

Plazeboanalgesie und Nozebohyperalgesie – Mechanismen und gesundheitsförderndes Potenzial

Plazebophänomene und ihre negative Kehrseite – sogenannte Nozebophänomene – sind aktive und objektivierbare psychoneurobiologische Reaktionen des Organismus, die als solche Einfluss auf den Heilungsprozess haben und daher klinisch relevant sind. Diese komplexen Prozesse können sehr spezifisch wirken und werden neurobiologisch über unterschiedliche Signalsysteme vermittelt, die verschiedene Arten von Plazeboreaktionen bedingen. Sie sind dem therapeutischen Gesamtbehandlungskontext zuzuordnen und können dadurch sowohl bei Schein- als auch bei Verumbehandlungen auftreten. Im Artikel werden verschiedene praxisrelevante Ansätze und psychologische Strategien für die systematische, zielgerichtete und supportive Nutzung dieser Mechanismen zur Optimierung von Schmerztherapien vorgestellt.



Peter Krummenacher

von Peter Krummenacher

Plazeboprozesse

Plazeboreaktionen bezeichnen positive, Nozeboreaktionen negative physiologische oder psychologische Veränderungen nach der Einnahme von pharmakologisch unwirksamen Substanzen, also Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff wie zum Beispiel Stärke bei peroralen Arzneiformen, nach Scheineingriffen (z.B. Scheinoperation [2]), Scheinstimulationen (z.B. Plazeboakupunktur [3] oder vorgetäuschten Gehirnstimulationen [4]) oder als Folge therapeutischer Symbole und Rituale (z.B. die Pilleneinnahme).

Wesentlich bei der Plazeboreaktion ist die individuelle, vom Patienten zugeschriebene Bedeutung des therapeutischen Behandlungskontexts. Dieser setzt sich aus multiplen psychosozialen Komponenten zusammen (5). Dazu gehören äussere Komponenten wie die Behandlung, der Ort, Suggestionen, soziokulturelle und psychosoziale Reize, aber auch innere Kontextfaktoren wie Erinnerungen, Erwartungen, Bewertungen, Emotionen und motivationale Aspekte (z.B. der Wunsch nach Symptomlinderung) (5).

Plazeboreaktionen können daher auch die Wirkungen von Verumbehandlungen beeinflussen.

Um begriffliche und konzeptuelle Klarheit zu schaffen, soll im Weiteren zusätzlich zwischen dem *Plazeboeffekt* und der *Plazeboreaktion* differenziert werden.

Unter dem Begriff *Plazeboeffekt* werden die Veränderungen nach Gabe einer Plazebobehandlung verstanden. Dies entspricht der Wirkungsdifferenz von zwei Behandlungsformen zwischen Gruppen, wobei die eine Gruppe ein Plazebo, die andere Gruppe keine Behandlung erhalten hat. Ein *Plazeboeffekt* kann darüber hinaus durch eine Vielzahl von Faktoren wie den natürlichen

Verlauf einer Erkrankung, die Spontanremission, statistische Störgrössen wie die Regression zur Mitte oder mögliche Messartefakte vorgetäuscht werden.

Die *Plazeboreaktion* hingegen ist davon bereinigt und bezieht sich auf die Besserung eines Symptoms bei einem Individuum, das eine Scheinbehandlung erhalten hat und eine Wirkung erwartet. Um die *Plazeboreaktion* als aktive psychoneurobiologische Reaktionen des Organismus systematisch und spezifisch erfassen zu können, braucht es entsprechend immer eine Kontrollgruppe ohne Therapie beziehungsweise eine Wartelistengruppe.

Aus psychologischer Sicht werden (a) die Erwartungshaltung von Patienten bezüglich der Wirksamkeit einer Medikation oder Behandlung, (b) die Qualität der Arzt-Patient-Kommunikation wie auch (c) Konditionierungsprozesse als Schlüsselmechanismen bei der Vermittlung der Plazeboreaktionen angesehen. Obwohl es bisher nur sehr wenig Hinweise auf eine «Plazebo-Persönlichkeit» gibt, scheinen Merkmale wie Optimismus, Empathie und hypnotische Suggestibilität die Plazeboreaktion zu begünstigen (6).

Plazeboanalgesie

Bei der Vermittlung der erwartungsinduzierten Plazeboanalgesie spielt das descendierende schmerzmodulierende Netzwerk eine wichtige Rolle, welches zentralnervöse Strukturen wie den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), den anterioren zingulären Kortex sowie subkortikale Relaystationen wie die Amygdala und das periaquäduktale Grau (PAG) umfasst ([5] für eine differenzierte Übersicht). Dabei kommt dem präfrontalen Kortex als «neuronalem Kontextvermittler» eine besondere Bedeutung zu. So kann bei gesunden Probanden die Verarbeitung der erwartungsinduzierten Plazeboanalgesie mittels repetitiver transkranieller Ma-

gnetstimulation (rTMS) über dem DLPFC (4) oder durch die Verabreichung des Opioidantagonisten Naloxon (31) vollständig blockiert werden. Klinisch relevant ist dies bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die aufgrund der verminderten Konnektivität des Präfrontallappens mit dem restlichen Gehirn bei Schmerzen nach Venenpunktion keine Placeboanalgesie mehr zeigen (9). Daten der funktionellen Bildgebung weisen zudem darauf hin, dass die Hemmung afferenter nozizeptiver Information bei der Placeboanalgesie bereits auf Rückenmarksebene moduliert wird (10).

Als neuropharmakologische Mediatoren der Placeboanalgesie wurden nicht nur endogene Opiode, sondern auch das diesen entgegenwirkende Neuropeptid Cholezystokinin (CKK) nachgewiesen. Benedetti et al. (11) konnten zeigen, dass durch die versteckte intravenöse Gabe des CKK-Rezeptorantagonisten Proglumid die Placeboanalgesie verstärkt werden kann. Zusätzlich spielen auch das dopaminerge System (12) sowie bei einer Form der nicht opioiderg vermittelten Placeboanalgesie das Cannabinoidsystem (13) eine wichtige Rolle. Eine verstärkende Wirkung auf die Placeboanalgesie haben zudem die Neuropeptide Oxytocin (14) sowie bei Frauen ebenfalls Vasopressin (15), welche zwar selber keinen analgetischen Effekt haben, jedoch hinsichtlich Vertrauen, Empathie und sozialer Bindung involviert sind.

Nozeboprozesse

Der Nozeboeffekt stellt in seiner Wirkung die negative Kehrseite des Placeboeffektes dar. Nozebophänomene wurden im Verhältnis zu Placebophänomenen viel weniger erforscht, kommen im klinischen Alltag aber häufig vor.

Unter einer Nozeboreaktion werden diejenigen negativen Effekte einer Behandlung verstanden, welche nicht durch die direkte Wirkung eines aktiven Pharmakons auf den Körper oder andere behandlungsspezifische Bedingungen erzeugt werden, sondern durch psychoneurobiologische Nozebomechanismen. Die Nozeboreaktion kann sich durch eine Symptominduktion, -verschlimmerung oder durch die Verhinderung einer Symptomverbesserung äussern (8).

Der wichtigste psychologische Nozebomechanismus stellt die negative Erwartung eines Individuums bezüglich einer Behandlung dar (8). Darüber hinaus haben auch die Arzt-Patient-Kommunikation und Konditionierungsprozesse einen wichtigen Einfluss. Negative Erwartungen können durch (a) negative Suggestionen, (b) Konditionierung und (c) soziales Beobachtungslernen wie beispielsweise das Lesen einer Medikamentenpackungsbeilage induziert werden (7, 8).

Nozebohyperalgesie

Neurophysiologisch korrelieren Nozebohyperalgesiereaktionen sowohl mit erhöhter Aktivität der Inselrinde, des Hippocampus sowie des periaquäduktalen Graus (PAG) als auch mit einer verminderten Konnektivität zwischen dem anterioren zingulären Kortex und dem Gyrus fusiformis ([8] für eine detaillierte Übersicht). Bemerkenswerterweise gelang auch bei der Nozebohyperalgesie der Nachweis, dass die deszendierende pronozizeptive Schmerzmodulation durch negative Erwartungen mit einer erhöhten Aktivität spinaler

Kasten 1:

Praxis: Strategien zur Nutzung und Optimierung von positiven Erwartungen (in Anlehnung an [33])

- Erwartungssteigerung durch offene Gabe beziehungsweise bewusste Einnahme der Medikation oder Durchführung der Behandlung (20).
- Positivsuggestionen, Kommunikation sowie die Gestaltung von Behandlungsritualen können die Aufmerksamkeit aktiv lenken, positive Erinnerungen anregen und Bewältigungsstrategien reaktivieren (33).
- Behandlungsinformationen sollten die positiven Aspekte der Schmerzbehandlung betonen, indem die realistische Wirksamkeit der Behandlung erklärt wird. Die Bewertung der Nebenwirkungen wird damit reduziert (18).
- Steigerung der Selbstwirksamkeit des Patienten durch plausible Erklärungen wie zum Beispiel die «Aktivierung von körpereigenen Selbstheilungskräften».
- Der Behandler selbst sollte von der Wirksamkeit seiner Medikation überzeugt sein (22).
- Einbezug des subjektiven Wirkmodells des Patienten bei der Erklärung der Wirkung, des Verlaufs und des Wirkmechanismus des Medikamentes (33).
- Modifikation von unrealistischen Krankheitskognitionen.
- Überzeugende Verhandlungstechniken bei akuten Schmerzen wie zum Beispiel für das postoperative Schmerzmanagement.
- Exploration von analgesieassoziierten Erfahrungen und Einstellungen zur Verstärkung von positiven und gegebenenfalls Umbewertung von negativen Erfahrungen (33).
- Förderung sozialer Lernprozesse: Patienten beobachten den Nutzen und den Behandlungserfolg einer spezifischen therapeutischen Intervention direkt oder indirekt bei anderen Patienten und können sich darüber austauschen.
- Bei Patienten mit reduzierter Frontalhirnfunktion kann die Erwartungsvermittlung gestört sein. Daher müssen bei einer Schmerzbehandlung gegebenenfalls eine höhere Dosierung des Analgetikums und besondere Instruktionen vorgegeben werden (9).

schmerzvermittelnder Neurone einhergeht (17). Neuropharmakologisch wird die Nozebohyperalgesie nicht nur über CKK, sondern auch über eine reduzierte Aktivität im Dopamin- und Opioidsystem (32) vermittelt.

Psychologische Mechanismen und ihre praktische Anwendung Erwartungen

Erwartungen beziehen sich auf die Annahme oder Antizipation eines zukünftigen Ereignisses. Positive Veränderungs- und Wirksamkeitserwartungen spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Placeboreaktionen eine zentrale Rolle (Kasten 1).

Die erwartungsabhängige Placeboanalgesie lässt sich durch Suggestionen, Assoziationslernen und soziales Beobachtungslernen induzieren. So können Suggestionen mit positiver Bedeutung und dadurch ausgelösten hoffnungsvoll-zuversichtlichen Erwartungshaltungen die Selbstwirksamkeitserwartungen steigern und die Aufmerksamkeit auf positive Aspekte der bevorstehenden Behandlung lenken (33). Dadurch können Sicherheit vermittelt und mögliche negative Einflüsse wie Angst und Stress vermindert werden (18, 19).

Der Einfluss von subjektiven Therapieerwartungen auf die Wirksamkeit von pharmakologischen Behandlungen wurde in einer Vielzahl von unterschiedlichen klinischen und experimentellen Studien durchgeführt.

Kasten 2:**Praxis: Strategien zur Minimierung von Nozebophänomenen**
(in Anlehnung an [33])

- Identifikation inadäquater negativer Erwartungen und Ängste (z.B. vor Operation), Exploration innerer Einstellungen zur Reduktion negativer Erwartungen sowie Modifikation von Erwartungshaltungen (33).
- Sorgfältige Aufklärungsgespräche: Fokussierung auf Verträglichkeiten, Patientenedukation sowie gegebenenfalls erlaubtes Verschweigen beziehungsweise Erläuterung potenzieller Gefahren eines Medikamentes in ähnlichem Umfang wie auch von dessen Nutzen und Vorteil.
- Reduktion der Erwartung von negativen Ereignissen durch eine ethisch vertretbare, versteckte Verabreichung der Medikation (z.B. Patient wird bei einer Infusion nur über die Art des Medikamentes, nicht aber über den genauen Zeitpunkt informiert).
- Präoperative Versicherung von Begleitung und Sicherheit sowie Aufrechterhaltung der Kommunikation (16).
- Situationsadäquate Information mit Reduktion negativer und angsterzeugender Inhalte.
- Verdachtsdiagnosen nicht in Anwesenheit des Patienten aussprechen (1).

Kasten 3 (in Anlehnung an [33]):**Praxis: Kommunikationsstrategien für eine verbesserte Arzt-Patient-Beziehung**

- Aufbau einer vertrauensvollen, empathischen, wertschätzenden und kooperativen Beziehung durch ein (kurzes) nicht behandlungsbezogenes, persönliches Gespräch (Small talk) sowie eine freundliche Begrüßung mit Augenkontakt.
- Feedback in Bezug auf Verständlichkeit der Instruktion und Vorgehensweise erfragen («die Bedeutung einer Botschaft bestimmt immer der Empfänger»).
- Beachtung der eigenen Kongruenz zwischen verbalen und nonverbalen Signalen zum Beispiel bei der Verschreibung einer Medikation (eigene Wirksamkeits- und Veränderungserwartungen sind ebenfalls Teil des Behandlungskontextes) (22).
- Berücksichtigung und Achtsamkeit bezüglich Überlegungen, Wünschen, Befürchtungen, Interessen und Verhalten von Patienten – dies umfasst auch nonverbale Signale (Gestik und Mimik).
- Einhaltung eines gemeinsam besprochenen Vorgehens durch (a) Zusammenfassen von diskutierten Inhalten und Entscheidungen, (b) Transparenz hinsichtlich des Ablaufs des Gesprächs und (c) Besprechung von Abweichungen vereinbarter Gesprächspunkte und gegebenenfalls gemeinsames Entscheiden über eine neue Prioritätensetzung.
- Mehr zwischenmenschliche Interaktion und weniger schriftliche Kommunikation.

Dabei konnte beobachtet werden, dass die offene, das heisst positiv-erwartungsfördernde Verabreichung eines Analgetikums den analgetischen Effekt sowohl von potenten Opioiden als auch von nicht stereoidalen Antiphlogistika im Vergleich zu einer versteckten Behandlung mittels Infusionspumpe ohne Erwartungshaltung um bis zu einem Drittel steigern kann (20). Dieses *Open-Hidden-Paradigma* wurde in einer Reihe von Experimenten untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien belegen eindeutig, dass die bewusste Einnahme eines Medikamentes durch den Patienten eine höhere Behandlungseffektivität aufweist als die unbewusste Einnahme desselben Medikamentes.

Erkennen und Vermeiden von Negativsuggestionen und Nozeboreaktionen

Zur Vermeidung von Nozebophänomenen bedarf es daher im medizinischen Alltag besonderer Aufmerksamkeit für die gewählten Worte, aber gleichzeitig auch einer empathischen Vorstellungskraft, wie sie auf Patienten wirken können (16, 33) (*Kasten 2*).

Arzt-Patient-Kommunikation

Die Arzt-Patient-Beziehung sowie eine effektive Kommunikation sind zentrale Aspekte der ärztlichen Tätigkeit und enthalten eine Vielzahl von aktiven und miteinander interagierenden psychosozialen Wirkkomponenten.

Im Besonderen scheinen Vertrauen und Empathie eine wichtige Rolle zu spielen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit 47 Studien zeigte, dass Vertrauen in Ärzte, Therapeuten und Pflegepersonal bei Patienten zu einer Verbesserung von subjektiv wahrgenommenen Beschwerden, Zufriedenheit und Lebensqualität führt (23). Ein freundliches, eindeutiges und optimistisches Verhalten des Arztes hatte in einer Studie einen positiven Effekt auf die Befindlichkeit zwei Wochen nach der Konsultation, die unabhängig von der tatsächlich durchgeführten Intervention war (24). In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche präoperativ ein ermutigendes, freundliches und gutes Aufklärungsgespräch hatten, postoperativ im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nur die halbe Morphindosis und einen um 2,7 Tage kürzeren Spitalaufenthalt benötigten (25).

Die folgenden Strategien (in Anlehnung an [25–27] und [33]) (*Kasten 3*) können eingesetzt werden, um mit dem Patienten Prioritäten und Ziele festzulegen, seine Sichtweise sowie sein Krankheits- und Behandlungsverständnis zu berücksichtigen und gemeinsam einen plausiblen Behandlungsplan zu erstellen.

Konditionierungsprozesse

Die Bedeutung der individuellen Lernerfahrung und Vorgeschichte kann mit der klassischen Konditionierung gut erklärt werden und basiert auf dem Prinzip des unbewussten Lernens durch Assoziation. Konditionierungen und Erwartungen sind häufig miteinander verbunden. So löst zum Beispiel eine therapeutische Verumbehandlung, der unkonditionierte Reiz, eine Schmerzreduktion, die unkonditionierte Reaktion, aus. Der Gesamtkontext der Verumbehandlung («therapeutischer Kontext») stellt dabei den konditionierten Reiz dar. Beispiele für typische konditionierte Reize im klinischen Alltag sind zum Beispiel der weiße Arztkittel, die Farbe oder der Hersteller des Medikamentes oder auch die Anwesenheit des Arztes. Wenn beide Reize häufiger gemeinsam auftreten, kommt es zu einer Kopplung, sodass der konditionierte Reiz (z.B. die pharmakologisch wirkungslose Substanz) die Reaktion allein auslöst (z.B. Symptomreduktion im Sinne einer Plazeboreaktion). Eine Vielzahl von Studien mit pharmakologischen Konditionierungsprozessen (29) zeigen, dass durch eigenes Erfahrungslernen die Effekte einer Verumbehandlung auf eine Plazebobehandlung übertragen werden können. Dadurch kann die Verlängerung der Effekte – sogenannte Dosiverlängerer (Dose extender) – eines Schmerzmittels ermöglicht werden.

Fazit für die medizinische Praxis

Plazebo- und Nozebophänomene sind objektivierbare, aktive psychoneurobiologische Reaktionen des Organismus, welche selbst Einfluss auf den Heilungsprozess nehmen und damit ein grosses gesundheitsförderndes Potenzial zur Behandlungsoptimierung haben. Plazebo- und Nozeboreaktionen sind Lernphänomene, entstehen durch den gesamten psychosozialen Behandlungskontext und werden psychologisch durch Erwartungshaltungen, die Arzt-Patient-Kommunikation sowie Konditionierung vermittelt.

Angesichts der Wirkung des Behandlungskontextes bei nahezu jeglicher Schmerztherapie zeigen diese Erkenntnisse, wie bedeutsam die Resultate der Plazebo- und Nozeboforschung für eine integrative ärztliche Tätigkeit in Theorie und Praxis sein können (33). Eine qualitativ gute Arzt-Patient-Beziehung sowie effektive Kommunikation sind dabei zentrale Aspekte und haben einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf, den allgemeinen Genesungsprozess, die Patientenzufriedenheit und damit die Qualität in der Medizin.

Bestehende effektive medikamentöse Behandlungen sollen demnach nicht durch Plazebos ersetzt, sondern die der Plazeboreaktion zugrunde liegenden psychologischen Mechanismen wie Erwartungen, Lernen und Arzt-Patient-Kommunikation sollen gezielt als wichtiges ärztliches Werkzeug in der medizinischen Praxis etabliert werden, mit dem Ziel, Patienten dabei zu unterstützen, positive, aber realistische Erwartungen an die Behandlung aufzubauen (33). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die gezielte Nutzung von Plazeboreaktionen und Vermeidung von Nozeboreaktionen die Wirksamkeit von Arzneimitteln systematisch verstärkt, Therapieplanungen individualisiert, die therapeutische Breite, Compliance und Adhärenz verbessert, der Medikamentenkonsum und Nebenwirkungen reduziert, Kosten gespart und schliesslich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von effektiven medizinischen Behandlungen zum Wohle des Patienten optimiert werden können (30, 31). Mit diesem Ansatz, der in praktischen Plazebo-

Nozebo-Workshops gelehrt wird, kann daher mit verhältnismässig geringem zeitlichem Mehraufwand durch ärztliche Zuwendung grosser Nutzen und Zusatzwirkung erzielt werden.

Korrespondenzadresse:

*Dr. sc. ETH Peter Krummenacher
brainability – Developing Human &
Organizational Potentials*

Geschäftsführer

Sonneggstrasse 86

8006 Zürich, Schweiz

E-Mail: peter.krummenacher@brainability.ch

Internet: www.brainability.ch

Erstpublikation in:
Krummenacher P: Placeboanalgesie und Nocebohyperalgesie – Mechanismen und klinische Nutzung (Placebo analgesia and nocebo hyperalgesia – Mechanisms and clinical use). *Therapeutische Umschau* 2017, 74(5): 232–240.

Mit freundlicher Genehmigung durch den Hogrefe Verlag.

Merkpunkte:

- **Plazeboreaktionen bezeichnen positive, Nozeboreaktionen negative physiologische oder psychologische Veränderungen nach der Einnahme von pharmakologisch unwirksamen Substanzen oder nach Scheinbehandlungen.**
- **Plazebo- und Nozeboreaktionen sind Lernphänomene. Sie entstehen durch den gesamten psychosozialen Behandlungskontext und werden psychologisch durch Erwartungshaltungen, die Arzt-Patient-Kommunikation sowie Konditionierung vermittelt.**
- **Bestehende effektive medikamentöse Behandlungen sollen demnach nicht durch Plazebos ersetzt, sondern die der Plazeboreaktion zugrunde liegenden psychologischen Mechanismen wie Erwartungen, Lernen und Arzt-Patient-Kommunikation sollen gezielt als wichtiges ärztliches Werkzeug in der medizinischen Praxis etabliert werden. Hierdurch lässt sich der Gesamttherapieeffekt erhöhen, indem Patienten dabei unterstützt werden, positive, aber realistische Erwartungen an die Behandlung aufzubauen.**

Literatur:

1. Lown B: Die verlorene Kunst des Heilens. Stuttgart: Schattauer 2004.
2. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al.: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81–88.
3. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA et al.: Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj* 2008; 336: 999–1003.
4. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbachler G: Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010; 148: 368–3674.
5. Wager TD, Atlas LY: The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 403–418.
6. Corsi N, Colloca L: Placebo and Nocebo Effects: The Advantage of Measuring Expectations and Psychological Factors. *Front Psychol* 2017; 8: 308.
7. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U: Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacological reviews* 2015; 67: 697–730.
8. Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L: Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms. *PAIN Reports* 2017; 2: e585.
9. Benedetti F, Arduino C, Costa S et al.: Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 121: 133–144.
10. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C: Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009; 326: 404.
11. Benedetti F: The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 64: 535–543.
12. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK: Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 220–231.
13. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C: Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature medicine* 2011; 17: 1228–1230.
14. Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U: Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *Jama* 2013; 310: 1733–1735.
15. Colloca L, Pine DS, Ernst M, Miller FG, Grillon C: Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 794–802.
16. Hansen E, Bejenke C: Negative und positive Suggestionen in der Anästhesie. *Der Anaesthetist* 2010; 59: 199–209.
17. Geuter S, Buchel C: Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci* 2013; 33: 13784–13790.
18. Klinger R, Flor H: Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients' benefits from pain treatment. *Handbook of experimental pharmacology* 2014; 225: 217–235.
19. Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H: Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 2014; 155: 1055–1058.
20. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F: Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 679–684.
21. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ: Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1985; 1: 43.
22. Birkhäuser J, Gaab J, Kossowsky J et al.: Trust in the health care professional and health outcome: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0170988.
23. Thomas KB: General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 1200–12002.
24. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK: Reduction of Postoperative Pain by Encouragement and Instruction of Patients. A Study of Doctor-Patient Rapport. *N Engl J Med* 1964; 270: 825–827.
25. Mauksch LB, Dugdale DC, Dodson S, Epstein R: Relationship, communication, and efficiency in the medical encounter: creating a clinical model from a literature review. *Archives of internal medicine* 2008; 168: 1387–1395.
26. Chapat de Saintonge DM, Herxheimer A: Harnessing placebo effects in health care. *Lancet* 1994; 344: 995–998.
27. Krummenacher P, Gaab J: Klinische Nutzung der Placeboreaktion. *PSYCH up2date* 2013; 7: 199–201.
28. Colloca L, Enck P, DeGrazia D: Relieving pain using dose-extending placebos: a scoping review. *Pain* 2016; 157: 1590–1598.
29. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W: The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 191–204.
30. Carlino E, Pollo A, Benedetti F: The placebo in practice: how to use it in clinical routine. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 220–225.
31. Eippert F, Bingel U, Schoell ED et al.: Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009; 63: 533–543.
32. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK: Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 220–31.
33. Krummenacher P: Placeboanalgesie und Nocebohyperalgesie – Mechanismen und klinische Nutzung. *Therapeutische Umschau*. 2017; 4(5): 232–40.