

# Placebo-forte

M. Spitzer, Ulm

Das Wort „Placebo“ kommt in einer Bibelstelle vor und heißt zu Deutsch „ich werde gefallen“. In der Medizin wird mit diesem Wort ein Scheinarzneimittel bezeichnet, das keinen Wirkstoff enthält. Mit „Placeboeffekt“ bezeichnet man die Tatsache, dass Scheinbehandlungen – einschließlich vorgetäuschter Akupunktur (die Spitze der Nadeln verschwindet in einem Schaft und dringt nicht in die Haut ein), vorgetäuschten Operationen oder vorgetäuschter Gehirnstimulation – durchaus Wirkungen haben. Sie können sogar Nebenwirkungen haben, wobei man dann vom *Noceboeffekt* (vom lat. *nocere*: schaden) spricht. Weil es den Placeboeffekt gibt, wird zur Untersuchung der Wirkung eines Medikaments nicht (a) dessen Gabe mit (b) keiner Medikamentengabe verglichen, sondern die Gabe des Medikaments mit der Gabe einer genau gleich aussehenden Tablette oder Kapsel, die jedoch keinen Wirkstoff enthält.

Noch vor wenigen Jahren mahnte eine Übersicht des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer (23) mehr systematische Forschung zu Placebos an. Dies ist zu begrüßen, denn man kann Placebos keineswegs als eine klinische Kuriosität und wissenschaftlich-methodische Spitzfindigkeit ad acta legen. Placebos werden nämlich in großem Stil klinisch eingesetzt, nicht nur gelegentlich im hausärztlichen oder gar paramedizinischen Bereich, sondern auch in Häusern der Maximalversorgung. Eine an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführte Befragung von 180 Ärzten und Pflegern zeigte, wie breit Placebos auch an Universitätskliniken eingesetzt werden, gaben doch 131 (74%; Ärzte 53%, Pfleger 88%) von ihnen an, Placebos im klinischen Alltag zu verwenden. Dies geschah am häufigsten bei Schmerzen (76%) und Schlafstörungen (59%), wobei

die Wirksamkeit von 28,5% der Ärzte und von 63,8% der Pfleger als „hoch“ eingeschätzt wurde (11).

## Placebos werden in großem Stil klinisch eingesetzt – auch in Häusern der Maximalversorgung.

Wie diese Studie schon zeigt, spielt der Placeboeffekt nicht nur bei Schmerzen eine Rolle, sondern auch bei Angststörungen, Unruhe (und damit auch Schlafstörungen), Morbus Parkinson, Reizdarmsyndrom und einer ganzen Reihe weiterer Krankheitsbilder. Da hier unterschiedliche Wirkungen zum Tragen kommen (die alle als „Placeboeffekt“ bezeichnet werden, da sie ohne ein bestimmtes Medikament zustande gekommen sind), die verschiedene Organe bzw. Organsysteme betreffen, ist nicht zu erwarten, dass der „Wirkungsmechanismus“ von Placebos bei all diesen Krankheiten der gleiche ist.

Tatsächlich gibt es immer wieder neue Erkenntnisse zum Placeboeffekt aus dem Bereich der Gehirnforschung. So ist schon lange bekannt, dass Placebos in der Behandlung von Schmerzen einen Wirkungsmechanismus besitzen, der über das körpereigene Opiatsystem vermittelt wird. Wird es aktiviert, so kommt das „Schmerzmittel“ gewissermaßen aus dem Körper selber, denn es werden endogene Opiode ausgeschüttet. Entsprechend lässt sich die schmerzlindernde Wirkung eines Placebos *pharmakologisch* mit Opiatantagonisten blockieren (27). Mittlerweile wurde prinzipiell das Gleiche für das Cannabinoidsystem gezeigt, das ebenfalls in die Produktion des Erlebnisses von Schmerzen involviert ist: Der (verblindet verabreichte) Cannabinoidrezeptorantagonist Rimonabant bringt einen Teil der Placebowirkung zum Verschwinden – eben jenen Teil, der durch das Cannabinoidsystem verursacht ist (8). Auch das Cholezystokinin- und das Dopaminsystem spielen für die Placebowirkung eine Rolle (6, 10).

Diese Befunde hatten zunächst die Fachwelt verwundert, denn wie sollte die

Wirkung eines Nichtpharmakons durch ein Pharmakon reduzierbar sein? Im Grunde jedoch ist diese Frage ungerechtfertigt, denn Auswirkungen von (materiellen) Stoffen auf geistige Funktionen sind seit Jahrtausenden bekannt (man denke nur an die Wirkungen des Alkohols) und darüber wundert sich ja auch längst niemand mehr! Die Verwunderung ist also eher einer – längst veralteten – Denkweise geschuldet, die Gehirnfunktion und geistige Leistungen als vollkommen getrennt betrachtet. Ist hingegen erst einmal geklärt, dass Gehirn und Geist zwei Seiten der gleichen Strukturen und Prozesse sind, dann gibt es hier auch kein Problem.

## Die schmerzlindernde Wirkung eines Placebos lässt sich mit Opiatantagonisten und Cannabinoidrezeptorantagonisten blockieren.

So muss man auch weder die alten psychologischen Theorien des klassischen und operanten Konditionierens („assoziative Theorien“) und den „mentalistischen Ansatz“ („Kontexttheorien“) gegeneinander ausspielen (36), noch diese „psychologischen Erklärungen“ gegen die zunehmenden Erkenntnisse aus der neurobiologischen Forschung (32). Das Frontalhirn ist für den Kontext zuständig, für Erwartungen und Haltungen, Werte und Ziele (3, 4, 22, 43). Fehlt die frontale Kontrolle (durch entsprechende Gehirnstimulation oder bei Alzheimer-Demenz), verschwindet auch der Placeboeffekt (7, 9, 26).

Und weiter: Ängste *sind* unter anderem im Mandelkern verortbar, der wiederum vom Frontalhirn herabgeregelt werden kann. Erwartungen *sind* über das Tegmentum (ventral tegmental area, VTA) und das ventrale Striatum (was den Nucleus accumbens einschließt, in dem wiederum dopaminerge Fasern opioiderge Neuronen stimulieren, die ihrerseits das Frontalhirn modulieren) vermittelt. Hinzu kommt die auf Donald Hebb (21) zurückgehende Erkenntnis, dass, wann immer das präsynaptische und postsynapti-

Nervenheilkunde 2015; 34: 923–927

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer, Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III  
Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm

sche Neuron zugleich feuern, deren funktionelle Konnektivität zunimmt.<sup>1</sup> „Assoziationen“ finden daher keineswegs nur (und nicht einmal vor allem) subcortical statt, sondern überall im Gehirn: Wann und wo auch immer Informationen verarbeitet werden, ändern sich auch Synapsenstärken – genau aus diesem Grunde gibt es ja überhaupt Synapsen (für die Überleitung von Aktionspotenzialen von A nach B genügt ein Axon)!

Wann immer ein kortikales Areal Aktionspotenziale zu einem anderen kortikalen Areal sendet, bekommt es auch umgekehrt, Informationen von diesem Areal zurück. Diese reziproke Verbundenheit kortikaler

1 Aus meiner Sicht ist diese Erkenntnis und deren Bestätigung durch Zehntausende wissenschaftlicher Publikationen zum Thema Neuroplastizität der mit Abstand wichtigste Beitrag der Gehirnforschung zu unserem Selbstverständnis. Wirklich „eingesickert“ in das Denken unserer intellektuellen Elite ist dieser Gedanke jedoch bis heute nicht, nicht einmal bei manchen Naturwissenschaftlern und Medizinern, von Geisteswissenschaftlern, Juristen oder Politikern gar nicht zu reden.

Bereiche ist ein wesentliches Grundprinzip der Verschaltung von Gehirnmodulen. So

**Vertrauen in der Arzt-Patient-Beziehung ist für den Placeboeffekt von größter Bedeutung, auch wenn es nicht um Schmerzen geht.**

ergibt sich zwanglos, dass nicht nur „einfachere“ (sensorische) Areale „höhere“ (multimodale bzw. assoziative) Areale in ihrer Aktivität beeinflussen können, sondern die Beeinflussung auch umgekehrt läuft. Um zwei Beispiele zu nennen:

1. Was ich mir (schon vorher) vorstelle beeinflusst, was ich (kurz danach) tatsächlich sehe.
2. Mein körperlicher Zustand (Hunger) beeinflusst mein Handeln (Einkäufe im Supermarkt).

Man spricht hier von *Top-down-Modulation*. Diese Top-down-Modulation durch Erwartungen und Vorerfahrungen kann bis ins Rückenmark reichen, und so wundert

es gar nicht, dass mittlerweile der Nachweis gelang, dass der Placeboeffekt mit einer verminderten Aktivierung spinaler schmerzvermittelnder Neuronen einhergeht (19).

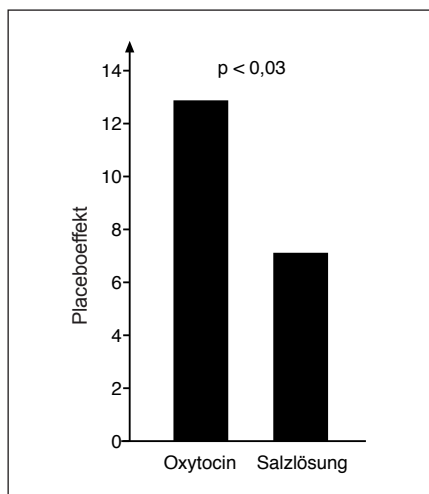
Betrachten wir den Placeboeffekt bei Schmerzen, als vielleicht den bedeutendsten Anwendungsfall von Placebos überhaupt, noch etwas genauer. Schmerzen sind nicht einfach das Resultat einer Art Abbildung einer physikalischen Größe (wie z. B. dem Ausmaß einer Verletzung) in die Stärke einer bestimmten Schmerzwahrnehmung. Schmerzen sind daher nicht einfach nur das Resultat der Stimulation mit einem Schmerzreiz, sondern sind wie jede andere Wahrnehmung auch<sup>2</sup> abhängig von Aufmerksamkeit, Motivations- und Stimmungslage, Erwartungen, Erinnerungen und Überzeugungen (13, 38). So verglich man beispielsweise schon vor 60 Jahren das

2 Zum Vergleich der Schmerzwahrnehmung mit anderen Wahrnehmungen, siehe auch (35) insbesondere die Abbildungen 1–4.

Schmerzerleben von 150 Kriegsverletzten mit dem von 150 ganz ähnlich Verletzten im Zivilbereich und fand, dass trotz vergleichbarer körperlicher Defekte nur 32% der Soldaten – aber 83% der Verletzten im Zivilbereich – nach Schmerzmitteln verlangten. „Es gab keine klare Beziehung zwischen dem Ausmaß der Pathologie der Wunde und den erlebten Schmerzen. [...] Die Stärke des Leidens war vor allem dadurch bestimmt, was die Schmerzen für den Patienten bedeuteten“, kommentierte der Autor seine Ergebnisse (5, S. 1609).<sup>3</sup> Hierzu passen die Ergebnisse einer anderen Studie an 131 wachen, bewusstseinsklaren und nicht denkgestörten Patienten einer Notaufnahme, von denen immerhin 51 (37%) zum Zeitpunkt der Verletzung keinerlei Schmerzen spürten (28). Diese Verspätung der Schmerzen war abhängig von der Art der Verletzung: Bei auf die Haut beschränkten Verletzungen wie Platzwunden, Schnittverletzungen, Abschürfungen und Verbrennungen gaben 53% der Patienten ein schmerzfreies Intervall an, bei tiefergehenden Verletzungen hingegen wurde dies nur von 28% der Patienten berichtet. „Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Verhältnis von Verletzung und Schmerzen in hohem Maße variabel und komplex ist“, bemerken die Autoren zu Recht.<sup>4</sup>

Dies ist durchaus sinnvoll, denn Schmerzen haben eine ganz bestimmte Funktion: Sie machen uns darauf aufmerksam, dass unsere körperliche Unversehrtheit (Integrität) in Gefahr ist und wir rasch Verhaltensänderungen vornehmen müssen, um nicht noch stärker gefährdet zu sein. Diese Funktion der Schmerzen wiederum kann durch den Kontext verändert sein: Bei unmittelbarer akuter Gefahr (man denke an Soldaten an der Front) kann es durchaus sinnvoll sein, schonendes Verhalten *nicht* zu produzieren, um das Überleben zu gewährleisten.

So setzt sich immer mehr die Erkenntnis durch, dass auch die Schmerzwahrnehmung im Sinne der Wahrscheinlichkeits-



**Abb.** Placeboeffekt (gemessen als Unterschied der Schmerzempfindung bei gleichen Reizen am Unterarm mit der vermeintlich wirksamen Salbe gegenüber dem Unterarm mit der vermeintlich wirkungslosen Salbe) in Abhängigkeit von der vorherigen Gabe eines oxytocinhaltenen oder nicht oxytocinhaltenen (Placebo-) Nasensprays (nach Daten aus 25, Tabelle 2).

theorie nach *Bayes* beschrieben werden kann. „Zusammen mit Emotionen, Gedächtnisinhalten, Erwartungen und Meinungen reflektiert der sensorische Input das Zusammenspiel des Organismus, seinem gegenwärtigen Zustand und seinen vergangenen Erfahrungen, mit der Umwelt. [...] Diese nicht sensorischen Komponenten [des Schmerzerlebens] sollten nicht als dessen Beeinträchtigung betrachtet werden, sondern als zusätzliche Informationen, die das System nützt, um zusammen mit dem Feuern von Schmerzfasern zu entscheiden, was sinnvollerweise wahrgenommen werden sollte. Auf diese Weise kann das System effizientere Wahrnehmungen hervorbringen als bei alleiniger Verwendung von Schmerzreizen, wie dies auch bei anderen Sinnesmodalitäten der Fall ist“, fassen zwei italienische Autoren in ihrer Übersicht zur Wahrscheinlichkeitstheorie der Placeboanalgesie zusammen (1, S. 1).<sup>5</sup>

Hierzu passt nicht zuletzt der empirische Befund, dass Unsicherheit einen verstärkenden Effekt auf das Schmerzerleben hat (44). Wird doch Unsicherheit vom anterioren Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC) repräsentiert, dessen Rolle bei der Schmerzwahrnehmung sowie beim Erleben sozialer Isolation (Einsamkeit) in einer ganzen Reihe von Studien aus den

vergangenen 15 Jahren aufgeklärt werden konnte (35).

### Mittels einer placebokontrollierten Studie wurde der Wirkungsmechanismus eines anderen Placebos untersucht.

Man könnte nun argumentieren, dass das Schmerzerleben kein gutes Model zur Untersuchung des Placeboeffekts darstellt, gerade weil praktizierte Medizin immer eine Form von persönlicher Zuwendung darstellt und genau diese ganz offensichtlich einen schmerzlindernden Effekt hat. Aus dieser Sicht ist eine Studie zum Placeboeffekt beim Reizdarmsyndrom<sup>6</sup> von besonderem Interesse, bei dem unterschiedliche Komponenten des Placeboeffekts experimentell manipuliert wurden. Insgesamt 262 erwachsene Patienten (76% weiblich, Durchschnittsalter 39 Jahre) wurden für drei Wochen entweder nur in eine Warteliste aufgenommen und beobachtet oder allein mit Placebo-Akupunktur behandelt oder erhielten Placebo-Akupunktur in Verbindung mit Zuwendung, Wärme und Aufmerksamkeit durch den behandelnden Arzt. Wie sich zeigte, führte allein schon die abwartende Beobachtung bei den Patienten der Wartegruppe zu einer geringen Besserung der Beschwerden und der Lebensqualität. Die Akupunktur hatte einen zusätzlichen Effekt, der jedoch deutlich größer war, wenn die Akupunktur von Zuwendung, Wärme und Aufmerksamkeit begleitet war.

Die Arzt-Patient-Interaktion ist damit für den Placeboeffekt von größter Bedeutung, selbst wenn es nicht (nur) um die Behand-

5 „Emotions, memories, expectations and beliefs, together with sensory inputs, reflect the interplay of the system with the environment, its present state and its past experience. [...] these non-sensory components, far from being events that interfere with the pain perceptive process, are all evidences that the system uses—along with nociceptor spiking activity—to decide what is useful to perceive. In this way the system can end up with a more effective perception than using nociceptor signals alone, as suggested for other perceptive modalities.“

6 Beim Reizdarmsyndrom bestehen nicht nur Schmerzen, sondern auch Verdauungsbeschwerden wie Verstopfung und Diarrhoe. Noch besser wäre daher vielleicht die Untersuchung des Placeboeffekts bei Morbus Parkinson gewesen, um die direkten Auswirkungen von Zuwendung von anderen Effekten zu unterscheiden.

3 „There was no dependable relation between the extent of a pathological wound and the pain experienced. [...] The intensity of suffering is largely determined by what the pain means to the patient.“ (5, S. 1609).

4 „The results indicate that the relationship between injury and pain is highly variable and complex.“

lung von Schmerzen geht. Diese Beziehung ist durch Empathie und Vertrauen gekennzeichnet. Vertrauen wiederum ist das Gegenteil von Unsicherheit, für die ein schmerzverstärkender Effekt nachgewiesen wurde.

Zusammen mit der Erkenntnis, dass Vertrauensbildung durch das Hormon Oxytocin vermittelt ist (33) würde daraus folgen, dass man mit diesem Hormon die Wirkung eines Placebos verstärken können müsste. Genau dies wurde in einer entsprechenden randomisierten Doppelblindstudie an 80 gesunden männlichen Probanden nachgewiesen (25). Diese erhielten entweder 40 Einheiten Oxytocin oder eine Salzlösung ohne Wirkstoff zur intranasalen Applikation. Eine Dreiviertelstunde später wurde eine Creme ohne Wirkstoff auf die beiden Unterarme der Probanden aufgetragen. Hierbei wurde die (identische) Creme aus zwei Behältern entnommen und die Creme aus jeweils einem Behälter auf je einen Unterarm aufgetragen. Hierbei wurde allen Probanden mitgeteilt, dass man die schmerzlindernden Eigenschaften einer Creme dadurch testen wolle, dass man sie mit einem Placebo vergleicht. Danach wurde eine Kalibrierung dahingehend vorgenommen, dass man thermische Reize zufallsverteilt an den Unterarmen einsetzte, um Schmerzen zu erzeugen, die auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (unerträgliche Schmerzen) bei 60 liegen. Man testete also, welche Temperatur welche Schmerzen verursachen.

**Vertrauen ist das Gegenteil von Unsicherheit, für die ein schmerzverstärkender Effekt nachgewiesen wurde.**

Dann wurde diese Reizstärke in einer Testphase verwendet, bei der beide Unterarme in pseudozufälliger Reihenfolge stimuliert wurden, um das Schmerzerleben zu messen. Hierbei zeigte sich bei allen Probanden ein Unterschied zwischen der – vermeintlichen – wirklichen Schmerzcreme (Verum) und dem Placebo. Dieser Unterschied war nach vorheriger Applikation von Oxytocin als Nasenspray signifikant größer als nach vorheriger Applikation von Salzlösung (► Abb.). Da diese Salzlösung das Placebo war, gegenüber der das Verum Oxytocin getestet wurde, wurde in dieser Studie mit-

hin ein placebokontrollierter Ansatz verfolgt, um den Wirkungsmechanismus eines Placebos zu untersuchen!

Das Schmerzerleben war durch Oxytocin allein dagegen nicht verändert, das heißt, die Substanz hat für sich genommen keine analgetischen Wirkungen. Damit wurde erstmals gezeigt, dass es möglich ist, auf pharmakologische Weise die Wirksamkeit der „Droge Arzt“ zu verstärken! Wie bereits bemerkt, ist dies im Grunde nicht weiter erstaunlich, liegen doch auch den menschlichen sozialen Funktionen wie Empathie und Vertrauensbildung zentralnervöse (also materielle) Prozesse zugrunde.

Auch für das dem Oxytocin in chemischer Hinsicht sehr ähnliche Hormon Vasopressin wurden – beim Tier und beim Menschen – soziale Effekte beschrieben, die denen des Oxytocin nahekommen (15, 18, 29, 34, 39, 41). So wundert es nicht, dass auch diese Substanz – allerdings nur bei Frauen – eine verstärkende Wirkung auf den Placeboeffekt hat, wie erst kürzlich in einer Studie an 109 gesunden Probanden nachgewiesen werden konnte (17). Dieser Befund passt gut zu den tierexperimentellen Erkenntnissen und Studien am Menschen zu einem geschlechterspezifischen Effekt von Vasopressin: Bei weiblichen Ratten führt die Substanz zu mütterlichem Verhalten, wohingegen sie bei männlichen Tieren vermehrte Aggressivität verursacht (12, 40). Frauen nehmen unter dem Einfluss von Vasopressin fremde weibliche Gesichter eher freundlich wahr und zeigen eher kooperatives Verhalten in entsprechenden Spielsituationen, wohingegen Männer eher verminderte Freundlichkeit an den Tag legen (31, 37).

Diese Befunde scheinen nochmals zu bestätigen, dass die Auswirkungen von Oxytocin und Vasopressin auf den Placeboeffekt über eine Verstärkung von deren Auswirkungen auf Vertrauen und Empathie vermittelt sind. Auch die Tatsache, dass die verstärkenden Auswirkungen von Vasopressin auf den Placeboeffekt bei Frauen mit geringerem Kortisolspiegel und geringerer Ängstlichkeit deutlicher ausgeprägt waren, spricht für diese Interpretation. Die beiden Peptidhormone Oxytocin und Vasopressin können damit als genuin verstärkend auf Prozesse der sozialen Bindung und des Vertrauens betrachtet wer-

den und verstärken *aus diesem Grund* die Wirkung eines Placebos.

**Die beiden Peptidhormone verstärken Prozesse der sozialen Bindung und des Vertrauens und verstärken aus diesem Grund die Wirkung eines Placebos.**

Angesichts der weiten Verbreitung des Einsatzes von Placebos und vor allem des Einsatzes der „Droge Arzt“ zur Unterstützung nahezu jeglicher Pharmakotherapie zeigen diese Erkenntnisse, wie bedeutsam die Erkenntnisse der sozialen Neurowissenschaft für ärztliches Handeln sein können. Es wird Zeit, dass die „Schulmedizin“<sup>7</sup> dieses weite Feld nicht den „Erfahrungsmedizinern“ überlässt (2), sondern es als integrativen Bestandteil ihrer Arbeit – in Theorie und Praxis – begreift.

## Literatur

1. Anchisi D, Zanon M. A Bayesian perspective on sensory and cognitive integration in pain perception and placebo analgesia. *PLoS ONE* 2015; 10(2): e0117270.
  2. Anlauf M, Hein L, Hense HW, Köbberling J, Lasek R, Leidl R, Schöne-Seifert B. Complementary and alternative drug therapy versus science-oriented medicine. *Ger Med Sci* 2015; 13: Doc05.
  3. Atlas LY, Bolger N, Lindquist MA, Wager TD. Brain mediators of predictive cue effects on perceived pain. *The Journal of Neuroscience* 2010; 30: 12964–12977.
  4. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neuroscience Letters* 2012; 520: 140–148.
  5. Beecher H. Relationship of significance of wound to pain experienced. *JAMA* 1956; 161: 1609–1613.
  6. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 64: 535–543.
  7. Benedetti F. No prefrontal control, no placebo response. *Pain* 2010; 148: 357–358.
  8. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011; 17: 1228–1230.
- 7 Interessanterweise wird dieses Wort im Allgemeinen nur im Kontrast zur Erfahrungsmedizin verwendet. Beide Wörter sind irreführend, was den ideologischen Charakter ihrer Verwendung schon andeutet: Sie macht die Schulmedizin keineswegs nur (wie ihr oft unterstellt wird), was man mechanistisch versteht, sondern die tut all das, was durch Erfahrung tatsächlich auch abgesichert ist. Demgegenüber gibt es in der Erfahrungsmedizin jede Menge „Erfahrungswissen“, dass durch methodisch sauber kontrollierte Erfahrungen gerade nicht abgesichert ist.

9. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 121: 133–144.
10. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology Reviews* 2011; 36: 339–354.
11. Bernateck M, Karst M, Eberhard S, Vivell W, Fischer MJ, Stichtenoth DO. Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung. *Der Schmerz* 2009; 23: 47–53.
12. Bosch OJ, Neumann ID. Brain vasopressin is an important regulator of maternal behavior independent of dams' trait anxiety. *PNAS* 2008; 105: 17139–17144.
13. Büchel C, Geuter S, Sprenger C, Eippert F. Placebo analgesia: A predictive coding perspective. *Neuron* 2014; 81: 1223–1239.
14. Bundesärztekammer (Hrsg.). *Placebo in der Medizin*. Köln: Deutscher Ärzteverlag 2010.
15. Cho MM, DeVries AC, Williams JR, Carter CS. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci* 1999; 1113: 1071–1079.
16. Colloca L, Grillon C. Understanding placebo and nocebo responses for pain management. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 419.
17. Colloca L, Pine DS, Ernst M, Miller FG, Grillon C. Vasopressin boosts placebo analgesic effects in women: A randomized trial. *Biol Psychiatry* 2015 Aug 4. pii: S0006-3223(15)00638-1.
18. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008; 322: 900–904.
19. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009; 326: 404.
20. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686–695.
21. Hebb DO. *The organization of behavior*. New York: Wiley 1949.
22. Jepma M, Wagner TD. Conceptual conditioning: Mechanisms mediating conditioning effects on pain. *Psychological Science* 2015; doi:10.1177/0956797615597658.
23. Jütte R et al. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107: A1417-A1421.
24. Kaptchuk TJ et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *British Medical Journal* 2008; doi:10.1136/bmj.39524.439618.25.
25. Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *JAMA* 2013; 310: 1733–1735.
26. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbaächler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010; 148: 368–374.
27. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 312: 654–657.
28. Melzack R, Wall PD, Ty TC. Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain* 1982; 14: 33–43.
29. Nair HP, Young LJ. Vasopressin and pair-bond formation: Genes to brain to behavior. *Physiology* 2004; 21: 146–152.
30. Plassmann H, Weber B. Individual differences in marketing placebo effects: Evidence from brain imaging and behavioral experiments. *Journal of Marketing Research* 2015; 52: 493–510.
31. Rilling JK, Demarco AC, Hackett PD, Chen X, Gautam P, Stair S et al. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 39: 237–248.
32. Schafer SM, Colloca L, Wager TD. Conditioned placebo analgesia persists when subjects know they are receiving a placebo. *The Journal of Pain* 2015; 16: 412–420.
33. Spitzer M. Vertrauen schnuppern. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 522–523.
34. Spitzer M. Hormone zur Hochzeit. Gentest für Treue, Impfung gegen Scheidung. *Nervenheilkunde* 2010; 29: 179–182.
35. Spitzer M. Seelische Schmerzen tun auch weh! *Schmerzmedizin* 2012; 28(4): 1–4.
36. Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin* 2004; 130: 324–340.
37. Thompson RR, George K, Walton JC, Orr SP, Benson J. Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. *PNAS* 2006; 103: 7889–7894.
38. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377–391.
39. Ukkola LT, Onkamo P, Raijas P, Karma K, Järvelä I. Musical aptitude is associated with AVPR1A-Haplotypes. *PLoS ONE* 2009; 4: e5534.
40. Veenema AH, Beiderbeck DI, Lukas M, Neumann ID. Distinct correlations of vasopressin release within the lateral septum and thebed nucleus of the stria terminalis with the display of intermale aggression. *Horm Behav* 2010; 58: 273–281.
41. Walum H, Westberg L, Henningson S, Neiderhise JM, Reiss D, Igl W, Ganiban JM, Spotts EL, Pedersen NL, Eriksson E, Paul Lichtenstein P. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *PNAS* 2008; 105: 14154–14156.
42. Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 246–257.
43. Woo CW, Roy M, Buhle JT, Wager TD. Distinct brain systems mediate the effects of nociceptive input and self-regulation on pain. *PLoS Biology* 2015; 13: e1002036.
44. Yoshida W, Seymour B, Koltzenburg M, Dolan RJ. Uncertainty increases pain: evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *J Neurosci* 2013; 33: 5638–5646.

Anzeige

