

Prof. Dr. Karin Meißner: Wie beeinflussen Erwartungen auf Heilung oder Schaden das Outcome – neue Erkenntnisse aus der Placebo-Nocebo-Forschung

Ich danke Ihnen für die Einladung, aus meinem spannenden Forschungsbereich, der Placeboforschung, zu berichten. Beginnen möchte ich mit einem historischen Rückblick. Viele Therapien aus dem Mittelalter sind aus heutiger Sicht häufig reine Placebothérapien gewesen. So gibt es fast keine organische oder anorganische Substanz, die in der Geschichte der Menschheit nicht schon als Medizin verabreicht worden wäre. Das reicht von Krokodilskot, Schweinezähnen, Eselshufen über Fliegendreck bis hin zu pulverisierten Edelsteinen. All diese Ingredienzien wurden häufig in Klosterapotheken zu äußerst „potenten“ Heilmitteln weiterverarbeitet. Die Annahmen, warum diese Therapien wirken sollten, bauten dabei häufig auf einfachen Analogieschlüssen auf: z. B. bei Haarausfall wirkt das Fett von Bären, weil Bären behaarte Tiere sind; oder bei „Fallsucht“, also Epilepsie, wirken Präparate aus Misteln, weil Misteln hoch oben in den Bäumen wachsen und nicht herunterfallen können; und bei Wahn hilft das Öffnen der Schädeldecke, damit der Wahn entweichen kann. Manche dieser Interventionen muten heute sehr obskur an, sie waren aber mitunter erstaunlich langlebig. Das liegt wahrscheinlich nicht zuletzt daran, dass manche dieser Prozeduren tatsächlich eine Besserung hervorriefen. Diese würden wir aus heutiger Sicht allerdings als psychologisch bedingte Effekte interpretieren – also als Placebo-Effekte.

Die Placebo-Forschung hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt und wird inzwischen auch von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert – das war vor wenigen Jahrzehnten noch kaum denkbar. Besonders seit Einführung der neuen bildgebenden Verfahren, die darstellbar machen, was bei Placebo-Effekten im Gehirn passiert, hat sich in diesem Forschungsfeld sehr viel getan. Ich möchte drei Bereiche der Placeboforschung ansprechen und Ihnen exemplarisch jeweils einige Beispiele vorstellen:

1) Placebokontrollierte klinische Studien

Im Rahmen klinischer Studien erhält eine Experimentalgruppe das zu testende Medikament oder die zu prüfende Therapie, das sogenannte „Verum“, also die „echte Therapie“. Die andere Gruppe bekommt ein optisch identisches Placebo-Präparat oder eine Scheinintervention. Vorab willigen die Probanden ein, an einer Studie teilzunehmen, in der sie durch Zufall entweder einer Verumtherapie oder einer Placebothérapie zugeteilt werden. Es wird also eine informierte Einwilligung, ein „Informed consent“ vorgeschaltet. Während der Studie wissen die Studienteilnehmer/innen jedoch nicht, ob sie ein Medikament oder ein Placebo einnehmen. Im Fall einer Doppelblindstudie wissen dies auch die Ärzte oder Ärztinnen nicht. Auf diese Weise soll erkannt werden, ob das zu testende Medikament in seiner Wirkung stärker ist als der Placeboeffekt. Diesen Unterschied zwischen Verum- und Placeboeffekt nennen wir den „spezifischen Effekt“ des Medikaments

oder auch die „Verum-Wirkung“. Ist so ein Unterschied nachgewiesen, dann ist das eine wichtige Voraussetzung, um die Therapie als anerkannt zu bezeichnen und um von den Krankenkassen bezuschusst zu werden.

Das Beispiel Scheinoperation:

Placebokontrollierte Studien werden auch durchgeführt, um teure Placebo-Operationen zu entlarven. Die folgende Studie wird vielleicht einigen von Ihnen aus den Medien bekannt sein. Getestet wurden Patienten und Patientinnen mit chronischen Kniegelenksschmerzen. Eine häufige Therapieempfehlung war bisher eine Gelenkspiegelung, also eine Arthroskopie, um entzündliche Partikel aus dem Gelenk heraus zu spülen, zum Teil ergänzt durch das Entfernen von Unregelmäßigkeiten am Knorpel. Es wurde oft beobachtet, dass es den Kranken nach dem Eingriff deutlich besser ging. Solche Operationen sind sehr kostenintensiv und wurden sehr häufig durchgeführt, bis eine Arbeitsgruppe aus Amerika in einer kontrollierten Studie den Placebo-Effekt dieser Prozedur überprüfte. Die Teilnehmer/innen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe bekam eine Gelenkspülung („Lavage“), eine zweite zusätzlich die Abreibung von Knorpelunregelmäßigkeiten und die dritte lediglich eine Scheinoperation. Alle wurden vorher umfänglich über die Studie und deren Therapiegruppen aufgeklärt. Auch bei den Scheinoperierten wurde ein echter Schnitt am Knie gemacht, aber die Operation und Gelenkspülung nur simuliert, z. B. per Fließgeräuschen vom Tonband. Über zwei Jahre hat man beobachtet, welche Besserungen in den drei Gruppen eintraten. Das Ergebnis war ernüchternd. Die Schmerzen der Patienten und Patientinnen nahmen in allen drei Gruppen gleichermaßen ab, nach zwei Jahren war kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar (Moseley et al., 2002). Dieses Ergebnis bedeutet, dass die Verbesserung nach arthroskopischer Lavage – anders als gedacht – nicht auf die Intervention selbst zurückzuführen ist. Man kann aber auch nicht sagen, dass die Besserung ein reiner Placebo-Effekt war. Die Versuchspersonen in der Placebo-Gruppe könnten beispielsweise auch nebenher therapeutisch wirkende Körperübungen, Akupunktur u.a.m. gemacht haben. Wie vorhin schon erwähnt: Den Unterschied zwischen Verum und Placebo nennt man den „spezifischen Effekt“, der in dieser Studie nicht bestätigt werden konnte. Die Summe aller Verbesserungen in der Placebo-Gruppe nennt man den „unspezifischen Effekt“. Ist eine Placebo-Operation eventuell ein besonders intensives Placebo und erzeugt einen besonders großen unspezifischen Effekt?

Das Beispiel Migräne:

Diese Überlegung haben wir in München als Ausgangspunkt für eine Studie genommen, in der wir systematisch untersucht haben, wie wirksam verschiedene Arten von Placebotherapien für die Anfallsprophylaxe von Migräne sind. In rund 80 Studien, die wir aus der Literatur herausuchten, wurden die unterschiedlichsten Methoden gegen Placebo getestet: Am häufigsten Pharmaka, aber auch Phytotherapie, Injektionen, Akupunktur, Operationen, Biofeedback, etc.. Wir haben die Größe der Besserungen in den Placebo-Gruppen zwischen den verschiedenen Arten von Placebotherapien verglichen, also z. B. die Besserungen unter Placebopillen, Placeboinjektionen, Scheinakupunktur und Scheinoperationen. Statistisch gesehen gingen Scheinoperation und Scheinakupunktur mit besonders großen Besserungen im Vergleich zur einfachen Placebo-Zuckerpille einher (Meissner et al., 2013). Es scheint also manche Arten von Placebotherapien zu geben, die wirksamer sind als andere. Was hat das für Auswirkungen auf die Interpretation von placebokontrollierten Doppelblindstudien, die Grundlage unserer Therapieempfehlungen sind?

Harald Wallach bezeichnete folgendes Szenario als „Wirksamkeitsparadox“: Wenn wir eine Therapie A gegen ein Placebo testen, zum Beispiel ein Medikament gegen eine Zuckerpille, dann ist es in dem Fall gut für das

Medikament, wenn der Placeboeffekt klein ist, da das Medikament dann eine gute Chance hat, dass es signifikant besser wirkt als das Placebo. Wenn eine Therapie B, z. B. Akupunktur, aber einen größeren Placeboeffekt auslöst, wird es schwieriger, einen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Placebothherapie, z. B. Scheinakupunktur, nachzuweisen, obwohl der Gesamtnutzen von Therapie B für den Patienten möglicherweise größer ist als der von Therapie A. Das ist das sogenannte „Wirksamkeitsparadox“, das Harald Wallach schon vor 15 Jahren definierte.

Das Beispiel Akupunktur:

Genau in diese Richtung gingen die Ergebnisse der großen Akupunkturstudien, die von den deutschen Krankenkassen finanziert wurden. Hier sei beispielhaft die Studie von Berman et al. (2010) an Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erwähnt (Berman, Langevin, Witt, & Dubner, 2010). In dieser Studie gab es drei Gruppen: Akupunktur, Scheinakupunktur (Placeboakupunktur) und die beste anerkannte Standardtherapie. Über den Zeitraum von sechs Monaten wurde bei Patienten und Patientinnen mit chronischen Rückenschmerzen festgehalten, wer eine mindestens fünfzig prozentige Verbesserung der Schmerzen zeigte. Das war in der Akupunkturgruppe bei ca. 48 Prozent der Patienten der Fall und in der Scheinakupunkturgruppe bei ca. 44 Prozent. Einen deutlich kleineren Effekt mit 27 Prozent erzielte die konventionelle Therapie, eine Mischung aus physikalischer Behandlung, Medikamenten und Beratung. Das war ein Präzedenzfall für die gesetzlichen Krankenkassen, die im Anschluss bei dieser Indikation tatsächlich die Kosten für eine Akupunkturbehandlung übernahmen, obwohl Akupunktur nicht signifikant besser war als Scheinakupunktur.

Krankheitsspezifische Unterschiede:

Mit meinem Kollegen Klaus Linde habe ich mir systematisch angeschaut, wie groß die „unspezifischen Therapieeffekte“ bei verschiedenen Erkrankungen sind (Meissner & Linde, 2013). In der Regel denken wir, dass die Wirkung eines Medikaments hauptsächlich durch den pharmakologischen Wirkstoff hervorgerufen wird, aber der Gesamteffekt setzt sich immer aus spezifischen und unspezifischen Wirkkomponenten zusammen. Beim Reizdarmsyndrom beispielsweise ist bekannt, dass die unspezifischen Effekte sehr groß sind, durchschnittlich in der Dimension von zwei Dritteln des Verumeffekts. Die „spezifischen Effekte“ hingegen sind entsprechend klein und liegen bei etwa ein Drittel des Verumeffekts. Bei der Hypertonie oder bei Asthma dreht sich das Verhältnis um. Bei diesen Erkrankungen sind die „unspezifischen“ Effekte mit einem Drittel zu veranschlagen, die „spezifischen Therapieeffekte“ sind entsprechend größer. Auf Symptome können wir über Placebo-Therapien gut Einfluss nehmen. Hingegen sind bei Jahre anhaltendem Bluthochdruck die Placebo-Effekte relativ gering, aber durchaus vorhanden.

Wie groß sind die „unspezifischen Therapieeffekte“ bei Operationen und chronischen Schmerzen? Dazu haben wir ebenfalls eine Meta-Analyse durchgeführt. Die Effekte von Operationen gehen nach unseren Ergebnissen durchschnittlich zu 87 Prozent auf „unspezifische“ Effekte zurück, einen weitaus geringeren Anteil machen die „spezifischen Effekte“ aus. Der Anteil variiert je nach Erkrankung. Bei Endometriose liegen die „spezifischen Therapieeffekte“ von Operationen durchschnittlich bei 94 Prozent, die „spezifischen“ Effekte sind kaum nachweisbar (Jonas et al., 2015). Es gibt natürlich viele Patientinnen mit Endometriose, bei denen operiert werden muss, z. B. weil sonst lebenswichtige Funktionen gefährdet wären. In vielen Fällen aber wird operiert, weil Patientinnen chronische Unterleibsschmerzen haben und die Behandler/innen nicht mehr weiter wissen. In diesen Fällen ist die Operation eine reine „Placebooperation“, und es sollten stattdessen komplementäre Therapieansätze in Erwägung gezogen werden (Meissner et al., 2016).

2) Grundlagenforschung

In dem Bereich der Grundlagenforschung gibt es mittlerweile unermesslich viele Befunde auf den unterschiedlichsten Ebenen, wie Placeboeffekte zustande kommen und welche Körpersysteme daran beteiligt sind.

Erfahrungen in der Schmerzforschung

Dieser Bereich der Placeboforschung ist klinisch sehr relevant und relativ leicht für Messungen zugänglich. Schon Mitte des letzten Jahrhunderts wurden die ersten Studien zu Placebo-Effekten bei Schmerzen durchgeführt. Beecher (1955) konnte z. B. in einer frühen Arbeit zeigen, dass über die unterschiedlichsten Schmerzzarten hinweg Placebos bei 35 Prozent der Patienten und Patientinnen mit zufriedenstellenden Verbesserungen einhergingen. In den 1970er Jahren wurden die ersten Mechanismen von Placebo-Effekten auf Schmerzen untersucht. Es stand ja immer die Annahme im Raum: Placebo-Effekte sind nur Einbildung (Meissner et al., 2011). 1978 hat eine Gruppe um Levine getestet, ob bei Operierten, die einen Zahn gezogen bekamen und dabei Schmerzen hatten, durch Placebo-Gabe körpereigene Schmerzmittel – die sogenannten Opiate – ausgeschüttet werden, welche die Schmerzlinderung durch Placebo vermitteln. Sie haben das ganz geschickt gemacht: Zwei Stunden nach dem Eingriff gaben sie den Patienten und Patientinnen erst ein Placebo, um die Schmerzen zu lindern, später noch einmal ein Placebo oder aber Naloxon, das die Wirkung von körpereigenen Schmerzmitteln hemmt. Durch Naloxon sollte auch die Wirkung des Placebos wieder aufgehoben werden, wenn die Opiat-Hypothese stimmte. Und genau das war der Fall. Nach der OP stiegen die Schmerzen erst an, mit der Gabe des Placebos nahmen sie zum Teil wieder ab, und nach Gabe von Naloxon steigerten sie sich wieder. Daraus lässt sich rückschließen, dass Naloxon den Placebo-Effekt auf Schmerzen hemmte, weil dieser mit der Ausschüttung körpereigener Opiate im Gehirn verbunden war (Levine, Gordon, & Fields, 1978). In der Ära der bildgebenden Verfahren konnte die Placebo-induzierte Ausschüttung von körpereigenen Opiaten tatsächlich auch visuell dargestellt werden. Sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in jener, die ein echtes Medikament erhalten hatte, sind nach der Therapie Veränderungen in genau jenen Hirnarealen zu beobachten, in denen besonders viele Opiatrezeptoren sitzen. Die Beteiligung des körpereigenen Opiatsystems an Placeboeffekten auf Schmerzen konnte in vielen weiteren Studien bestätigt werden (Meissner, Bingel, et al., 2011).

Nicht minder relevant sind die sogenannten Nocebo-Effekte. Während Placebo soviel heißt wie „Ich werde gefallen“, bedeutet Nocebo „Ich werde schaden“. Auch das Phänomen des Nocebo-Effekts ist in vielen Studien eindrucksvoll belegt. So können schon wenige Worte ausreichen, um einen „Schaden“ im Sinne einer Symptomverschlechterung zu erzeugen. In einem Versuch wurde z. B. der Effekt einer Nocebo-Suggestion beim Kaiserschnitt untersucht. 140 Frauen, bei denen eine „Periduralanästhesie“ (PDA) zur Schmerzlinderung durchgeführt werden sollte, wurden einer von zwei Gruppen zugeteilt. In einer Gruppe wurde eine negative, Angst machende Suggestion kommuniziert: „Der Stich fühlt sich wie ein heftiger Bienenstich an.“ In der anderen Gruppe wurde ein positiver Effekt angesprochen: „Sie bekommen eine örtliche Betäubung, so dass es Ihnen während der Operation gut gehen wird.“ Die Frauen wurden während des Eingriffs nach ihrem Schmerzempfinden gefragt und es zeigte sich, dass die Schmerzen in der Nocebo-Gruppe signifikant stärker waren als in der Placebo-Gruppe (Varellmann, Pancaro, Cappiello, & Camann, 2010). Schon wenige Worte machten also einen großen Unterschied. Wir wissen inzwischen: Negative Suggestion verursacht Angst,

Angst triggert im Gehirn Schmerzsignale. Je mehr Angst die Patientinnen haben, desto stärker werden Schmerzsignale, die aus der Peripherie ins Gehirn eintreffen, wahrgenommen. Heute ist auch bekannt, welche Neurotransmitter an diesem Nocebo-Effekt beteiligt sind. Ganz wichtig ist aber diese Botschaft: Therapeuten und Therapeutinnen können Schmerzen bei Patienten verstärken, wenn ihnen Angst gemacht wird. Das kann man nicht oft genug betonen, weil in der ärztlichen Praxis häufig negative Suggestionen ausgesprochen werden, ohne sich des Schadens bewusst zu sein.

Studienergebnisse aus verschiedenen Krankheitsfeldern

Ich habe viel zum Symptom „Übelkeit“ geforscht, das auch in der Schwangerschaftsbegleitung relevant ist. Unsere Fragestellung bei einer kleinen Pilotstudie war z. B.: Wirkt sich die Placebo-Stimulation eines Akupunkturpunktes positiv auf akute Übelkeit aus, die durch einen so genannten Vektionsreiz künstlich erzeugt wird? Für zwanzig Minuten schauten die Probanden und Probandinnen im Abstand von dreißig Zentimetern auf vorbeilaufende schwarz-weiße Streifen. Das löste mäßige bis starke Übelkeit aus. In der Regel nehmen an solchen Versuchen Studierende teil, die dafür Geld bekommen und wissen, was auf sie zukommt. Durchschnittlich lag in den zweiten zehn Minuten die Übelkeit bei fünf auf einer entsprechenden Skala von 0-10. An einem der beiden Studientage wurde die Placebointervention durchgeführt, hier sank die Übelkeit auf ca. 2,5 ab (Müller, Remus, Hoffmann, Tschöp, & Meissner, 2016). Es zeigte sich also ein eindrucksvoller Placeboeffekt auf Übelkeit, der von uns auch in Folge-Studien bestätigt werden konnte.

Auch bei Morbus Parkinson zeigte sich in klinischen Studien, dass die Patienten und Patientinnen sich mit einem Placebo besser bewegen können als ohne. Die spannende Frage ist: Was passiert im Gehirn? Werden möglicherweise körpereigene Dopamine ausgeschüttet, die diesen Effekt erklären können? Mit Hilfe einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können heutzutage die Dopamin-Rezeptoren und ihre Aktivierung visuell dargestellt werden. Nach Placebo-Gabe war dieser Bereich im PET in einer Studie weniger aktiv, woraus man rückschließen kann, dass das Gehirn körpereigenes Dopamin ausgeschüttet und das von außen zugeführte, radioaktiv markierte Dopamin verdrängt hat. Die Aktivierung verringerte sich und man konnte quantifizieren, wie viel Dopamin nach der Vergabe von Placebo ausgeschüttet wurde. Je mehr Dopamin ausgeschüttet wurde, desto besser konnten die Patienten auch ihren Arm bewegen. Es gab also eine erstaunliche Korrelation zwischen der subjektiven Verbesserung nach Placebo-Gabe und dem, was wir objektiv im Gehirn messen können (De la Fuente-Fernández et al., 2001).

Depressionen sind ebenso durch Placebogabe zu beeinflussen. Im Rahmen einer Doppelblindstudie mit 51 schwer Depressiven wurde über acht Wochen entweder ein Anti-Depressivum oder eine Placebo-Tablette verabreicht. Dann hat man geschaut, wie es den Patienten und Patientinnen klinisch geht und was im Gehirn passiert. Die Stärke der Depression nahm sowohl in der Placebogruppe als auch in den Medikamentengruppen signifikant ab, es gab keinen Unterschied zwischen Patienten und Patientinnen, die auf das Placebo ansprachen, und solchen, die nach dem echten Medikament eine Besserung zeigten. Im Gehirn war die Wirkungsweise aber unterschiedlich. In der Placebo-Gruppe wurde der vordere Teil des Gehirns zunehmend aktiver, also genau dort, wo bei Depressiven der Antrieb gestört ist (Leuchter, Cook, Witte, Morgan, & Abrams, 2002).

Inwiefern können wir mit Erwartungen im Rahmen einer Placebothherapie auch die Funktionen unserer inneren Organe beeinflussen? Zu dieser Frage haben wir in München viel geforscht. In einer ersten Studie versuchten wir die Magenbewegungen zu beeinflussen. In diesem Fall waren die Versuchspersonen gesund.

Ihnen wurde in unterschiedlicher Reihenfolge entweder gesagt: Sie bekommen eine Tablette, die die Magenaktivität steigert, oder sie dämpft diese Aktivität, oder es wird eine Placebo-Tablette ohne Wirkung verabreicht. Wir haben vor und nach der Vergabe erfasst, wie es den Probanden und Probandinnen subjektiv geht sowie objektiv die Magenaktivität gemessen. 11 von 18 Probanden berichteten über verstärkte Magenaktivität und auch die Gruppe, der eine Magendämpfung angekündigt wurde, verspürte dies subjektiv. Objektiv nachweisen ließ sich die Placebo-Wirkung ebenfalls. Hierfür wurde die Magenaktivität mit einem Gerät gemessen, das ähnlich wie das EKG funktioniert: mit oberflächlich über der Bauchdecke aufgeklebten Elektroden kann man den Funktionszustand des Magens beurteilen. Die Ergebnisse zeigten entgegengesetzte Magenbewegungen nach den Placebo-Interventionen zur Steigerung und Senkung der Magenaktivität. Also auch Magenbewegungen lassen sich durch Placebogabe beeinflussen (Meissner, 2009).

Unser mutigster Versuch wurde in einem Herzkatheter-Labor durchgeführt. Es nahmen Patienten und Patientinnen teil, die Brustschmerzen hatten und deswegen einen Herzkatheter bekamen. Diejenigen, die in der Herzkatheter-Untersuchung keine relevante Verengung der Herzkranzgefäße gezeigt hatten, wurden nach vorheriger Einwilligung in unsere Studie eingeschlossen. Entweder spritzten die Kardiologen oder Kardiologinnen 5 Milliliter Kochsalzlösung über den Katheter in die Herzkranzgefäße – unter der verbalen Suggestion, dass es sich um ein wirksames Herzmedikament handeln und die Gefäße weiten würde. In der anderen Gruppe wurde nichts weiter dazu gesagt. Es gab auch Patienten, die das echte Medikament erhielten, um eine verblindete Placebogabe zu ermöglichen. Danach haben wir quantitativ und subjektiv erfasst, was passiert. Wider Erwarten ist in der Suggestiongruppe die Arterie enger geworden. Blutdruck und Herzfrequenz sind nicht gestiegen, es gab also keine Stressreaktion. Gleichzeitig sind die Herzschmerzen besser geworden, das war ein positiver Effekt (Ronel et al., 2011). Ausreichend zu erklären sind diese Reaktionen mit einer einzigen Studie nicht. Wir machen gerade eine Folgeuntersuchung. Unsere bisherige Arbeitshypothese: Durch weniger Sauerstoffverbrauch aufgrund der beruhigenden Suggestion wurde die Durchblutung der Herzkranzarterie kurzzeitig gedrosselt und sie zog sich zusammen. Was wir definitiv sagen können: Der Effekt trat nur auf Herzen auf und der Effekt der Suggestion war positiv, denn der Brustschmerz ließ nach. Hier fehlt es aber noch an weiterer Forschung.

Psychosozialer Kontext von Placebo-Effekten und Wirkfaktoren

Wie kommen Placebo-Effekte überhaupt zustande? Wir gehen davon aus, dass medizinische Interventionen immer innerhalb eines psychosozialen Kontextes stattfinden. Die Ärztinnen wie auch die Patientinnen bringen eigene Merkmale mit. Die Ärztinnen können z. B. eher beruhigend auf die Patientinnen einwirken oder auch Ängste schüren. Die Patientinnen können mehr oder auch weniger an eine spezielle Therapieform glauben. Die Therapie kann im Krankenhaus stattfinden oder auch zu Hause. Es kann operiert oder pharmakologisch behandelt werden. All diese Faktoren bestimmen den psychosozialen Kontext einer Intervention, über den wir uns auch Placebo- und Nocebo-Effekte erklären. Unser Gehirn verarbeitet all diese Reize und ruft je nach Situation positive oder negative Reaktionen hervor, zum Beispiel Schmerzen lindernde oder verstärkende.

Von Seiten des Patienten aus betrachtet gehen wir von drei psychosozialen Wirkfaktoren aus: die Erwartung, bestimmte Lernfaktoren und die Zuwendung der Ärztinnen und Ärzte. Zu den Effekten von Erwartung auf die Wirkung von Medikamenten haben Kollegen aus Italien ein sehr eindrucksvolles Experiment durchgeführt: Wenn Patientinnen oder Patienten eine massive Operation mit geöffnetem Brustkorb durchmachen müssen,

haben sie Schmerzen und bekommen entsprechend starke Schmerzmedikamente. Keine Ethikkommission hätte zugestimmt, nur ein Placebo zu geben. In der Studie wurde einer Gruppe vom Arzt mitgeteilt, dass sie nun das Schmerzmittel über eine Infusion aus dem Nebenzimmer bekommen würden, während die andere Gruppe nicht über den Zeitpunkt der Arzneimittelgabe informiert wurde. Schon die Erwartung, ein starkes Schmerzmedikament zu bekommen, führte dazu, dass dieses Mittel ca. eine Stunde früher und besser wirkte als bei den Patienten, die nicht wussten, wann sie das Medikament erhalten hatten. Das ist der Placebo-Effekt von Medikamenten. Dieser „Wissens-Effekt“ funktionierte aber auch in die andere Richtung. Wenn die Ärztin sagte: Jetzt setzen wir das Schmerzmittel wieder ab, stiegen die Schmerzen tatsächlich schneller und stärker wieder an, als in der Gruppe, die nichts vom Absetzen der Medikamente wusste. In diesem Fall war die Gruppe im Vorteil, die keine Information erhalten hatte (Colloca, Lopiano, Lanotte, & Benedetti, 2004). Wir sehen daran, wie groß der Einfluss von Erwartungen auf Schmerzen sein kann, im positiven wie negativen Sinne.

Die Erwartung von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass diese überhaupt erst auftreten. Das konnte in verschiedenen Studien eindrucksvoll belegt werden. Im Rahmen von placebokontrollierten Studien mit Antidepressiva wissen die Teilnehmer/innen z. B. nicht, ob sie ein Placebo oder ein Verum bekommen. Sie werden aber vorab informiert, welches Verum in der Studie eingesetzt wird und mit welchen Nebenwirkungen es verbunden ist. Trizyklische Anti-Depressiva bewirken beispielsweise viel häufiger Mundtrockenheit als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Tatsächlich kann in den Placebogruppen von Studien zur Testung von trizyklischen Anti-Depressiva häufiger Mundtrockenheit als Nebenwirkung beobachtet werden als in den Placebogruppen von Studien zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Diese gehäuft auftretende Mundtrockenheit geht auf die Erwartung dieser Nebenwirkung zurück, welche im Rahmen der Aufklärung geweckt wurde (Rief et al., 2009).

Placebo- und Nocebo-Effekte können also durch verbale Informationen induziert und moduliert werden. Aber auch nonverbale Hinweisreize, wie z. B. der Preis eines Medikaments, spielen eine Rolle. Teure Placebos wirken besser als billigere, und auch der Markenname spielt eine Rolle. In einem Experiment haben wir den Placeboeffekt des Markennamens „Aspirin“ untersucht. Gesunde Probanden wurden informiert, dass sie entweder ein Aspirin oder ein Generikum mit demselben Wirkstoff erhalten würden. In Wahrheit erhielten alle ein Placebo. Das klinische Ergebnis: Nur das so genannte Aspirin – das in Wahrheit ein Placebo war – hatte eine Schmerzlinderung zur Folge. Allein das Label löste also schon den Placebo-Effekt aus: Aspirin ist als wirksam bekannt, das Generikum ist noch nicht so etabliert (Fehse, Maikowski, Simmank, Gutyrchik, & Meissner, 2015).

Die Lernfaktoren streife ich hier nur. Placebo-Effekte können auch erlernt werden – ähnlich wie beim Pawlow'schen Hund, der nach Glockentönen, die das nahende Futter ankündigten, bereits die Speichelsekretion erhöhte. Das ist eine erlernte, eine konditionierte Reaktion, die auch wieder verlernt werden kann. Im letzten Jahrhundert schon hat man überlegt, ob dieses Phänomen auch therapeutisch genutzt werden kann. Tieren wurde ein Medikament gegeben, das das Immunsystem unterdrückt, immer begleitet von starken visuellen Reizen sowie einem ausgeprägten Geschmacksreiz. Dieses Medikament ruft bei Tieren eine messbare Immunreaktion im Blut hervor. Später wurde nur ein Placebo gegeben, aber ebenfalls in Kombination mit den erwähnten Reizen. Es konnte dennoch eine sehr drastische, wenn auch leicht abgeschwächte Immunreaktion beobachtet werden. Medikamenteneffekte können also erlernt und dann durch ein Placebo abgerufen werden. Zurzeit wird dazu intensiv geforscht. Bei Heuschnupfen und Schmerzen konnte in klini-

schen Studien bereits die Wirksamkeit so eines „Konditionierungsprotokolls“ beim Menschen belegt werden. Wenn man also mehrere Male die Einnahme eines Medikaments mit bestimmten visuellen und geschmacklichen Reizen kombiniert, könnte man ab und zu das Medikament durch ein Placebo ersetzen, ohne dass die therapeutische Wirkung nachließe. Das ist jedoch noch nicht genügend erforscht und man sollte die Tablette zu Hause deswegen nicht weglassen. Aber es wird in absehbarer Zeit bestimmte Empfehlungen dazu geben.

Die Zuwendung oder Empathie der Behandler/innen: Die Bedeutung von Zuwendung konnte Ted Kaptchuk von der „Harvard University“ bei Patienten und Patientinnen mit Reizdarm-Syndrom, also funktionellen Magen- und Darmbeschwerden, eindrucksvoll zeigen. Sie wurden zufällig einer von drei Gruppen zugeteilt. Entweder mussten sie auf eine Behandlung warten, oder sie bekamen eine Scheinakupunktur, ohne dass die Ärztinnen oder Ärzte mit ihnen redeten. In der dritten Gruppe zeigten sich die Behandler/innen während der Scheinakupunktur besonders zugewandt und kommunikativ. Durch die optimierte Arzt-Patient-Interaktion konnte der Placebo-Effekt der reinen Scheinakupunktur deutlich gesteigert werden (Kaptchuk et al., 2008). Das hat mich und Kollegen aus Oxford fragen lassen: Spielen Geschlecht oder unterschiedliche Kulturen in Bezug auf die Empathie der Therapeuten und Therapeutinnen eine Rolle? Wir haben eine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt und fanden 64 Studien, die die Empathie-Fähigkeit anhand eines validierten Fragebogens ermittelten. Die Ergebnisse sind sehr spannend: Ärztinnen werden als empathischer eingeschätzt als ihre männlichen Kollegen. Auch Behandler/innen der Traditionellen Chinesischen Medizin oder anderer Gesundheitsberufe werden als empathischer wahrgenommen. Nach Ländern eingestuft liegt Deutschland im Hinblick auf Empathiewerte im Mittelfeld. Die Geschlechterdifferenz korreliert mit der Behandlungszeit. Ärzte haben eine kürzere Redezeit als Ärztinnen, die deshalb als zugewandter eingeschätzt werden. Mit unseren Daten können wir nicht klären, ob sie mehr reden, weil sie empathischer sind, oder ob sie so eingeschätzt werden, weil sie mehr reden. Die Ergebnisse repräsentieren nur Durchschnittswerte, aber es gibt messbare Unterschiede (Howick, Steinkopf, Ulyte, Roberts, & Meissner, 2017).

3) Die ärztliche Praxis

Wir haben per Fragebogen in Bayern 400 Hausärzte gefragt: Wie häufig wenden Sie Placebos in der Praxis an? Wir unterscheiden in der Placebo-Forschung „reine Placebos“ wie z.B. Kochsalz-Lösungen, von „unreinen Placebos“, etwa mit pflanzlichen Wirkstoffen, die aber im konkreten Fall nicht spezifisch wirksam sind. Es waren tatsächlich 87 Prozent der Befragten, die im letzten Jahr mindestens einmal ein reines, ein unreines oder beide Placebos verordnet hatten. Allerdings nicht allzu häufig und vor allem pflanzliche Medikamente. Die Gründe sind bei beiden Placebo-Arten ähnlich. Meist wurde der psychologische Behandlungseffekt genannt: „Dem Patienten geht es danach besser, obwohl kein spezifischer Wirkstoff im Medikament ist“. Oder: „Der Patient erwartet, dass ich ein Medikament gebe“ (Meissner, Höfner, Fässler, & Linde, 2011). Wir haben nach der schriftlichen Befragung auch noch qualitative Interviews durchgeführt und u.a. gefragt: „Wie schätzen Sie die Placebo-Gabe ethisch ein?“ Die Hälfte der Interviewten fand es unverantwortlich, Therapien zu geben, von denen sie nicht selbst überzeugt sind. Die andere Hälfte befürwortete den Placebo-Einsatz, wenn er nicht schadet, im besten Fall Selbstheilungschancen erhöht und den Patienten beruhigt. Ein Originalzitat: „Was sollte ethisch nicht vertretbar sein, wenn ich dem Patienten keinen Schaden zufüge, ihn psychisch damit beruhige und keine hohen Kosten verursache?“ (unveröffentlichtes Manuskript)

In einigen Studien wurden auch Patientinnen befragt, was sie vom Einsatz von Placebo halten: „Stellen Sie sich eine schwangere Frau mit erheblicher Übelkeit vor, die schon zwei Wochen andauert. Die Frau möchte das ungeborene Kind nicht durch mögliche Nebenwirkungen von Medikamenten gefährden. In dieser Situation erwägt der Arzt eine Therapie anzubieten, die keinen Wirkstoff enthält sondern eine reine Zuckertablette ist. Er hofft so, dass sich die Beschwerden bessern und die Frau an die Therapie glaubt. Wie finden Sie es, wenn der Arzt gegenüber der Frau die Therapie anbietet mit den Worten: Probieren Sie es doch einmal hiermit. Die Therapie ist arm an Nebenwirkungen und kann Ihnen gegen ihre Übelkeit helfen?“ Es gab folgende Antwortmöglichkeiten: Das fände ich in Ordnung; das fände ich nicht gut; ich weiß es nicht. Die Mehrheit war mit der Placebo-Gabe einverstanden, insgesamt 62 Prozent. Nur 29 Prozent lehnten diese Praxis ab. In dieser Studie wurde weiter gefragt: „Wie würden Sie den gleichen Fall beurteilen, wenn der Arzt zu der Frau sagt: Das ist ein gut wirksames neues Mittel, das gegen Übelkeit wirkt und arm an Nebenwirkungen ist?“ 42 Prozent waren immer noch einverstanden, aber 50 Prozent fanden dieses Vorgehen nicht mehr gut. Je mehr man offensichtlich lügt, um diesen Effekt zu provozieren, desto unethischer wird das Verhalten von den Patientinnen im Durchschnitt wahrgenommen (Fässler, Gnädinger, Rosemann, & Biller-Andorno, 2011).

Eine weitere, häufige Frage in der Placebo-Forschung: Wer reagiert besonders gut auf Placebos? Sind Placebo-Responder hysterisch, weiblich, religiös? Das waren in den 1970er und 1980er Jahren tatsächlich gängige Forschungshypothesen. Aber weder Geschlecht, noch Intelligenz, Religionszugehörigkeit oder gar Hysterie haben Einfluss auf den Placebo-Effekt. Entscheidend ist die Behandlungssituation. Wenn der Kontext so ist, dass wir uns angesprochen und gut aufgehoben fühlen, dann haben wir eine größere Chance, den Placebo-Effekt zu empfinden. Situationsabhängig hat jeder Mensch die Fähigkeit dazu.

Wie können Ärzte und Ärztinnen Placebo-Effekte in der Praxis nutzen? Die Bundesärztekammer hat dazu Leitlinien entwickelt: Unter bestimmten Umständen ist es legitim, und zwar dann, wenn keine geprüfte Pharmakotherapie vorhanden ist, es sich um relativ geringe Beschwerden handelt, der ausdrückliche Wunsch der Patienten nach einer Behandlung vorliegt und Aussicht auf Erfolg einer Placebo-Behandlung besteht (Jütte, Hoppe, & Scriba, 2010).

Eine weitere, neue Möglichkeit, den Placeboeffekt in der Praxis zu nutzen, ist der offene Einsatz von Placebos. Wir sagen dem Patienten oder der Patientin, dass sie gerade ein Placebo bekommt und klären gleichzeitig über die positiven Wirkungen des Placebo-Effekts auf. Auch dazu gibt es bereits mehrere Studien. In München läuft gerade ein solcher Versuch an achtzig Patienten mit chronischen Knieschmerzen, die entweder durch Zufallsauswahl keine Therapie zugeteilt bekamen oder wissentlich ein Placebo zweimal täglich. Nach drei Wochen wurde geschaut, ob sich die Symptome verändert hatten. In der Gruppe, die nicht behandelt wurde, war die Verbesserung deutlich geringer als in jener, die wissentlich Placebos eingenommen hatte. Wir müssen hier aber vorsichtig sein. Es gibt erst drei oder vier Studien, die diesen Effekt bestätigen. Aktuelle Daten aus Deutschland gibt es noch nicht. Gerade laufen zwei Studien, eine bei uns in München, eine andere in Essen. Die beiden Versuche werden gerade ausgewertet. Eine weitere Studie wurde in den USA durchgeführt. Gesetzt den Fall, dass auch ohne verdeckte Placebo-Gabe ein Placebo-Effekt zu beobachten wäre, dann könnte man Patienten und Patientinnen zur normalen Therapie z.B. noch ein Placebo dazugeben. Das wäre eine Art und Weise, wie sich der Effekt ethisch unproblematisch nutzen ließe. Eine noch wichtigere Erkenntnis aus der Placebo-Forschung aber ist folgende: Durch verbale und nonverbale Einflüsse kann der Nutzen jeder Therapie im Positiven wie im Negativen beeinflusst werden. Therapeuten und Therapeutinnen sollten darauf hinarbeiten, positive Erwartungen in vertretbarem Maße zu wecken und Ängste zu

vermeiden – z. B. durch Zuwendung und aufmerksame Kommunikation. Damit möchte ich meinen Vortrag beenden und mich für Ihre Aufmerksamkeit bedanken.

Diskussion mit dem Publikum

Ingrid Mühlhauser: Ich komme gerade von einer Tagung. Die Frage dort war, ob Placebo-Behandlungen von der Krankenkasse bezahlt werden sollen. Ich hatte den Hauptvortrag zu EBM und Placebo. Die anwesenden Juristen waren der Meinung, dass es nicht erlaubt ist, ein Placebo verdeckt zu geben. Das ist nur möglich, wenn der Patientin gesagt wird, dass sie gerade ein solches bekommt.

Karin Meißner: Das Gremium der Bundesärztekammer kam nach einem Jahr Diskussion 2011 zu dem Schluss: Es ist unter den vorhin genannten Bedingungen legitim, ein Placebo auch verdeckt zu geben. Möglicherweise hat sich etwas geändert, weil wir eine neue Forschungslage haben. Intensiv geforscht wird auch daran, die genannten Lerneffekte systematisch zu nutzen. Ganz wichtig ist mir die Botschaft, dass Worte und Gesten einen Einfluss auf die Symptome der Patientinnen und Patienten haben. Wir sollten im therapeutischen Gespräch Nocebo-Suggestionen und negative Erwartungen möglichst vermeiden, weil wir sonst Nocebo-Effekte auslösen und Placebo-Effekte verhindern. Wir sollten im Gegenteil durch positive Therapieerwartungen mit oder ohne Placebos den Gesamtnutzen einer Therapie verbessern.

Ingrid Mühlhauser: Ich möchte mich sehr bedanken für diesen Vortrag. Ich kenne Frau Meißner aus der Literatur und schätze ihre hochrangige, wissenschaftliche Arbeit. Dennoch: Weder in den USA noch hierzulande dürfen Placebos verdeckt eingesetzt werden. Wir dürfen die Patienten nicht belügen. Aus diesem Grund wird ja zu „offenen Placebos“ geforscht. Im Rahmen von Metaanalysen wurde das Problem angesprochen. Die Probanden bekamen Informationen, das Placebo wurde nicht wortlos verabreicht. Die Frage ist doch: Welche Faktoren sind einflussreich? In unserer heutigen Medizin werden viele Eingriffe gemacht – in Deutschland besonders Herzoperationen und Katheter-Untersuchungen. In diesen verdeckten, placebokontrollierten Studien zeigte sich, dass diese Eingriffe keine Wirkung hatten. Das sind massive Placebo- und Nocebo-Interventionen.

Karin Meißner: Ich möchte kurz auf Ihre juristische Frage eingehen. Es gibt eine Diskrepanz zwischen der BÄK, die diese Empfehlungen herausgegeben hat und den Empfehlungen der US-amerikanischen Ärzteschaft. In der Presse wurde die Gabe von verdeckten Placebos im ärztlichen Alltag kritisiert und negativ bewertet. Aber es gibt Untersuchungen ähnlicher Art in den Vereinigten Staaten. Placebos werden weltweit eingesetzt. Das passiert in der Praxis, jenseits der Einschätzung, ob das juristisch hundertprozentig lupenrein ist oder nicht.

Ulrike Hauffe: Als Versichertenvertreterin möchte ich hier kurz einen Krieg schildern, der mich hilflos macht. Es geht um das Thema Homöopathie. In der Rolle als Versichertenvertreterin werde ich angeschrieben in einem Ton, der nicht erträglich ist. Einerseits, inwieweit ich dafür sorgen kann, dass Homöopathie nicht von Krankenkassen bezahlt wird. Andererseits und in der gleichen Massivität, werde ich angeschrieben, dass Krankenkassen Homöopathie bezahlen sollen. Mich interessieren an der Stelle weniger die Meinungsverschiedenheiten. Mich interessiert der Krieg. Wie kommt es dazu, dass subjektive Überzeugungen zu einem

solchen Stress führen, zu einer Leidenschaft und zu Aggressionen, die ich unglaublich finde? Ich habe dafür keine Erklärung.

Publikum: Ich beobachte in meiner Praxis solche Placebo-Effekte. Es gibt Menschen, die wirklich weniger Schmerzmedikamente brauchen. Ich sehe das ethische Problem nicht.

Publikum: Ich bin Heilpraktikern und wehre mich dagegen, dass die Homöopathie so vorgeführt wird. Es gibt unterschiedliche wissenschaftliche Beweise und auch jahrzehntelange Erfahrungen, dass Homöopathie therapeutisch wirksam ist bzw. sein kann. Das sollte differenzierter diskutiert werden.

Antje Huster-Sinemillioglu: Wie dauerhaft ist so ein Effekt? Bei einer Periduralanästhesie während der Geburt oder einer anderen Injektion kann ich mir das gut vorstellen. Es werden körpereigene Stoffe ausgeschüttet, die beispielsweise Schmerzen abschwächen. Doch bei einer kranken Person, hilft da das Placebo dauerhaft? Mir kommt es unredlich, unbehaglich vor, wenn eine Person vor mir sitzt und ich gebe ihr irgendein Medikament. Die Person kann kurzfristig zufrieden sein, aber ist sie das auch langfristig?

Juliane Beck: In meiner Arbeit mit Frauen gelingt es durch Meditation und andere Praktiken, Ängste zu nehmen oder auch körperliche Beeinträchtigungen und negative Empfindungen zu lindern. Das spricht genau für Ihren Forschungsansatz.

Karin Meißner: Das ist ein wichtiger Hinweis. Wir können unsere Selbstheilungskräfte auch anders anregen, zum Beispiel mit Achtsamkeitsmeditation. Ob Placebo-Effekte dauerhaft sind oder nicht, dazu gibt es einige Daten. Bei Migräne hat unsere Metaanalyse eindeutig gezeigt, dass die Effekte anhalten. Was passiert, wenn das Placebo abgesetzt wird, wissen wir allerdings noch nicht. In der Regel gibt es kein Follow-up nach Absetzen eines Placebos. Zur Homöopathie: Ich denke wir sollten unterscheiden zwischen einer Diskussion um Homöopathie als Therapieansatz und als legitimierte Leistung der Krankenkassen. Eine kürzlich in der Zeitschrift Lancet veröffentlichte Meta-Analyse lässt Zweifel aufkommen, ob es einen spezifischen Effekt von Homöopathie gibt, also einen Effekt über den eines Placebos hinaus. Das bedeutet für mich persönlich aber nicht, dass ich Homöopathie meide. Ich habe sogar zum Teil gute Erfahrungen gemacht. Für mich ist es nicht negativ, dass Homöopathie über einen Placebo-Effekt wirkt. Eine andere Diskussion ist es, ob die Krankenkassen für einen Placebo-Effekt aufkommen sollen.

Literaturangaben

Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, 159(17), 1602-1606.

Berman, B. M., Langevin, H. M., Witt, C. M., & Dubner, R. (2010). Acupuncture for chronic low back pain. *N Engl J Med*, 363(5), 454-461. doi:10.1056/NEJMct0806114

Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3(11), 679-684.

De la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293(5532), 1164-1166.

- Fässler, M., Gnädinger, M., Rosemann, T., & Biller-Andorno, N. (2011). Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *Br J Gen Pract*, 61(583), 101-107.
- Fehse, K., Maikowski, L., Simmank, F., Gutyrchik, E., & Meissner, K. (2015). Placebo responses to original vs generic ASA brands during exposure to noxious heat: a pilot fMRI study of neurofunctional correlates. *Pain Medicine*, 16(10), 1967-1974.
- Howick, J., Steinkopf, L., Ulyte, A., Roberts, N., & Meissner, K. (2017). How empathic is your healthcare practitioner? A systematic review and meta-analysis of patient surveys. *BMC medical education*, 17(1), 136.
- Jonas, W. B., Crawford, C., Colloca, L., Kaptchuk, T. J., Moseley, B., Miller, F. G., . . . Meissner, K. (2015). To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ open*, 5(12), e009655.
- Jütte, R., Hoppe, J., & Scriba, P. (2010). Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer: „Placebo in der Medizin“. *Dtsch Ärztebl*, 7, 1417-1421.
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., . . . Nguyen, L. T. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*, 336(7651), 999-1003.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, 159(1), 122-129.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2(8091), 654-657.
- Meissner, K. (2009). Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *Journal of psychosomatic research*, 66(5), 391-398.
- Meissner, K., Bingel, U., Colloca, L., Wager, T. D., Watson, A., & Flaten, M. A. (2011). The placebo effect: advances from different methodological approaches. *Journal of Neuroscience*, 31(45), 16117-16124.
- Meissner, K., Fässler, M., Rücker, G., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., Schneider, A., . . . Linde, K. (2013). Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA internal medicine*, 173(21), 1941-1951.
- Meissner, K., Höfner, L., Fässler, M., & Linde, K. (2011). Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany. *Family practice*, 29(1), 79-85.
- Meissner, K., & Linde, K. (2013). Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten. Expertise für die Bundesärztekammer. BÄK, Berlin.
- Meissner, K., Schweizer-Arau, A., Limmer, A., Preibisch, C., Popovici, R. M., Lange, I., . . . Beissner, F. (2016). Psychotherapy with somatosensory stimulation for endometriosis-associated pain. *Obstetrics & Gynecology*, 128(5), 1134-1142.
- Moseley, J. B., O'malley, K., Petersen, N. J., Menke, T. J., Brody, B. A., Kuykendall, D. H., . . . Wray, N. P. (2002). A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 347(2), 81-88.
- Müller, V., Remus, K., Hoffmann, V., Tschöp, M. H., & Meissner, K. (2016). Effectiveness of a placebo intervention on visually induced nausea in women—A randomized controlled pilot study. *Journal of psychosomatic research*, 91, 9-11.
- Rief, W., Nestoriuc, Y., von Lilienfeld-Toal, A., Dogan, I., Schreiber, F., Hofmann, S. G., . . . Avorn, J. (2009). Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials. *Drug Safety*, 32(11), 1041-1056.

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

Varelmann, D., Pancaro, C., Capiello, E. C., & Camann, W. R. (2010). Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesthesia & Analgesia*, 110(3), 868-870.