

# Placeboeffekt und Bedeutung

## Eine funktionalpsychologische Betrachtung

Rainer Schneider

**Zusammenfassung.** Der Placeboeffekt (PE) beinhaltet bedeutsame Heilmechanismen, wenn Placebos nicht alleine als Kontrollsubstanz verwendet werden. Diese sind mit Effekten tatsächlicher Interventionen vergleichbar. Viele Fragen zu den Mechanismen sind allerdings ungelöst. Dies liegt zu einem Teil in der Reduzierung psychologischer Mechanismen auf bewusste Denkinhalte. Es wird ein funktional orientierter Ansatz vorgestellt, die Persönlichkeits-System-Interaktionen-Theorie (PSI-Theorie), die psychische Funktionen und deren Dynamik beschreibt. Ihm zufolge ist der PE an ein spezifisches System gebunden, das *Extensionsgedächtnis* (EG) genannt wird. Es besteht aus weitgehend impliziten Netzwerken, integriert (Selbst-)Aspekte und ist eng an somatosensorische Systeme gekoppelt. Eine Reihe von (neuro-)psychologischen Befunden steht mit dieser Auffassung in Einklang. Die vorgestellten Forschungsideen erlauben ein besseres Verständnis für psychologische Mechanismen, die im therapeutischen Kontext eine Rolle spielen, aber auch für die pharmakologische Testpraxis Konsequenzen haben.

Schlüsselwörter: Erwartung, Funktionsanalyse, Placeboeffekt, PSI-Theorie, Selbstregulation

Placebo effect and meaning. A functional-psychological account

**Abstract.** The placebo effect (PE) encompasses relevant healing mechanisms if placebos are not solely used as control substances. The effects seen are comparable to actual interventions. However, many questions regarding the mechanisms remain unanswered. This traces back to reducing psychological mechanisms to conscious thought contents. A functionally oriented approach is introduced, Personality Systems Interaction (PSI) Theory, which describes mental functions and their dynamic interplay. According to this theory, the PE is associated with one specific system called *Extension Memory* (EM). It consists of vastly implicit networks, integrates (self-)aspects and is tightly coupled with somatosensory systems. A number of (neuro)psychological findings are reconcilable with this notion. The proposed research ideas allow for a better understanding of psychological mechanisms which play a role in the therapeutic context, but which also bear consequences for pharmacologic proving practice.

Key words: Expectation, functional analysis, placebo effect, PSI Theory, self-regulation

Die Verwendung von Placebos hatte in der medizinischen Therapie eine lange historische Tradition, ehe sie durch die Ära des sog. randomisierten, kontrollierten Trials nach Ende des zweiten Weltkrieges unterbunden wurde (Evans, 2003; Kaptchuk, 2001). Dies geschah u. a. aus der Motivation heraus, den subjektiven klinischen Eindruck zu Gunsten der wissenschaftlichen Beweisführung zu verwerfen. Heute verpflichtet sich die gute wissenschaftliche Praxis diesem Ziel und setzt Placebos einzig zur Wirksamkeitsprüfung aktiver Behandlungen bzw. pharmakologischer Arzneien ein (Brody & Brody, 2002; Khan, Khan & Brown, 2002; Lewis, Jonsson, Kreutz, Sampaio & van Zwieten-Boot, 2002). Dass dieses Vorgehen aus therapeutischer Sicht nicht unproblematisch ist, zeigen Befunde, die nach Gabe eines Placebos klinisch bedeutsame Effekte beobachteten. Die Relevanz des so genannten Placeboeffekts (PE) ist bis heute immer wieder Gegenstand kontroverser Debatten (Beecher, 1954; Brody & Brody, 2002; Hirt, Lynn, Payne, Krackow & McCrea, 1999; Hróbjartsson & Gøtzsche, 2001).

Allerdings ist vieles im Zusammenhang mit der „Wirksamkeitsproblematik“ hausgemacht. Weder macht es Sinn, Placebos einen inhärenten Effekt zuzuschreiben, noch ist es wegen der bestehenden Beweislast gerechtfertigt, psychologische Faktoren in Abrede zu stellen, durch die sich der PE konstituiert.

Von klinisch-therapeutischer Seite her wird der gängigen, auf den pharmakologischen Wirknachweis verengten Forschungspraxis immer wieder Reduktionismus vorgeworfen. Dieser Auffassung zufolge können Wirksamkeitsnachweise nur angemessen beurteilt werden, wenn möglichst viele in der therapeutischen Praxis relevanten Faktoren, wie etwa das klinische Setting oder die Therapeut-Patient-Beziehung, bekannt sind (vgl. z. B. Kaptchuk, 2002; Papakostas & Dras, 2001; Streiner, 2002). Auch für den PE werden solche kontextabhängige Faktoren diskutiert, von denen der Bedeutung des Placebo eine vorrangige Stellung zukommt (Moerman & Jonas, 2002; Walach, 2003). Die Ergebnisse einer Metaanalyse zu spezifischen Wirkfaktoren therapeutischer Interventionen unterstreichen diesen Zusammenhang (Baskin, Tierney, Minami & Wampold, 2003). Placebobehandlungen

Finanzielle Unterstützung der Arbeit: Diese Arbeit wurde vom Samueli Institute, Alexandria, VA, USA unterstützt.

DOI: 10.1026/0033-3042.56.3.201

(ohne spezifische therapeutische Komponenten) erbrachten gängigen therapeutischen Verfahren vergleichbare Effekte, wenn sie strukturell (z. B. Anzahl und Dauer der Sitzungen, Format etc.) gleichwertig waren. Tatsächlich lässt sich auf Grund der bestehenden empirischen Befundlage kaum noch überzeugend argumentieren, PE seien therapeutisch irrelevant. Minimale Placeboeffekte (Hróbjartsson et al., 2001; Kienle & Kiene, 1997; Verne, Robinson, Vase & Price, 2003) wachsen beträchtlich an, wenn sie im Sinne ihrer psychologischen Bedeutung untersucht werden (Hull & Bond, 1986; Kirsch & Sapirstein, 1999; Marlatt & Rohsenow, 1980; Turner, Deyo, Loeser, von Korff & Fordyce, 1994; Vase, Riley & Price, 2002; Vase, Robinson, Vernoc & Price, 2003). Vor diesem Hintergrund ist schwer zu verstehen, warum die vielen Befunde zur klinischen Bedeutsamkeit des PE (z. B. de Craen, Tijssen, de Gans & Kleijnen, 2000; Turner et al., 1994; Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002) bislang so gut wie keinen Eingang in die pharmakologische Beweisorientierungspraxis gefunden haben.

Einem klassischen Argument zufolge liegt dies in der Variabilität des PE, die auf die Unkenntnis der ihm zu Grunde liegenden Mechanismen zurückgeht. Diese Unkenntnis hat dem PE das Etikett der Unspezifität eingetragen. So ist bspw. ungelöst, ob der PE lediglich die Symptome oder die zu Grunde liegende Pathologie einer Krankheit verbessert (Hyland, 2003). Kritisch kann aber eingewendet werden, dass das Merkmal der Spezifität weder sachdienlich noch entscheidend ist. Die Wirkungen des PE können sogar überaus spezifisch sein, z. B. wenn ein und dasselbe Placebo je nach Kontext unterschiedliche Symptome hervorruft (Brody & Brody, 2002) oder substanziiell mit Verumraten korreliert (Kirsch & Sapirstein, 1999; Moerman & Jonas, 2000). Interessanterweise gilt die Kontextabhängigkeit des PE sogar für Effekte sog. aktiver Treatments. Versteckt verabreichte Medikamente entfalten dann keinen oder einen deutlich geringeren therapeutischen Effekt (Benedetti, Amanzio, Baldi, Casadio & Maggi, 1999; Pollo, Vighetti, Rainero & Benedetti, 2003).

Vieles, was über die psychologischen Mechanismen des PE bekannt ist, ist vor dem Hintergrund neuropsychologischer Befunde besser verstehbar. Placeboschmerzanalgie etwa hängt von der Rezeptoraktivität endogener Opiatareale ab (Petrovic, Kalso, Petersson & Ingvar, 2002), weil der PE durch Antagonisten zum Verschwinden gebracht wird (Benedetti et al., 1999; Benedetti et al., 1999; Price & Barrell, 1999). Von besonderem Interesse ist aber, dass z. B. Placeboanalgie nicht gänzlich auf subkortikale Hirnregionen beschränkt ist. Sie umfasst sowohl direkte Prozesse in schmerzsensitiven Hirnarealen wie auch indirekte, zeitlich verzögerte und das Schmerzerleben determinierende (Wager et al., 2004). Hier wurde wiederholt die modulierende Beteiligung des präfrontalen Kortex (PFK) beobachtet (Leuchter, Cook, Witte, Morgan & Abrams, 2002; Lieberman et al., 2004; Mayberg et al., 2002; Wager et al., 2004). Dies ist aus psychologischer Sicht insofern interessant, als der PFK, inter alia, Bewertungen vornimmt (z. B. Selbst-Wissen) und Top-down-Mechanismen bereitstellt (Craig et al., 1999; Fuster, 1995; Kapur et al., 1995),

welche sowohl Erleben von Schmerz als auch dessen Intensität verändern (Lautenbacher & Fillingim, 2004). Dies impliziert die immer wieder gefundene Abhängigkeit des PE von der bewussten Kenntnis und der Bedeutung eines zu erwartenden Effekts (Amanzio, Pollo, Maggi & Benedetti, 2001; Kirsch, 1999). Insbesondere Erwartungen kommt hier eine herausragende Rolle zu, weil sie Umfang und Intensität des PE determinieren. Sie können beispielsweise klassisch konditioniert sein (Ader, 1993; Fillmore, Mulvihill & Vogel-Sprott, 1994; Kirsch & Weixel, 1988; Wickrameskera, 1980) oder völlig unabhängig von Lernerfahrungen auftreten (Hull & Bond, 1986; Schneider et al., 2004).

## Die Psychologie der Erwartungen

Traditionsgemäß basieren Erwartungsansätze in der Psychologie auf introspektiven Methoden, d. h. auf bewusst erfahrbaren Gedankeninhalten. Neuere Erkenntnisse der Kognitionspsychologie zeigen, dass die in diesem Sinne phänomenologischen Ansätze mindestens zwei Nachteile mit sich bringen. Einerseits neigen sie dazu, bewusste Gedankenprozesse (z. B. Erwartungen) als primäre Quelle der Verhaltensverursachung zu überschätzen. Andererseits sehen sie symbolische Repräsentationen als primäre Quelle von Gedankenprozessen an. Dass phänomenologische Ansätze nur beschränkte Gültigkeit für die Erklärung von Erleben und Verhalten haben, ist mittlerweile durch Befunde zur impliziten und parallel-holistischen Hirnprozessen belegt (Beeman & Bowden, 2000; McClelland & Rumelhart, 1995; Rumelhart & McClelland, 1986; Smith & Shapiro, 1989). In ähnlicher Weise lässt sich zeigen, dass implizite („unbewusste“) Prozesse Emotionen, Motivation, Selbstregulation und Selbstwissen vermitteln (Barkley, 1997; Craik et al., 1999; Nadel & Moscovitch, 1997; Rotenberg & Weinberg, 1999). Daraus folgt, dass introspektive Methoden alleine keine hinreichende Erklärung anbieten, insbesondere wenn zu Grunde liegende Mechanismen aufgedeckt werden sollen.

Für die Placeboforschung hat dies wichtige Konsequenzen, denn der PE wurde bislang ausschließlich über bewusst erfahrbare Einstellungen und Erwartungen (Selbstauskunft) gemessen, nicht jedoch über implizite Kognitionen und Mechanismen, denen für sein Zustandekommen, seine Größe und Natur, mehr Bedeutung beigemessen werden kann. Die Kenntnis solcher Mechanismen könnte dazu beitragen, inkonsistente Befunde besser zu verstehen, z. B. warum der PE von differenziellen (Persönlichkeits-)Effekten überlagert sein kann (Leuchter et al., 2002), warum verbale Instruktionen alleine den PE auslösen (Flaten, 1998; Sternbach, 1964), manchmal jedoch nicht (Walach, Schmidt, Dirhold & Nosch, 2002), warum der PE ohne direkte Lernerfahrung ausgelöst werden kann (Kirsch, 2002) oder warum Erwartungen zu nachteiligen Effekten von gegenregulatorischen Mechanismen begleitet sind (Fillmore & Blackburn, 2002; Sternbach, 1964).

## Die Dynamik psychischer Funktionen: Die Persönlichkeits-System- Interaktionen-Theorie

Einen umfassenden funktionalen Ansatz innerhalb der psychologischen Theorienlandschaft bietet die Persönlichkeits-System-Interaktionen-Theorie (PSI-Theorie) von Kuhl (2001). Im Gegensatz zu bestehenden, psychologische Funktionen meist auf ein zu Grunde liegendes System reduzierenden Ansätzen umfasst die PSI-Theorie verschiedene psychologische Ebenen unterschiedlichen Komplexitätsgrades (etwa elementare Kognitions-/Verhaltensoperationen, Temperament, Affekte und Anreizmotivation, Basismotive und selbstregulative Funktionen) und formuliert Annahmen, unter welchen Bedingungen diese Systeme interagieren. Verhalten und Erleben sind jeweils durch ein niedrig inferentes (elementares) und ein hoch inferentes System konzeptualisiert. Die zwei für die Bildung von Erwartungen relevanten erlebnisseitigen Systeme werden *Extensionsgedächtnis* (EG) und *Objekterkennungssystem* (OES) genannt.<sup>1</sup> Die Dynamik ihrer Interaktion ist durch negativen Affekt generierende subkognitive Systeme moduliert. Systemspezifische Erwartungen sind aber prinzipiell auch ohne affektive Beteiligung zu erwarten, weil die funktionalen Eigenschaften jedes der antagonistischen Systeme EG und OES alleine genügen, um systemspezifische Erwartungen zu bilden.

Das EG integriert zahllose Einzelobjekte und autobiografische Episoden zu ausgedehnten, ganzheitlichen Erfahrungen, assoziierten Emotionen und (körperlichen) Empfindungen. Zu den Funktionen des EG zählen Aufmerksamkeitsprozesse, die das innere und äußere Milieu überwachen (Vigilanz) und solche Wahrnehmungsinhalte verstärken, die zum jeweils aktuell relevanten Netzwerk von Bedürfnissen, Präferenzen, Gefühlen, Zielen, Erwartungen und anderen Selbststrukturen passen. Die Arbeitsweise des EG zeichnet sich durch schnelle und simultane Verarbeitung einer Vielzahl von auch impliziten und subsymbolischen Selbstaspekten aus. Solche Prozesse werden insbesondere durch rechtspräfrontale Hirnstrukturen vermittelt. Dadurch sind die Prozesse des EG nicht vollständig explizierbar. Eine der typischen Funktionen des EG ist die Herunterregulierung negativen Affekts, der durch aversive, Angst verursachende oder unvorhersagbare Erfahrungen ausgelöst wird. Dies wird durch seine enge Kopplung vegetativer und somatosensorischer Prozesse ermöglicht.

Im Gegensatz dazu dient das OES der Erkennung von Wahrnehmungsinhalten (Objekten), die von ihrem Hintergrund auf Grund bestimmter spezifischer (diskrepanzvermittelnder) Eigenschaften abstrahiert werden können (z. B.

konkrete Dinge, Einzelaspekte, Empfindungen). Das OES verstärkt jene Objekte, die von Erwartungen und Selbstaspekten abweichen, die im EG aktiviert sind. Es separiert einzelne Sinnesmodalitäten und abstrahiert sie von deren Kontext. Im Unterschied zum EG erlaubt das OES die explizite und bewusste Wahrnehmung von Sinnesinhalten, die eine relativ rigide analytische Kategorisierung umfasst (ja/nein, schwarz/weiß etc.). Die folgende Tabelle fasst die funktionalen Eigenschaften der beiden Erfahrungssysteme zusammen.

Tabelle 1. Funktionseigenschaften der Systeme der PSI-Theorie

Extensionsgedächtnis <i>Fühlen</i>	Objekterkennungssystem <i>Empfinden</i>
hoch inferent	niedrig inferent
rechtshemisphärisch	linkshemisphärisch
holistisch	dekontextualisiert
subsymbolisch	modalitätsspezifisch
parallel distribuiert	sequenziell
integrierend	abstrahierend
impressionistisch	analytisch
robust	anfällig
zukunftsorientiert	vergangenheitsorientiert

Anhand der PSI-Theorie lassen sich globale Aufmerksamkeitsprozesse hinsichtlich der Funktion und des zu verstärkenden Inhalts dekomponieren. Während das EG kongruenzsensitive Information verstärkt, trifft dies für das OES auf inkongruenzspezifische zu. Wegen seiner parallel-distribuierten Struktur verstärkt das EG seltene, fragmentarische und/oder ambivalente Information, die als ausgedehntes Netzwerk akzeptabler Möglichkeiten (und nicht wie im Fall des OES als eindeutige Objekte) repräsentiert sind. Die Funktionen von EG und OES sind antagonistisch, d. h. EG-basierte Aufmerksamkeitsprozesse verstärken alles, was auch nur entfernt dem Kriterium ähnelt und in diesem Sinn kohärent ist. Demgegenüber verstärkt das OES nur Informationen, die einem eindeutigen Kriterium genügen (z. B. die exakte Bedeutung eines Wortes oder eines Zielzustandes).

## Koalitionen und affektive Modulation

Die Systeme der PSI-Theorie stehen in antagonistischer Beziehung zueinander. Für das Verständnis des PE stehen hierbei besonders das EG und das OES im Vordergrund, deren Beziehung in der 2. *Modulationsannahme* beschrieben wird:

Die Herunterregulierung negativen Affekts [A(-)] ermöglicht den Zugang zu (impliziten) Selbstrepräsentationen und anderen Wissensnetzwerken des EG durch die Hemmung von Input (unerwarteter oder ungewollter Information) des OES. Andererseits hemmt negativer Affekt [A-] den Selbstzugang und andere Inhalte des EG, ver-

<sup>1</sup> Aus Gründen der Einfachheit werden die beiden verhaltensseitigen Systeme hier nicht detailliert besprochen, weil sie nicht direkt mit Erwartungen assoziiert sind. Analog der beiden erlebnisseitigen Systemen EG und OES sind sie ebenfalls antagonistisch angeordnet und hoch inferent (Intentionsgedächtnis) sowie elementar (Intuitive Verhaltenssteuerung).

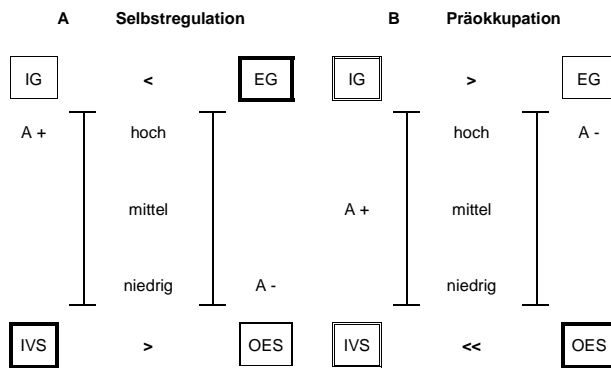


Abbildung 1. Zwei Funktionsmodi und deren relative Aktivierung von PSI-Systemen (A = förderlicher Modus, B = hemmender Modus); IG: Intentionsgedächtnis; EG: Extensionsgedächtnis; IVS: Intuitives Verhaltenssystem; OES: Objekterkennungssystem; A+: positiver Affekt; A-: negativer Affekt; > stärker aktiviert; < weniger aktiviert; >> chronisch stärker aktiviert; modusspezifische, dominante Persönlichkeitssysteme fett gedruckt, gleich aktivierte doppelt gerahmt, gering aktivierte einfach gerahmt.

stärkt aber Sinneseindrücke des OES (z. B. unerwartete Wahrnehmungsinhalte, ungeliebte Gedanken, aufgabenirrelevante Emotionen etc.).

Jeder Wechsel der Aktivierungsstärke eines Systems verändert damit die Weise, wie die Erwartungen über einen PE körperliche und mentale Prozesse moduliert. Hier spielen besonders inhibitorische und unterstützende Prozesse eine Rolle, wie sie in Abbildung 1 dargestellt sind. Eine förderliche Systemkoalition stellt der Modus der Selbstregulation (A) dar, in welchem weitgehend implizite und anstrengungsarme Prozesse eine Vielzahl von Informationen anderer Subsysteme integriert. Typische damit assoziierte Prozesse sind etwa die Regulation von Emotionen, Aufmerksamkeit, Aktivierung oder Motivation. In diesem Modus ist negativer Affekt durch die Aktivierung des EG herunterreguliert (gleichzeitig ist der Einfluss der Intentionsgedächtnis, dessen Funktionen z. B. der Planung von Handlungsschritten oder der Impulskontrolle dient, durch hohen positiven Affekt ebenfalls geschwächt). Der inhibitorische Modus, Präokkupation (B) genannt, beschreibt hingegen eine Konfiguration, in welcher Prozesse des OES dominieren und wo negativer Affekt hoch ist. In dieser Bedingung ist der Zugang zum EG (chronisch) erschwert, weil das EG den negativen Affekt nicht herunterregulieren kann. Aus diesem Grund ist das Bewusstsein auf isolierte Einzelaspekte reduziert, die z. B. Grübeln oder Entfremdungsphänomene verursachen.

Neben diesen Modi lassen sich anhand der PSI-Theorie auch Persönlichkeit konstituierende Konfigurationen ableiten, die mit dem Konstrukt der Handlungsorientierung beschrieben sind. Handlungsorientierte greifen gerade in belastenden oder bedrohenden Situationen auf den selbstregulativen Modus zu (A in Abbildung 1), während Lageorientierte dies überwiegend unter entspannten

Bedingungen tun. Umgekehrt haben Handlungsorientierte in entspannten Bedingungen weniger guten Zugriff auf selbstregulative Ressourcen, während dies für Lageorientierte unter belastenden Bedingungen gilt. Auf Grund dieser disordinalen Beziehung sind Funktionsunterschiede vornehmlich als Persönlichkeits-Situation-Interaktionen zu erwarten.

## Erwartung, Bedeutung und Placeboeffekt

Vor dem Hintergrund der PSI-Theorie sollten die oben beschriebenen funktionalen Unterschiede konstitutiv für Placebo modulierte Erwartungen und mit ihnen assoziierte Reaktionen sein. Daraus folgt, dass der Ort der Erwartungsgenerierung über die zu erwartenden Konsequenzen entscheidet. Der Prämisse folgend, nach der der PE von der Bedeutung in einem bestimmten Kontext abhängt (Moerman & Jonas, 2002), sollten nur solche Erwartungen einen bedeutsamen PE auslösen, die im EG repräsentiert sind, d. h. in einem semantischen Netzwerk auch entfernter Assoziationen und kohärenter Komplexe (sub)symbolischen Wissens.<sup>2</sup> Diese Erwartungen sind nicht vollständig explizierbar, können aber *geföhlt* werden. Von Bedeutung ist jedoch, dass nur EG-basierte Erwartungen einen Selbstbezug haben, in dem Sinn, dass damit verbundenen Reaktionen eine persönliche Bedeutung zukommt. Diese Annahme deckt sich mit der Beobachtung, dass der therapeutische Erfolg entscheidender von der *Compliance* abhängig ist als von der Natur des verabreichten Treatments (Coronary Drug Project Research Group, 1980). Die Compliance muss gemäß der PSI-Theorie umso größer sein, je mehr Selbstaspekte im EG aktiviert sind und folglich je mehr (subjektive) Bedeutung generiert wird. Die enge Vernetzung des EG mit weitestgehend impliziten und damit automatischen, selbstregulatorischen Mechanismen, die mit einer Vielzahl kognitiver und somatosensorischer Prozesse verknüpft ist (vgl. etwa Biebrich & Kuhl, 2002; Fröhlich & Kuhl, 2003; Fuhrmann & Kuhl, 1998; Kazén, Baumann & Kuhl, 2003; Kuhl & Fuhrmann, 1998), kann als weiteres Argument für die EG Abhängigkeit des PE betrachtet werden.

## Indirekte Befunde zur funktionalen Bedeutung des Extensionsgedächtnisses für den Placeboeffekt

Obwohl die Triftigkeit dieser Annahmen mangels empirischer Befundlage bislang nicht direkt untermauert werden kann, unterstreicht eine Reihe von analogen Befunden deren Plausibilität.

<sup>2</sup> Subsymbolische Repräsentationen beinhalten keine lokalisierbaren Wissenseinheiten, die einer Repräsentation entsprechen. Vielmehr kommen sie durch Verknüpfungsgewichte von Knoten in einem Netzwerk zustande, die auf ein Muster konvergieren (Rumelhart & McClelland, 1986).

1. So zeigten sich z. B. in der Depressionsstudie von Leuchter et al. (2002) für Placebo- und Verum-Gruppe zwar keine Unterschiede in der signifikanten Remission der Depression, wohl aber in der Beteiligung aktivierter Hirnareale. Mit Placebo behandelte Patienten wiesen erhöhte Stoffwechselraten in jenen Arealen auf, wo die PSI-Theorie die funktionalen Eigenschaften des EG verortet (d. h. rechtshemisphärisch, präfrontal, siehe Tabelle 1). Mit Antidepressiva behandelte Patienten fand sich dort eine Abnahme. Dies ließe den Schluss zu, dass eine aktive Behandlung der Depression selbstregulative Funktionen (z. B. Selbstheilung) sogar hemmen kann, während die Gabe von Placebo diese aktivierten.

2. Mayberg et al. (2002) fanden ebenfalls eine vergleichbare Remission von Depressionssymptomen in der Placebo- und der Verum-Gruppe. Eine Zunahme des Stoffwechsels in subkortikalen Hirnarealen (Hirnstamm, Hippokampus) konnte aber nur für die Verum-Gruppe beobachtet werden, während die Beteiligung des präfrontalen Kortex (PFK) und des limbischen Systems gleich war.

3. In der Studie von Wager et al. (2004) war der schmerzlindernde, ebenfalls über den PFK vermittelte Effekt nur bei Teilnehmern zu finden, für die die Abnahme des Schmerzes relevant, d. h. bedeutsam, war (wenn starke aversive Schmerzstimuli verabreicht wurden).

4. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Lieberman et al. (2004) mit *Irritable Bowel Syndrom* Patienten zeigte sich eine sehr direkte Bestätigung der hier vorgestellten funktionalen Annahmen zur Modulierung des PE. So war die Symptomverbesserung unter Placebogabe ausschließlich über den rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex (RVLPFK) vermittelt, der inhibierend auf die Strukturen einwirkte, die für den Grad des Schmerzempfindens verantwortlich ist (d. h. dorsales vorderes Cingulum). Interessanterweise erklären die Autoren diesen Effekt mit einem Mechanismus, der der 2. Modulationsannahme der PSI-Theorie ganz ähnlich ist.

5. Turner, Jensen, Warm und Cardenas (2002) fanden bei der Behandlung chronischer Rückenmarksverletzter eine Korrelation von *bewusster* Erwartung und Therapieerfolg nur in der Verum-Gruppe, nicht aber in der aktiven Placebogruppe (Placebo mit ähnlichen Nebeneffekten wie das Verum), obwohl beide Gruppen vergleichbare Besserungsraten aufwiesen. Dies deutet an, dass erfahrbare kognitive Inhalte keine validen Prädiktoren für das Auftreten eines PE sind. Vielmehr scheinen solche kognitiven Systeme beteiligt, deren Funktionsweise nicht vollständig expliziert und erfahren werden können, wie dies für das EG postuliert wird.

## Experimentelle Forschungsvorschläge

Die psychologische Architektur der PSI-Theorie erlaubt verschiedene Operationalisierungen der Annahme eines EG-vermittelten PE. Insofern sie sich als haltbar erweisen, ermöglichen sie ein besseres Verständnis der dem PE zu

Grunde liegenden Mechanismen und der Randbedingungen, unter welchen sein Auftreten maximiert wird. Daraus lassen sich Möglichkeiten ableiten, den PE in der therapeutischen Praxis verlässlicher einzusetzen.

## Ausgedehnte versus verengte Bedeutung

Gemäß der funktionalen Verschiedenheit von EG und OES (siehe Tabelle 1) ist das Repräsentationsformat einer Erwartung für den PE entscheidend. Demgemäß sind nur solche Erwartungen mit einem PE assoziiert, die im EG generiert werden. OES-gebundenen Erwartungen sollte diese Fähigkeit fehlen, weil sie über kein ausgedehntes Netzwerk und keine Assoziation mit somatosensorischen Funktionen verfügt. EG-basierte Erwartungen haben demgegenüber einen relevanten Selbstbezug, der (implizite) Aufmerksamkeitsprozesse involviert (wenn z. B. seltene Effekte entdeckt werden sollen). Diese Annahme stimmt mit Untersuchungen überein, bei denen bspw. Instruktionen gegeben wurden, die ein Kontinuum möglicher Effekte umfasste (Dinnerstein & Halm, 1970; Luparello, Leist & Lourie, 1970; Lyerly, Krugman & Clyde, 1964) oder gar ungewöhnlicher und selbst gegenteiliger Effekte (Fillmore et al., 2002). Experimentell lassen sich die beiden PSI-Systeme EG und OES ebenfalls durch die Art der Instruktionen aktivieren. Sie können entweder eine Bandbreite möglicher (physiologischer und psychologischer) Reaktionen enthalten (z. B. „Nach Einnahme der Substanz werden Sie entweder wacher, erregter, fröhlicher oder energiegeladener sein“) oder auf einen Aspekt reduziert sein (z. B. „Nach Einnahme der Substanz werden Sie wacher sein“). Gemäß der PSI-Theorie ist erstgenannte Instruktion besser geeignet, das EG zu aktivieren und Erwartungen zu wecken, die mit entsprechenden Veränderungen nach Placebogabe einhergehen.

## Inhaltsunabhängige Aktivierung des Extensionsgedächtnisses

Im Gegensatz zur gängigen Praxis, Selbstauskünfte in der Placeboforschung einzusetzen, ermöglicht die EG-Beteiligung eine inhaltsunabhängige Überprüfung. Dies legt nahe, dass subsymbolische Repräsentationen beteiligt sind, die nicht vollständig explizierbar (verbalisierbar) und eher impliziter und holistischer Natur sind. Daraus folgt, dass die inhaltsunabhängige Aktivierung des EG ausreicht, einen PE hervorzurufen. Experimentell kann dies z. B. dadurch umgesetzt werden, dass die Placeboeinnahme zeitlich an Aufgaben gekoppelt wird, die einmal Vigilanz (EG) und einmal diskrepanzsensitive Aufmerksamkeit verlangt (OES). Eine andere Möglichkeit der Überprüfung der inhaltsunspezifischen Aktivierung des EG bietet das von Kuhl und Mitarbeitern im Rahmen des Selbstinfiltrierungsparadigma (Baumann & Kuhl, 2003 b; Kazén et al., 2003; Baumann, Kazén & Kuhl, 2004) erfolgreich eingesetzte Verfahren, welches Fehlerquellen von Selbstauskünften umgeht. Wegen der hemisphärischen Spezifität von EG und OES (siehe Tabelle 1) genügt es bspw. bereits,

kontralaterale Übungen zu ausführen zu lassen (etwa einen Gummiball drücken), um das jeweilige System zu bahnen (Schiff, Guirguis, Kenwood & Herman, 1998). Mit dieser Methode konnten Baumann et al. (eingereicht) zeigen, dass linkshändiges Drücken den Zugang zum EG und seinen autooetischen Netzwerken (Gefühle, Selbstaspekte) erleichterte und die Genauigkeit von Präferenzurteilen erhöhte, während rechtshändiges Drücken diese verschlechterte. Analog dazu sollte sich dieser Zusammenhang auch für das Auftreten des PE zeigen, d. h. der PE sollte bei Rechtshändern bei linkshändigem Drücken größer sein als bei rechtshändigem.

### Kohärenzabhängige Aktivierung des Placeboeffekts

Eine Aktivierung des EG kann experimentell auch dadurch erreicht werden, dass vor und nach Gabe eines Placebos Aufgaben zur Bearbeitung präsentiert werden, die die Wahrnehmung semantischer Kohärenzen in Stimulusmaterial beinhalten. Da die Fähigkeit, intuitiv Kohärenzen z. B. in Wortmaterial erkennen zu können (Beeman, Friedman, Perez, Diamond & Lindsay, 1994; Bowers, Regehr, Balthazard & Parker, 1990), auf die Aktivierung weitgespannter Bedeutungsnetze und ganzheitlicher Repräsentationen zurückzuführen ist, kann der PE direkt gemessen werden, wenn die Wirkung des Placebos als genau diese Reaktion angekündigt wird. Da diese Fähigkeit u. a. von der Stimmung abhängt (Baumann & Kuhl, 2002; Bolte, Goschke & Kuhl, 2003), kann die Ankündigung einer stimmungsaufhellenden Wirkung des Placebos weiter gesteigert werden.

### Affektiver Wechsel und Herunterregulierung negativen Affekts

Wegen der disordinalen Beziehung von Persönlichkeit (Handlungsorientierung) und affektauslösendem Kontext lässt sich die postulierte EG-Abhängigkeit des PE durch Induktion negativen Affekts operationalisieren. Da Handlungsorientierte in belastenden oder angstauslösenden Situationen, z. B. bei Leistungsdruck (Koole & Jostmann, in press), negativem Wortmaterial (Rosahl, Tennigkeit, Kuhl & Haschke, 1993; Baumann & Kuhl, 2003 a) oder bei der Umsetzung schwieriger Absichten (Fuhrmann et al., 1998) negativen Affekt adaptiv herunterregulieren können, ist dieser Zusammenhang auch für das Auftreten des PE zu erwarten. Die Herunterregulierung negativen Affekts basiert auf nicht intentionalen, schnellen, flexiblen und unbewussten Prozessen. Bei Lageorientierten wäre auf Grund der beeinträchtigten Fähigkeit in negativen Affekt geladenen Situationen diesen herunterzuregulieren, eine Akzentuierung OES-typischer Funktionen zu erwarten (z. B. Grübeln), die in diesem Sinne kontraproduktiv sind. Gemäß der 2. Modulationsannahme der PSI-Theorie (siehe oben) engt übermäßiges Fokussieren auf negativen Affekt generierende Quellen Aufmerksamkeitsprozesse auf diskrepante Aspekte ein. Dies sollte den Zu-

gang zu jenen ausgedehnten Netzwerken erschweren, die den PE hervorrufen.

### Placeboeffekt und selbstregulative Mechanismen

Wenn die Annahme stimmt, dass der Rückgriff auf das EG konstitutiv für das Auftreten des PE ist, dann müssen diese mit Selbstregulationsfunktionen (z. B. von Affekt, Aufmerksamkeit) korrelieren. Diese Annahme ergibt sich auch aus den Befunden zur Beteiligung des PFK beim PE, der sowohl die Erwartung als auch den Einfluss auf subkognitive Hirnregionen moduliert. Daher muss der PE aus Selbstregulationsfunktionen vorhersagbar sein. Demgegenüber gilt dieser Zusammenhang für z. B. rein pharmakologische Effekte in weit geringerem Umfang, da diese eine geringere Beteiligung von selbstrelevanten Erwartungen umfasst. Bei allen oben vorgestellten Methoden wären daher substantielle Korrelationen des PE mit selbstregulativen Funktionen zu erwarten, für die vor dem Hintergrund der PSI-Theorie valide Maße entwickelt wurden (Fuhrmann & Kuhl, 1998; Fröhlich & Kuhl, 2003). Da letztere bis zu 30 verschiedene Regulationsfunktionen unterscheiden, können dem PE zu Grunde liegenden Mechanismen sehr genau aufgedeckt werden.

### Ausblick

Die PSI-Theorie ermöglicht Operationalisierungen, die die funktionale Signifikanz psychologischer Systeme und Mechanismen überprüfbar macht. Ihr zufolge nimmt das Format Placebo bezogener Erwartungen eine Schlüsselrolle für das Auftreten des PE ein. Diese Behauptung erschließt sich indirekt aus bestehenden Befunden. Wenn dies zutrifft, dürften nur solche Erwartungen einen PE nach sich ziehen, die in einem weitgehend impliziten Netzwerk multipler (Selbst-)Aspekte generiert werden, welches wiederum inferentes Wissen und Selbstregulationsmechanismen enthält. Demgegenüber sind auf Einzelaspekte verengte, und in diesem Sinn weniger bedeutungsvolle, Erwartungen deutlich weniger geeignet, den PE hervorzurufen. Insofern diese Zusammenhänge Bestätigung finden, hat dies direkte Konsequenzen für sowohl pharmakologische Wirksamkeitsprüfungen als auch therapeutische Behandlungen. Die Kenntnis von dem PE zu Grunde liegenden (psychologischen) Mechanismen wirft die grundsätzliche Frage auf, ob in pharmakologischen Wirksamkeitsprüfungen eingesetzte Placebos als inaktive Kontrollsubstanzen vorbehaltlos abgewertet werden können. Andererseits kann die klinisch-therapeutische Praxis von der Wirkungsweise des PE profitieren und die oft beträchtlichen Nebenwirkungen z. B. pharmakologischer Medikation minimieren.

Die Beteiligung des Selbstanteils des EG bezieht solcher Strukturen ein, die sowohl die Bedeutung der Behandlung als auch die Compliance der Person erhöhen und zwar ohne dass dabei tatsächlich eine Wirksubstanz

verabreicht werden muss. Dadurch sind Randbedingungen formulierbar, mit deren Hilfe die Wirksamkeit des PE weiter erhöht wird. Dies kann allerdings nur auf indirektem Wege geschehen, da das Wissen um die Verabreichung eines Placebos die Erwartung an eine Behandlung deutlich reduziert. Hier lassen sich Parallelen zur therapeutischen Praxis ziehen. In vielen Fällen wird der Therapeut nur erfolgreich intervenieren können, wenn er seinen Klienten zunächst, sozusagen stellvertretend, external moduliert (fremd reguliert). Dies wird er in der Regel solange fortsetzen, bis der Klient in der Lage ist, selbstständig die eigenen Ressourcen (implizit) zu aktivieren. Der Einsatz des PE verspricht in der therapeutischen Praxis immer dann einen Vorteil, wenn eine gezielte Stimulation des EG beim Patienten zu kontraproduktiven Ergebnissen führte (z. B. wenn eine therapeutische Intervention bestehende Ressourcen übersteigt). Hier wäre die Anregung selbstrelevanter Erwartungen eher geeignet, das EG und dessen Selbstregulationsmechanismen anzuregen. Je ausgedehnter diese Bedeutung ist, d. h. als integriertes Netzwerk größtenteils impliziten, parallel distribuierten (Selbst-) Wissens, desto größere förderliche PE wären zu erwarten.

## Literatur

- Ader, R. (1993). Conditioned responses in pharmacotherapy research. *Psychological Medicine*, 23, 297–299.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G. & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: A role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 90, 205–215.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.
- Baskin, T. W., Tierney, S. C., Minami, T. & Wampold, B. E. (2003). Establishing specificity in psychotherapy: A meta-analysis of structural equivalence of placebo controls. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 973–979.
- Baumann, N., Kazén, M. & Kuhl, J. (2004). *Left-hemispheric activation and self-infiltration: Testing a neuropsychological model of internalization*. Manuscript submitted for publication.
- Baumann, N. & Kuhl, J. (2002). Intuition, affect, and personality: Unconscious coherence judgments and self-regulation of negative affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 83, 1213–1223.
- Baumann, N. & Kuhl, J. (2003a). Der Selbstregulations- und Konzentrationstest für Kinder (SRKT-K) und Erwachsene und der Selbstregulations-Strategientest für Kinder (SRST-K). In J. Stiensmeier-Pelster & F. Rheinberg (Hrsg.), *Diagnostik von Motivation und Selbstkonzept* (S. 183–200). Göttingen: Hogrefe.
- Baumann, N. & Kuhl, J. (2003b). Self-infiltration: Confusing assigned tasks as self-selected in memory. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 29, 487–497.
- Beecher, H. K. (1954). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 159, 1602–1606.
- Beeman, M., Friedman, R. B., Perez, E., Diamond, S. & Lindsay, M. B. (1994). Summation priming and coarse coding in the right hemisphere. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6, 26–45.
- Beeman, M. J. & Bowden, E. M. (2000). The right hemisphere maintains solution-related activation for yet-to-be solved problems. *Memory & Cognition*, 28, 1231–1241.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., Cavallo, A., Mancuso, M., Ruffini, E., Oliaro, A. & Maggi, G. (1999). The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. *Pain*, 75, 313–319.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C. & Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience*, 11, 625–631.
- Biebrich, R. & Kuhl, J. (2002). Neurotizismus und Kreativität: Strukturelle Unterschiede in der Beeinflussung kreativer Leistungen. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 23, 171–190.
- Bolte, A., Goschke, T. & Kuhl, J. (2003). Emotions and intuition: Effects of positive and negative mood on implicit judgments of semantic coherence. *Psychological Science*, 14, 416–421.
- Bowers, K. S., Regehr, G., Balthazard, C. & Parker, K. (1990). Intuition in the context of discovery. *Cognitive Psychology*, 22, 72–110.
- Brody, H. & Brody, D. (2002). *Der Placebo-Effekt. Die Selbstheilungskräfte unseres Körpers*. München: dtv.
- Coronary Drug Project Research Group (1980). Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *New England Journal of Medicine*, 303, 1038–1041.
- Craik, F. I. M., Moroz, T. M., Moscovitch, M., Stuss, D. T., Wincour, G., Tulving, E. & Kapur, S. (1999). In search of the self: A positron emission tomography study. *Psychological Science*, 10, 26–34.
- de Craen, A. J., Tijssen, J. G., de Gans, J. & Kleijnen, J. (2000). Placebo effect in the acute treatment of migraine: Subcutaneous placebos are better than oral placebos. *Journal of Neurology*, 247, 183–188.
- Dinnerstein, A. L. & Halm, J. (1970). Modification of placebo effects by means of drugs: Effects of aspirin and placebos on self-related moods. *Journal of Abnormal Psychology*, 75, 303–314.
- Evans, D. (2003). *Placebo. The belief effect*. London: HarperCollins Publishers.
- Fillmore, M., Mulvihill, L. E. & Vogel-Sprott, M. (1994). The expected drug and its expected effect interact to determine placebo responses to alcohol and caffeine. *Psychopharmacology*, 115, 388.
- Fillmore, M. T. & Blackburn, J. (2002). Compensating for alcohol-induced impairment: Alcohol expectancies and behavioral disinhibition. *Journal of Studies on Alcohol*, 63, 237–246.
- Flaten, M. A. (1998). Information about drug effects modify arousal. An investigation of the placebo response. *Nordic Journal of Psychiatry*, 52, 147–151.
- Fröhlich, S. M. & Kuhl, J. (2003). Das Selbststeuerungsinventar: Dekomponierung volitionaler Funktionen. In J. Stiensmeier-Pelster & F. Rheinberg (Hrsg.), *Diagnostik von Motivation und Selbstkonzept* (S. 222–257). Göttingen: Hogrefe.
- Fuhrmann, A. & Kuhl, J. (1998). Maintaining a healthy diet: Effects of personality and self-reward versus self-punishment on commitment to and enactment of self-chosen and assigned goals. *Psychology and Health*, 13, 651–686.
- Fuster, J. M. (1995). Memory and planning: Two contemporary perspectives of frontal lobe function. In H. H. Jasper, S. Riggio & P. S. Goldman-Rakic (Eds.), *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe* (pp. 9–18). New York: Raven Press.
- Hirt, E. R., Lynn, S. J., Payne, D. G., Krackow, E. & McCrea, S. M. (1999). Expectancies and memory: Inferring the past from what must have been. In I. Kirsch (Ed.), *How expectancies shape experiences* (pp. 93–124). Washington, DC: American Psychological Association.
- Hróbjartsson, A. & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 344, 1594–1602.

- Hull, J. G. & Bond, C. F. (1986). Social and behavioral consequences of alcohol consumption and expectancy: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 99, 347–360.
- Hyland, M. E. (2003). Using the placebo response in clinical practice. *Clinical Medicine*, 3, 347–350.
- Kaptchuk, T. J. (2001). The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf? *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 541–549.
- Kaptchuk, T. J. (2002). The placebo effect in alternative medicine: Can the performance healing ritual have clinical significance? *Annals of Internal Medicine*, 136, 817–825.
- Kapur, S., Craik, F. I. M., Jones, C., Brown, G. M., Houle, S. & Tulving, E. (1995). Functional role of the prefrontal cortex in retrieval of memories: A PET study. *NeuroReport*, 6, 1880–1884.
- Kazén, M., Baumann, N. & Kuhl, J. (2003). Self-infiltration vs. self-compatibility checking in dealing with unattractive tasks: The moderating influence of state vs. action orientation. *Motivation and Emotion*, 27, 157–197.
- Khan, A., Khan, S. & Brown, W. (2002). Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 193–197.
- Kienle, G. S. & Kiene, H. (1997). The powerful placebo effect: Fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology*, 50, 1311–1318.
- Kirsch, I. (1999). *How expectancies shape experience*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Kirsch, I. (2002). The placebo effect in complementary medicine. In G. Lewith, W. B. Jonas & H. Walach (Eds.), *Clinical research in complementary therapies. Principles, problems and solutions* (pp. 129–137). London: Churchill Livingstone.
- Kirsch, I. & Sapirstein, G. (1999). Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medications. In I. Kirsch (Ed.), *How expectancies shape experience* (pp. 303–320). Washington, DC: American Psychological Association.
- Kirsch, I. & Weixel, L. J. (1988). Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behavioral Neuroscience*, 102, 319–323.
- Koole, S. L. & Jostmann, N. (in press). Getting a grip on your feelings: Effects of action orientation and social demand on intuitive affect regulation. *Journal of Personality and Social Psychology*.
- Kuhl, J. (2001). *Motivation und Persönlichkeit. Interaktionen psychischer Systeme*. Göttingen: Hogrefe.
- Kuhl, J. & Fuhrmann, A. (1998). Decomposing self-regulation and self-control: The volitional components inventory. In J. Heckhausen & C. S. Dweck (Eds.), *Lifespan perspectives on motivation and control* (pp. 15–49). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Lautenbacher, S. & Fillingim, R. B. (2004). *Pathophysiology of pain perception*. New York: Kluwer Academic.
- 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, 122–129.
- Lewis, J. A., Jonsson, B., Kreutz, G., Sampaio, C. & van Zwieten-Boot, B. (2002). Placebo-controlled trials and the declaration of Helsinki. *The Lancet*, 359, 1337–1340.
- Lieberman, M. D., Jarcho, J. M., Berman, S., Naliboff, B. D., Suyenobu, B. Y., Mandelkern, M. & Mayer, E. A. (2004). The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *NeuroImage*, 22, 447–455.
- Luparello, T. J., Leist, N. & Lourie, C. H. (1970). The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosomatic Medicine*, 32, 509–513.
- Lyerly, S. B., Krugman, A. D. & Clyde, D. J. (1964). Drugs and placebos: The effects of instructions upon performance and mood under amphetamine sulphate and chloral hydrate. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 68, 321–327.
- Marlatt, G. A. & Rohsenow, D. J. (1980). Cognitive processes in alcohol use: Expectancy and the balanced placebo design. In N. Mello (Ed.), *Advances in Substance Abuse* (pp. 159–199). Greenwich: JAI Press.
- Mayberg, H. S., Silva, A. J., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnes, S. & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 159, 728–737.
- McClelland, J. L. & Rumelhart, D. E. (1995). *Parallel distributed processing*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Moerman, D. E. & Jonas, W. B. (2000). Toward a research agenda on placebo. *Advances in Mind Body Medicine*, 16, 33–46.
- Moerman, D. E. & Jonas, W. B. (2002). Deconstructing the placebo effect and finding meaning response. *Annals of Internal Medicine*, 136, 471–476.
- Nadel, L. & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217–227.
- Papakostas, Y. G. & Dras, M. D. (2001). Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: The evolution of a concept. *Epilepsia*, 42, 1614–1625.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M. & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737–1740.
- Pollo, A., Vighetti, S., Rainero, I. & Benedetti, F. (2003). Placebo analgesia and the heart. *Pain*, 102, 125–133.
- Price, D. D. & Barrell, J. J. (1999). Expectation and desire in pain and pain reduction. In I. Kirsch (Ed.), *How expectancies shape experiences* (pp. 145–171). Washington, DC: American Psychological Association.
- Rosahl, S. K., Tennigkeit, M., Kuhl, J. & Haschke, R. (1993). Handlungskontrolle und langsame Hirnpotentiale: Untersuchungen zum Einfluß kritischer Wörter. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, 2, 1–8.
- Rotenberg, V. S. & Weinberg, I. (1999). Human memory, cerebral hemispheres, and the limbic system: A new approach. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*, 125, 526–532.
- Rumelhart, D. E. & McClelland, J. L. (1986). *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Schiff, B. B., Guirguis, M., Kenwood, C. & Herman, C. P. (1998). Asymmetrical hemispheric activation and behavioral persistence: Effects of unilateral muscle contractions. *Neuropsychology*, 15, 526–532.
- Schneider, R., Grüner, M., Heiland, A., Keller, M., Kujanová, Z., Peper, M., Riegl, M., Schmidt, S., Volz, P. & Walach, H. (2004). *Effects of placebo and caffeine on well-being, arousal, and reaction time*. Manuscript submitted for publication.
- Smith, D. J. & Shapiro, J. H. (1989). The occurrence of holistic categorization. *Journal of Memory and Language*, 28, 386–399.
- Sternbach, R. A. (1964). The effects of instructional sets on autonomic responsivity. *Psychophysiology*, 1, 67–72.
- Streiner, D. L. (2002). The 2 „Es“ of research: Efficacy and effectiveness. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 552–556.
- Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., von Korff, M. & Fordyce, W. E. (1994). The importance of placebo effects in pain treatment and research. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1609–1614.
- Turner, J. A., Jensen, M. P., Warm, C. A. & Cardenas, D. D. (2002). Catastrophizing is associated with pain intensity, psychological distress, and pain-related disability among individuals with chronic pain after spinal cord injury. *Pain*, 98, 127–134.
- Vase, L., Riley, J. L. & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 99, 443–452.
- Vase, L., Robinson, M. E., Vernoc, N. G. & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to

- placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, 105, 17–25.
- Verne, G. N., Robinson, M. E., Vase, L. & Price, D. D. (2003). Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain*, 105, 223–230.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303, 1162–1167.
- Walach, H. (2003). Placebo and placebo effects – a concise review. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 8, 178–187.
- Walach, H., Schmidt, S., Dirhold, T. & Nosch, S. (2002). The effects of a caffeine placebo and suggestion on blood pressure, heart rate, well-being and cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 43, 247–260.
- Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R. & Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association*, 287, 1840–1847.
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. *Biofeedback and Self Regulation*, 5, 5–18.

---

Dr. Rainer Schneider, Dipl. Psych.

---

Universitätsklinikum Freiburg  
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg  
E-Mail: rainer.schneider@uniklinik-freiburg.de