Behav Brain Res* 211(2):215-219

Lee HF, Hsieh JC, Lu CL, Yeh TC, Tu CH, Cheng CM, Niddam DM, Lin HC, Lee FY, Chang FY (2012) Enhanced affect/cognition-related brain responses during visceral placebo analgesia in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 153:1301-1310

Lee S, Walker JR, Jakul L, Sexton K (2004) Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. *Depress Anxiety* 19:10-19

Leknes S, Lee M, Berna C, Andersson J, Tracey I (2011) Relief as a reward: hedonic and neural responses to safety from pain. *PLoS ONE* 6(4):e17870

Levine JD, Gordon NC, Fields HL (1978) The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2:654-657

Lewis DW, Winner P, Wasiewski W (2005) The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 45:232-239

Lidstone SC, De La Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ (2005) The placebo response as a reward mechanism. *Semin Pain Med* 3(1):37-42

Lidstone SC (2014) Great Expectations: The Placebo Effect in Parkinson's Disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;225:139-147. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_8; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014;

Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, Fuente-Fernandez R, Phillips AG, Stoessel AJ (2010) Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 67(8):857-865

Lidstone SC, Stoessl AJ (2007) Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging. *Mol Imaging Biol* 9(4):176-185

Lund K, Vase L, Petersen GL et al (2014) Randomised controlled trials may underestimate drug effects: balanced placebo trial design. *PLoS ONE* 9:e84104

Luparello TJ, Leist N, Lourie CH, Sweet P (1970) The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med* 32:509-513

Lyby PS, Forsberg JT, Asli O, Flaten MA (2012) Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *Pain* 153:1114-1121

Macedo A, Farré M, Baños JE (2003) Placebo effect and placebo: What are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 59(4):337-342. doi: 10.1007/s00228-003-0612-4.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S et al (2002) The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 159(5):728-737

Metzing-Blau S (2008) Placebo im Wandel: von Becher zu Benedetti. *Pflege & Gesellschaft* 13(4): 362-372

Moerman D (2002a) Meaning, Medicine, and the „Placebo Effect“. Cambridge University Press, Cambridge 2002

Morton DL, El-Deredy W, Jones AKP (2014) Placebo Analgesia: Cognition or Perception. *Handb Exp Pharmacol* 225:71-80. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_4; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014;

Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP (2002) A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 347:81-88, doi: 10.1056/NEJMoa013259

Oeltjenbruns J, Schäfer M (2008) Klinische Bedeutung des Placeboeffektes. *Anaesthesist* 57(5):447-463. doi:10.1007/s00101-008-1370-6

Ober K, Benson S, Vogelsang M, Bylica A, Günther D, Witzke O et al. (2012) Plasma noradrenaline and state anxiety levels predict placebo response in learned immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 91(2):220-226

Park LC, Covi L (1965) Nonblind placebo trial: an exploration of neurotic patients' responses to placebo when its inert content is disclosed. *Arch Gen Psychiatry* 12:36-45

Paul Martini-Stiftung: Placebo- das universelle Medikament. Paul Martini Stiftung, Mainz 1984

Pavlov IP (1927) Conditioned reflexes. Courier Dover, Mineola, NY

Pisani JM (1980) Are over-the counter drugs really placebos? Definitely not. In: Lasagna L (Hrsg.): *Controversies in Therapeutics*. Saunders, Philadelphia 1980, 33-40

Pearce JM (1987) A model for stimulus generalization in Pavlovian conditioning. *Psychol Rev* 94(1):61-73

Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M (2005) Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 46(6):957-969

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002) Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network. *Science* 259:1737-1740

Placeboforschung: online in <http://placeboforschung.de/de/neurobiologie-von-placeboeffekten> (Zugriff am 10.10.2016)

Platon Charmides 155e in Pharmakon: Plato, Drug Culture, and Identity in Ancient Athens von Michael A. Rinella, Auszug aus dem online verfügbaren Buchauszug S. 187; Lexington Books (2010); <https://books.google.lk/books?id=aeLbFdcjp-EC&pg=PA187&lpg=PA187&dq=Platon+Charmides+155e&source=bl&ots=c7-OoTmgRx&sig=zmQGb9dHkh04BzSEolukeuB4hiE&hl=de&sa=X&ved=0ahUKewj1qovz5e3PAhUHPo8KHS9cDfwQ6AEINTAE#v=onepage&q=Platon%20Charmides%20155e&f=false> (letzter Zugriff 22.10.2016)

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

Poser M. (2015) Der Placebo-Effekt: Wie die Seele den Körper heilt. Amerang: Crotona Verlag GmBH & Co. KG.

Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME (2007) Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 127(1-2):63-72

Price DD, Finniss DG, Benedetti F (2008) A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 59: 565-590

Pschyrembel online: Noceboeffekt; letzter Zugriff am 22.10.2016
<https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/Nocebo-Effe%CC%A3kt/K00UP/doc>

Rahbar K. (2010) online in: <http://www.ethica-rationalis.org/artikel/die-vier-prinzipien-ethischen-handelns-in-der-medizin/> letzter Zugriff: 16.09.2016

Rescorla RA (1988) Behavioral studies of Pavlovian conditioning. *Annu Rev Neurosci* 11:329-352

Rescorla RA, Wagner AR (1972) A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In: Black AH, Prokasy WF (eds) *Classical conditioning II*. Appleton, New York, NY, pp 64-99

Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage online in: <http://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/placebo> (Zugriff am 22.10.2016)

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 312(7023): 71-2 online in www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/leitartikel-sackett (online-Zugriff: 09.09.2016)

Sandler AD, Bodfish JW (2005) Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Hlth Dev* 34:104-110

Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW (2010) Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder? *J Dev Behav Pediatr* 31(5):369-75. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181e121ed.

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK (2007) Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 55(2):325-336

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK (2008) Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 65(2):220-231

Schmid J, Langhorst J, Gass F, Theysohn N, Benson S, Engler H, Gizewski ER, Forsting M, Elsenbruch S (2014) Placebo analgesia in patients with functional and organic abdominal pain: a fMRI study in irritable bowel syndrome, ulcerative colitis and healthy volunteers. *Gut* (in press)

Shapiro AK (1968) The placebo response. In: Howells JG (Hg.): *Modern Perspectives in World Psychiatry*. Edinburgh: Oliver and Brody, 596-619

Shapiro AK, Shapiro E (1997) *The Powerful Placebo. From Ancient Priest to Modern Physician*. The John Hopkins Press, London, Baltimore 1997

Shetty N, Friedman JH, Kieburz K, Marshall FJ, Oakes D (1999) The placebo response in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Clin Neuropharmacol* 22(4):207-212

Sonnenmoser M. (2008) Ethik in der Psychotherapie: „Informierte Zustimmung“ gefordert. *Deutsches Ärzteblatt* 10:455-456

Sölle A, Worm M, Flor H, Klinger R (2016) Placebo response – Mechanisms and clinical applications. *Schmerz* 30(5):386–394. doi:10.1007/s00482-016-0138-1

Stowasser JM, Petschenig M, Skutsch F (1997) *Stowasser: Lateinisch- deutsches Schulwörterbuch*. Wien: öbv & hpt. S. 385

Strafella AP, Ko JH, Monchi O (2006) Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *NeuroImage* 31(4):1666-1672

Subkov AAZ, Zilov GN (1937) The role of conditioned reflex adaption in the origin of hyperergic reactions. *Bull Biol Med Exp* 4:294-296

Suchman AL, Ader R (1992) Classic conditioning and placebo effects in crossover studies. *Clin Pharmacol Ther* 52:372-377

Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, van Erp WF, Janssen IM, Bonjer HJ, Jeekel J. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*. 2003;361(9365):1247-51. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12979-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12979-0)

Turnbull JW (1962) Asthma conceived as a learned response. *J Psychosom Res* 6:59-70

Vase L, Riley JL, Price DD (2002) A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 99:443-452

Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L et al (2003) Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 23(36):11461-11468

Wagner TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004) Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303:1162-1167

Wagner TD, Scott DJ, Zubieta JK (2007) Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(26):11056-11061

Weimer K, Enck P (2014) Traditional and Innovative Experimental and Clinical Trial Designs and Their Advantages and Pitfalls. *Handb Exp Pharmacol* 225:237-272. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_14; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014;

Wendt L, Albring A, Schedlowski M (2014) Learned placebo responses in neuroendocrine and immune functions. *Handb Exp Pharmacol* 225:159-81. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8_10; in: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M (eds.): *Placebo, Handbook of Experimental Pharmacology* 225. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014;

Wickramasekera I (1980) A conditioned response model of the placebo effect: predictions from the model. *Biofeedback and Self-Regulation* 5:5-18 doi:10.1007/BF00999060

Wirth T, Ober K, Prager G, Vogelsang M, Benson S, Witzke O et al. (2011) Repeated recall of learned immunosuppression: evidence from rats and men. *Brain Behav Immun* 25(7):1444-1451

WMA (2016): Deklaration von Helsinki, online in: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (letzter Zugriff 16.09.2016)

Wolf S (1959) The pharmacology of placebos. *Pharmacological Review* 11(4):689-704.

Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA et al (2005) Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 25(34):7754-7762