

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Direktor: Prof. Dr. Christian Büchel

**Der Einfluss von Kontextfaktoren auf die  
Verarbeitung von Placeboeffekten**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. biol. hum.  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lieven Andreas Alexis Schenk  
aus Basel

Hamburg, September 2015

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 8. Januar 2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Büchel**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jürgen Lorenz**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jürgen Gallinat**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Psychologische Grundlagen von Placeboeffekten .....	3
1.2	Neurobiologische Grundlagen von Placeboeffekten .....	5
1.3	Faktoren die den Placeboeffekt beeinflussen.....	11
1.4	Grundlagen von fMRT .....	21
2	Studie 1: Erwartung interagiert mit Behandlung um Schmerzlinderung zu verstärken. Eine fMRT Studie. ....	24
2.1	Einleitung.....	24
2.2	Material und Methoden.....	26
2.3	Resultate.....	33
3	Studie 2: Unterschiedliche neurale Verarbeitung von Behandlungserwartung und stimuluszentrierter Erwartung .....	39
3.1	Einleitung.....	39
3.2	Material und Methoden.....	41
3.3	Resultate.....	51
4	Diskussion .....	63
4.1	Studie 1: Interaktion zwischen Medikamenten und Erwartung .....	63
4.2	Studie 2: Behandlungserwartung im Vergleich zu Stimuluserwartung.....	70
4.3	Ausblick .....	76
4.4	Fazit .....	78
5	Zusammenfassung (Deutsch) .....	79
6	Summary (English) .....	80
7	Abkürzungsverzeichnis .....	81
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	82
9	Literaturverzeichnis .....	83
10	Publikation.....	104
11	Danksagung .....	105
12	Lebenslauf.....	106
13	Eidesstattliche Versicherung .....	107

# 1 Einleitung

Placebos werden schon seit einer langen Zeit als Kontrolle in wissenschaftlichen Studien verwendet. Einer der ersten Berichte stammt aus dem Jahr 1784, als Benjamin Franklin und Antoine Lavoisier eines der ersten placebokontrollierten Experimente durchführten, um die Heilkraft von „mesmerisierten“ Objekten zu untersuchen und am Ende zum Schluss kamen, dass der gesamte Effekt nur auf „Einbildung“ basiere (Kaptchuk u. a. 2009). Bis Mitte des 19. Jahrhunderts wurden Placeboeffekte hauptsächlich als Störvariablen wahrgenommen, die es zu kontrollieren galt (Kaptchuk 1998).

Erst mit der wissenschaftlichen Arbeit von Henry Beecher (1955) begann der Placeboeffekt langsam als interessantes wissenschaftliches Phänomen wahrgenommen zu werden. Mehr als 20 Jahre später wurde eine der ersten Arbeiten zur Erforschung der neurobiologischen Mechanismen hinter dem Placeboeffekt veröffentlicht (Levine u. a. 1978), und erst seit etwas mehr als zehn Jahren werden neurowissenschaftliche Bildgebungsverfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) verwendet, um die neurobiologischen Vorgänge von Placeboeffekten besser zu verstehen (Petrovic u. a. 2002; Lorenz u. a. 2003; Wager u. a. 2004).

Stewart-Williams und Podd (2004) definieren ein Placebo als eine Substanz oder ein Verfahren, das keine eigene Wirkung hat, um gewünschte oder erwartete Effekte zu produzieren. Entsprechend definieren sie den Placeboeffekt als einen echten psychologischen oder physiologischen Effekt in einem Menschen oder einem anderen Tier, der auf den Empfang eines Stoffes oder dem Erleben eines Verfahrens zurückzuführen ist, aber nicht aufgrund der eigenen Wirkung des Stoffes oder des Verfahrens.

Wichtig zu ergänzen ist hier, dass der gesamte Kontext einer Behandlung für den Placeboeffekt mitentscheidend ist. Dies bedeutet, dass der Placeboeffekt ein psychologischer und

physiologischer Mechanismus ist, der aufgrund des Behandlungskontexts entsteht, aber nicht aufgrund der eigentlichen Wirkung der Behandlung selbst.

Psychologische und physiologische Placeboeffekte sind in vielen medizinischen Bereichen nachgewiesen, inklusive bei Operationen (Cobb u. a. 1959; Moseley u. a. 2002), bei der Parkinson Krankheit (de la Fuente-Fernández u. a. 2001), im Immunsystem (Goebel u. a. 2002), im Hormonsystem (Benedetti u. a. 2003), bei Schmerzen (Levine u. a. 1978) und in vielen weiteren Bereichen. Trotzdem wurde der Placeboeffekt auch angezweifelt (Hróbjartsson und Gøtzsche 2001), da verschiedene Effekte, wie zum Beispiel der Einfluss von Antworttendenzen oder statistische Effekte wie die Regression zur Mitte die Resultate in der Placeboforschung beeinflussen. Jedoch besteht überzeugende wissenschaftliche Evidenz für die Existenz von biologischen Mechanismen hinter dem Placeboeffekt, die nicht nur auf diese Effekte zurückzuführen sind (Wager und Atlas 2015).

Mit meiner Arbeit möchte ich zum Verständnis dieser Mechanismen beitragen. In der Einleitung werde ich auf die psychologischen und neurobiologischen Grundlagen von Placeboeffekten eingehen und anschließend verschiedene Faktoren etwas genauer betrachten, die das Ausmaß einer Placeboantwort beeinflussen. Danach folgt mein experimenteller Beitrag zur Erforschung der Mechanismen, die dem Placeboeffekt zugrunde liegen. Ich habe zwei fMRT Studien durchgeführt, die die neurale Verarbeitung von Placeboeffekten bei Schmerzen untersuchen. In der ersten Studie geht es um Interaktionseffekte zwischen der Erwartung, ein Medikament verabreicht zu bekommen, und dem tatsächlichen Verabreichen von Medikamenten. In der zweiten Studie geht es um den Unterschied von erlernten Erwartungen in einem Behandlungskontext in Vergleich zu einem Kontext ohne Behandlung. Neben den studienspezifischen Diskussionen folgen am Ende ein Ausblick und ein abschließendes Fazit.

## 1.1 Psychologische Grundlagen von Placeboeffekten

Placeboeffekte können durch verbale Information, Lernen oder durch soziale Interaktion entstehen (Colloca 2014). Lernen und Vorerfahrung haben einen großen Einfluss auf Placeboeffekte (Kessner u. a. 2013b), daher ist klassische Konditionierung einer der wichtigsten Erklärungsansätze von Placeboeffekten (Colloca und Miller 2011). Klassische Konditionierung basiert auf Experimenten von Pavlov (1927): Hunde reagieren auf die Antizipation vom Essen (unkonditionierter Stimulus, US) mit dem Absondern von Speichel. Wird das Essen wiederholt mit einem weiteren Stimulus assoziiert, zum Beispiel dem Läuten einer Glocke (konditionierter Stimulus, CS), lernen die Hunde, dass das Läuten der Glocke Essen signalisiert, und reagieren mit der Produktion von Speichel (konditionierte Antwort, CR). Dies kann auf Placeboexperimente übertragen werden: In einem der am häufigsten verwendeten Designs werden einem Probanden auf zwei Hautstellen unwirksame Placebosalben appliziert, bei denen die Probanden glauben, dass es sich einmal um ein wirksames Medikament und einmal um eine unwirksame Kontrollsalbe handelt. Danach werden dem Probanden in einer Konditionierungsphase Schmerzreize appliziert. Die Schmerzintensität der Reize auf der „behandelten“ Hautstelle ist jedoch, ohne Wissen des Probanden, reduziert. In der Konditionierungsphase lernen die Probanden nun, den reduzierten Schmerzinput (US) mit dem „Medikament“ (CS) zu assoziieren. In einer darauffolgenden Testphase sind die Schmerzreize in beiden Bedingungen gleich. Die Probanden zeigen jedoch oft weiterhin eine reduzierte Schmerzperzeption (CR) in der Bedingung mit dem „Medikament“.

Mithilfe dieses oder ähnlicher Designs konnte gezeigt werden, dass Klassische Konditionierung in vielen Bereichen zu stabilen und bedeutenden Placeboeffekten führen kann (Colloca 2014). Dies gilt insbesondere auch für pharmakologische Konditionierung (Applikation eines Medikamentes statt der Reduzierung der Schmerzintensität). Wird ein Proband mit einem Medikamenteneffekt konditioniert, kann ein Placebo zu einer teilweisen Nachbildung des Effektes des Pharmakons bei Menschen (Giang u. a. 1996; Amanzio und Benedetti 1999; Goebel u. a. 2002; Benedetti u. a. 2003, 2004, 2007) und bei Tieren (Herrnstein 1962; Ader und Cohen 1982; Ader u. a. 1993;

Pacheco-López u. a. 2009; Guo u. a. 2010) führen. Außerdem haben Variationen im Konditionierungsparadigma einen entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der individuellen Placeboantwort (Price u. a. 1999; Colloca und Benedetti 2006; Colloca u. a. 2010). Dies zeigt, dass Konditionierung ein wichtiger Mechanismus ist, welcher zu Placeboeffekten führen kann.

Placeboeffekte können aber auch nur durch verbale Suggestion ohne Konditionierung hervorgerufen werden (Pollo u. a. 2003; Aslaksen und Flaten 2008; Aslaksen u. a. 2011; Zimmermann-Viehoff u. a. 2013). Eine Studie (Voudouris u. a. 1990) verglich den Placeboeffekt nach verbaler Instruktion mit dem Placeboeffekt nach Konditionierung. Die Autoren konnten zeigen, dass Konditionierung (mit oder ohne verbale Instruktion) einen stärkeren Placeboeffekt hervorruft als verbale Instruktion alleine und daher Konditionierung, die auf direktem Erleben basiert, stärker ist als eine Erwartungsmanipulation durch verbale Suggestion (Voudouris u. a. 1990).

Eine spätere Studie (Montgomery und Kirsch 1997) verglich unter anderem zwei Gruppen miteinander, die beide zuerst eine Konditionierungsphase und anschließend eine Testphase absolvierten. In der „uninformierten“ Gruppe wurde das Experiment wie oben beschrieben durchgeführt, in der „informierten“ Gruppe jedoch wurden die Probanden über die während der Konditionierung stattfindende Manipulation aufgeklärt. Während die Probanden in der uninformierten Gruppe einen signifikanten Placeboeffekt zeigten, war der Effekt in der informierten Gruppe praktisch komplett verschwunden. Zusätzlich mussten die Probanden eine Schmerzerwartungsbewertung abgeben. Die Autoren konnten so zeigen, dass der Effekt der Konditionierung fast vollständig durch Erwartung als Mediator vermittelt wird, und es primär die erlernte Erwartung ist, die bei der Schmerzmodulation zu Placeboeffekten führt.

Jedoch kann der Placeboeffekt auch nicht vollständig durch Erwartung erklärt werden. Zum Beispiel konnte eine Studie (Benedetti u. a. 2003) zeigen, dass nach pharmakologischer Konditionierung mit Sumatriptan, ein 5-HT<sub>1B/1D</sub> Agonist, der Wachstumshormone (GH) stimuliert und Cortisolabsonderung inhibiert, Probanden mit einem Anstieg von GH und einer Verminderung

von Cortisol nach der Gabe von Placebo reagieren, obwohl die begleitende verbale Suggestion das Gegenteil suggerierte (Benedetti u. a. 2003). Aber auch bei der Schmerzmodulation wird der Effekt nicht nur durch Erwartung vermittelt. Bei einer Aufklärung über die Manipulation nach einer Konditionierungsphase (aber vor der Testphase) wurde weiterhin ein kleiner, aber messbarer Placeboeffekt beobachtet (Schafer u. a. 2015), obwohl man annehmen würde, dass bei einer vollständigen Mediation durch bewusste Erwartungsprozesse kein Effekt mehr vorhanden sein sollte. Auch scheint es möglich zu sein, Placeboeffekte durch nicht bewusst wahrnehmbare Präsentation von Bedingungsanzeigen und daher ohne bewusstes Wissen hervorzurufen (Jensen u. a. 2012, 2014, 2015).

Zusammengefasst kann man sagen, dass die stabilsten Placeboeffekte mithilfe von Vorerfahrungen und Konditionierung erreicht werden, die aber in den meisten Fällen durch Erwartung als Mediator vermittelt werden, insbesondere im Bereich der Schmerzmodulation. Trotzdem ist es auch möglich, dass Placeboeffekte sowohl ohne Konditionierung als auch unabhängig von bewussten Erwartungsmechanismen hervorgerufen werden können. Abschließend ist es noch wichtig zu erwähnen, dass Konditionierung und Erwartung nicht die einzigen Erklärungsansätze sind. Zum Beispiel scheint die Reduktion von negativen Emotionen auch ein beteiligter Mechanismus zu sein (Vase u. a. 2005; Aslaksen und Flaten 2008; Lyby u. a. 2012).

## **1.2 Neurobiologische Grundlagen von Placeboeffekten**

Verschiedene Studien haben sich mit den neurobiologischen Mechanismen von Placeboeffekten auseinandergesetzt. Die Mehrheit der Studien fokussierte sich dabei auf die Placeboanalgesie, der Reduktion von Schmerzempfinden durch den Kontext einer Behandlung.

### 1.2.1 Beteiligte Transmittersysteme

Es gibt viel Evidenz, dass Placeboanalgesie mit endogenen Opioiden assoziiert ist. Placeboanalgesie kann zumindest teilweise mit dem Opioid-Antagonisten Naloxon blockiert werden (Levine u. a. 1978; Amanzio und Benedetti 1999; Eippert u. a. 2009a; Guo u. a. 2010).

Eine Studie (Petrovic u. a. 2002) führte eine der ersten bildgebenden Untersuchungen von Placeboanalgesie mit  $H_2 [^{15}O]$  PET durch. Die Teilnehmer erhielten schmerzhafte thermische Reize und eine Opioid-Behandlung, eine Placebobehandlung oder keine Behandlung. Sie beobachteten eine stärkere Aktivierung des rostralen vorderen cingulären Kortex (rACC) und des orbitofrontalen Kortex und eine erhöhte funktionelle Kopplung zwischen dem rACC und dem Hirnstamm, sowohl in der Opioidbedingung als auch in der Placebobedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung. Dies zeigt, dass sowohl Opioidanalgesie als auch Placeboanalgesie zum Teil auf gemeinsamen neuronalen Mechanismen beruhen.

Die wichtige Rolle der endogenen Opioiden wird auch durch Untersuchungen, die molekulare PET-Bildgebung mit dem  $\mu$ -Opioidrezeptor-selektive Radiotracer [ $^{11}C$ ] Carfentanil verwendeten, unterstützt. Dieses Verfahren ist ein Maß für die Freisetzung von endogenen Opioiden. Die Studien zeigen, dass während Placeboanalgesie eine Aktivierung von  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-vermittelter Neurotransmission im ACC, in der Inselrinde, im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), im orbitofrontalen Kortex, in der Amygdala, im Periaquäduktalen Grau (PAG) und im Thalamus stattfindet (Zubieta u. a. 2005; Wager u. a. 2007; Scott u. a. 2008).

Endogene Opioiden sind aber nicht das einzige Transmittersystem, welches mit Placeboeffekten zusammenhängt. Neben endogenen Opioiden wurde auch Dopamin mit Placeboeffekten in Verbindung gebracht. Insbesondere wurden dopaminerge Signale im ventralen Striatum wiederholt mit Placeboeffekten in Verbindung gebracht (de la Fuente-Fernández u. a. 2001; Scott u. a. 2007, 2008; Schweinhardt u. a. 2009) und könnten mit der Erwartung von Belohnung (de la Fuente-Fernández u. a. 2002; Frisaldi u. a. 2015) oder mit der Präzision von Vorhersagen (Büchel u. a. 2014) zusammenhängen.

Neben dem opioiden und dopaminergen System sind auch weitere Transmittersysteme in der Verarbeitung von Placeboeffekten involviert. Zum Beispiel wurden Assoziationen mit Endocannabinoiden (Benedetti u. a. 2011a) oder Oxytocin (Kessner u. a. 2013a) beobachtet.

### **1.2.2 Erforschung der Placeboanalgesie und Nocebohyperalgesie mithilfe von fMRT**

fMRT hat zu erheblichen Fortschritten im Verständnis der neurobiologischen Mechanismen von Placeboeffekten geführt. Schmerzverarbeitung wurde mit mehreren Hirnregionen, unter anderem dem Thalamus, dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1 / S2), dem vorderen cingulären Kortex (ACC) und der Inselrinde in Verbindung gebracht (Peyron u. a. 2000; Price 2000; Apkarian u. a. 2005). Mehrere Studien untersuchten die Hypothese, ob die Placeboanalgesie das BOLD Signal (von englisch: blood oxygenation level dependent) in mit Schmerz assoziierten Hirnregionen verringern würde.

Eine erste fMRT Studie im Bereich Placeboanalgesie (Wager u. a. 2004) untersuchte das BOLD Signal während elektrischer und thermischer Schmerzreize in einer Placebobedingung mit einer Kontrollbedingung. In einem ersten Schritt identifizierten sie schmerzempfindliche Regionen und untersuchten anschließend, ob diese Regionen verringerte Aktivität in der Placebobedingung, im Vergleich zur Kontrollbedingung, zeigen würden. Sie beobachteten verringerte BOLD Aktivität in mehreren schmerzverarbeiteten Regionen, einschließlich dem ACC, der Inselrinde und dem Thalamus. Mehrere weitere Studien beobachteten ebenfalls reduzierte BOLD Signale während Placeboanalgesie, einschließlich Reduktionen in der Inselrinde, dem S1, dem S2, dem ACC, der Amygdala und den Basalganglien (Price u. a. 2007; Eippert u. a. 2009a; Lu u. a. 2010). Eine aktuelle Metaanalyse (Atlas und Wager 2014) identifizierte die Inselrinde, den dorsalen ACC, den Thalamus, die Amygdala und den rechten lateralen präfrontalen Kortex als konsistent weniger aktiviert während der Placeboanalgesie.

Diese Studien sind Hinweise dafür, dass Placeboanalgesie zu einer reduzierten Aktivierung von schmerzverarbeitenden Regionen führt. Jedoch ist es wichtig zu beachten, dass diese

Reduktionen nicht bei jeder Studie zur Placeboanalgesie auftreten. Viele Studien beobachten entweder keine Veränderung oder teilweise sogar eine Zunahme des BOLD Signals in diesen Regionen, wie zum Beispiel der vorderen Inselrinde (Kong u. a. 2006a). Diese Beobachtung wird durch eine Metaanalyse bestätigt (Amanzio u. a. 2013). Ob diese Unterschiede aufgrund einer unterschiedlichen Effektivität der Placebomanipulation (Wager und Atlas 2015), einem unterschiedlichen Versuchsaufbau (Kong und Benedetti 2014) oder aufgrund von weiteren noch unbekanntenen Mechanismen zustande kommen, ist noch unklar.

Der präfrontale Kortex (PFC), insbesondere der DLPFC, aber auch der ventrolaterale PFC und der orbitofrontale Kortex wurden wiederholt mit der Verarbeitung von Placeboeffekten und der Modulation von Schmerzen in Verbindung gebracht (Petrovic u. a. 2002; Wager u. a. 2004; Zubieta u. a. 2005; Kong u. a. 2006a; Eippert u. a. 2009a; Watson u. a. 2009; Atlas u. a. 2010, 2012; Lui u. a. 2010; Amanzio u. a. 2013; Geuter u. a. 2013; Atlas und Wager 2014). Mehrere Studien zeigen eine höhere Aktivität im DLPFC während der Antizipation von Placeboanalgesie und eine Korrelation der fMRT-Signale während einer Antizipation von Placeboanalgesie im DLPFC mit dem mittleren Placeboeffekt über alle Teilnehmer (Wager u. a. 2004; Kong u. a. 2006a; Lui u. a. 2010; Atlas u. a. 2012). In einem Experiment, in dem fMRT-Daten sowohl während einer Konditionierungsphase als auch einer Testphase gesammelt wurden, wurde eine stärkere Modulation der antizipatorischen Hirnaktivität im DLPFC und dem ACC während der Konditionierung in der Placebogruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachtet. Die gleichen Regionen wurden während der Antizipation in der nachfolgenden Placebo-Testphase moduliert (Watson u. a. 2009). Diese Resultate wurden in einem ähnlichen Experiment repliziert (Lui u. a. 2010).

Weitere Evidenz stammt von einem Experiment, das transkraniale magnetische Stimulation (TMS) benutzte, um die Funktion des linken und rechten DLPFC zu stören. TMS über dem DLPFC reduzierte die Placeboeffekte, wohingegen eine Schein-TMS keine solche Wirkung zeigte (Krummenacher u. a. 2010). Zusätzlich wurden reduzierte Placeboeffekte bei Patienten mit der

Alzheimer Erkrankung beobachtet und der Verlust der präfrontalen Exekutivfunktion in Alzheimer Patienten korrelierte mit reduzierten Placeboeffekten (Benedetti u. a. 2006).

Diese Experimente liefern bedeutende Evidenz, dass der PFC, insbesondere der DLPFC, bei der Verarbeitung von Placeboeffekten entscheidend beteiligt ist. Der DLPFC wurde mit einer Vielzahl von kognitiven Prozessen, einschließlich Emotionsregulation (Ochsner und Gross 2005), Arbeitsgedächtnis (Petrides 2000) und exekutiven Funktionen (Miller und Cohen 2001) in Verbindung gebracht. Daher wurde vorgeschlagen, dass der DLPFC an der Erhaltung und der Manipulation der Behandlungserwartungen beteiligt ist und der DLPFC eine aktive Kontrolle auf die Schmerzverarbeitung durch die Modulation von kortikalsubkortikalen und kortikalkortikalen Bahnen ausübt (Lorenz u. a. 2003).

Eine weitere wichtige Region scheint der rACC und seine funktionelle Kopplung zu Regionen im Hirnstamm, inklusive dem PAG, zu sein. Viele Placebostudien beobachten eine stärkere Aktivierung des rACC während der Antizipation und Erleben von Placeboanalgesie (Amanzio u. a. 2013; Geuter u. a. 2013; Atlas und Wager 2014). Ein wichtiger Erkenntnisgewinn gelang mit der Studie von Eippert u. a. (2009a). Die Autoren verwendeten pharmakologisches fMRT in einem Placeboanalgesie-Paradigma in zwei Gruppen von Probanden. Eine Gruppe erhielt Naloxon vor der Placebo-Testphase, während die Kontrollgruppe eine Kochsalzlösung erhielt. In der Kontrollgruppe beobachteten sie eine stärkere funktionelle Kopplung des rACC mit dem PAG und das Ausmaß der funktionellen Kopplung war mit dem Placeboeffekt korreliert, was im Einklang mit früheren Ergebnissen steht (Bingel u. a. 2006; Wager u. a. 2007). In der Naloxongruppe waren der Placeboeffekt und die funktionelle Kopplung zwischen dem rACC und dem PAG deutlich reduziert. Zusätzlich wurde eine signifikant stärkere Aktivierung des DLPFC und des rACC als auch eine Reduktion in Schmerzintensitäts-assoziierten Regionen in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Naloxongruppe beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass der DLPFC Regionen wie das rACC rekrutieren kann, welche wiederum über Regionen wie das PAG Schmerzen modulieren können, und dass dieser Mechanismus wiederum mit einem Opioidantagonisten teilweise blockiert

werden kann. Diese Studien unterstützen die Annahme, dass das absteigende modulatorische Netzwerk ein wichtiger Weg der Schmerzmodulation bei Menschen ist (Fields 2004).

Weitere beteiligte Regionen sind das ventrale Striatum und die Amygdala. Im Kontext von Placeboeffekten ist das ventrale Striatum mit einem erhöhten BOLD Signal und erhöhter opioider und dopaminerger Aktivität assoziiert (Scott u. a. 2007, 2008; Atlas und Wager 2014). Wie bereits erwähnt könnte die Aktivität im Kontext der Placeboanalgesie mit Belohnungssignalen aufgrund von reduziertem Schmerz oder der Vorhersagegenauigkeit von erlebten Schmerzen zusammenhängen (de la Fuente-Fernández u. a. 2002; Büchel u. a. 2014; Frisaldi u. a. 2015). Die Amygdala hingegen ist im Kontext von Placeboeffekten eher mit reduzierten BOLD Signalen assoziiert (Eippert u. a. 2009a; Bingel u. a. 2011; Atlas u. a. 2012). Eine mögliche Erklärung ist die Reduktion von Erwartungsangst bezüglich der Schmerzen (Wager und Atlas 2015).

Dies zeigt, dass neurowissenschaftliche Bildgebungsverfahren des zentralen Nervensystems entscheidend zum bisherigen Verständnis von Placeboeffekten beigetragen haben. Diese Verfahren haben auch einige Erkenntnisse über die neurale Verarbeitung von Noceboeffekten hervorgebracht, und es ist interessant, zu untersuchen, ob und wo sich die Verarbeitung von Placeboeffekten und Noceboeffekten überschneidet.

Eine Studie (Kong u. a. 2008) kombinierte eine Erwartungsmanipulation mit Hitzeschmerz und untersuchte die neurale Verarbeitung von Noceboeffekten mithilfe von fMRT. In der Nocebo-bedingung fanden sie eine stärkere Aktivierung der affektiv-kognitiven Schmerzregionen, einschließlich dem ACC, der Inselrinde, dem Operculum (S2), dem orbitofrontalen Kortex und dem lateralen präfrontalen Kortex. Andere Studien fanden auch eine erhöhtes BOLD Signal in schmerzverarbeitenden Regionen nach Nocebo-Erwartungsmanipulationen (Sawamoto u. a. 2000; Koyama u. a. 2005; Keltner u. a. 2006; Rodriguez-Raecke u. a. 2010; Schmid u. a. 2013). Darüber hinaus wurde ein stärkeres BOLD Signal im Hippocampus während negativer Erwartung beobachtet (Kong u. a. 2008; Bingel u. a. 2011). Dieser Befund ist besonders interessant, da der

Hippocampus mit einer erhöhten Erwartungsangst während der Antizipation von Schmerzreizen assoziiert wird (Ploghaus u. a. 2001).

Diese Studien zeigen eine Tendenz, dass Nocebohyperalgesie mit einer erhöhten Aktivität in Schmerzregionen assoziiert ist. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Modulation der Erwartungsangst im Hippocampus ein Mechanismus der Nocebohyperalgesie ist und dass sich die neurale Verarbeitung von Noceboeffekten zum Teil von der neuronalen Verarbeitung von Placeboeffekten unterscheidet. Weitere Studien sind erforderlich, um die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung von Placeboanalgesie und Nocebohyperalgesie zu untersuchen, als auch um zu überprüfen, ob der Hippocampus im Bereich der Schmerzmodulation tatsächlich spezifisch für Noceboeffekte ist.

Neue fMRT Studien zeigten auch, dass Placebo- und Noceboeffekte ebenfalls auf der Ebene des Rückenmarks moduliert werden. Eine Studie (Eippert u. a. 2009b) beobachtete während einem Experiment in der Placebobedingung reduzierte BOLD Signale auf der ipsilateralen Seite des Hinterhorns. Die Modulation der Schmerzwahrnehmung auf spinaler Ebene wurde auch in einer aktuellen Nocebostudie beobachtet (Geuter und Büchel 2013). Diese Studien zeigten, dass das absteigende modulatorische Netzwerk Schmerzverarbeitung sogar schon auf der Ebene des Rückenmarks in positiver und negativer Weise beeinflussen kann.

### **1.3 Faktoren die den Placeboeffekt beeinflussen**

Das Ausmaß einer Placeboantwort ist von Experiment zu Experiment verschieden, und auch innerhalb eines Experiments zeigen Probanden oder Patienten den Placeboeffekt in unterschiedlichem Ausmaß. Im nachfolgenden Kapitel möchte ich Faktoren benennen, die sich auf das Ausmaß der Placeboantwort auswirken. Ich werde einerseits kontextuelle Faktoren benennen. Darunter fasse ich alle Faktoren zusammen, die sich aus der Situation und dem Umfeld des Probanden oder Patienten ergeben, wie zum Beispiel die Kombination mit wirksamen Medikamenten, das experimentelle Design, die Eigenschaften des Placebos, die Verhaltensweisen

und Instruktionen des Versuchsleiters oder Arztes und ähnliches. Der Kombination von Placeboeffekten mit oder ohne wirksame Medikamente ist ein eigenständiger Abschnitt gewidmet, da Interaktionseffekte eine große Bedeutung für den klinischen Alltag und die Forschung haben. Andererseits möchte ich individuelle Faktoren benennen. Dazu gehören alle Faktoren, die aufgrund von individuellen Unterschieden zwischen Probanden oder Patienten auftreten, inklusive Persönlichkeit, genetische Unterschiede, individuelle neurale Unterschiede oder ähnliches.

### **1.3.1 Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Erwartung**

Das Verständnis von Placeboeffekten hat insbesondere im klinischen Kontext einen Nutzen. Im klinischen Alltag werden viele verschiedene Medikamente verwendet und andere Behandlungen durchgeführt. Daher ist das Zusammenspiel von Medikamenten- oder Behandlungswirkung und den Erwartungen und Vorerfahrungen bezüglich dieser Behandlungen, insbesondere deren Interaktion, von großer Bedeutung und kann das Ausmaß der Placeboantwort entscheidend beeinflussen.

Designs mit offener im Vergleich zu versteckter Gabe von Medikamenten sind unzureichend, um diese Effekte zu erforschen (Bingel u. a. 2011). Daher haben mehrere Studien versucht, die Beziehung zwischen Medikamentenwirkungen und Placeboeffekten mithilfe eines voll gekreuzten Placebo-Designs zu erforschen (Ross u. a. 1962; Colloca u. a. 2008a). Das voll gekreuzte Placebo-Design verwendet ein 2 x 2-Design mit Instruktionen über das Medikament (gesagt Medikament versus gesagt Placebo) als einen Faktor und ein tatsächlich verabreichtes Medikament (gegeben Medikament versus gegeben Placebo) als zweiten Faktor, was Tests von Interaktionen zwischen Wirkstoff und Placeboeffekt ermöglicht.

Mithilfe dieses und ähnlicher Designs haben verschiedene Studien sowohl additive Wirkungen als auch Interaktionen beobachtet (Hull und Bond 1986; Kirsch und Rosadino 1993; Mitchell u. a. 1996). Dasselbe gilt für die Kombination dieses Designs mit neuraler Bildgebung. Sowohl additive

Effekte als auch Interaktionseffekte auf neurale BOLD Signale sind beobachtet worden (Volkow u. a. 2003, 2006; Keltner u. a. 2006).

Im Bereich von Schmerzen wurden ebenfalls additive Effekte als auch Interaktionen gefunden (Kong u. a. 2009; Atlas u. a. 2012). Eine Studie (Kong u. a. 2009) kombinierte mündliche Instruktion (positive Instruktion vs. neutrale Instruktion) mit Akupunktur-Behandlung (real vs. Placebo). Die Schmerzbewertung war signifikant niedriger in der positiven Instruktionsgruppe im Vergleich zur neutralen Instruktionsgruppe, aber sie beobachteten keinen Behandlungseffekt oder eine Interaktion zwischen Instruktion und Behandlung. Auf der neuronalen Ebene beobachteten sie eine erhebliche BOLD Aktivität, assoziiert mit dem Haupteffekt der Instruktion sowie eine Interaktion mit der Behandlung in Form von BOLD Aktivität im bilateralen inferioren frontalen Gyrus und im linken medialen frontalen Gyrus. Jedoch machte der fehlende Unterschied zwischen realer und Placeboakupunktur auf der Verhaltensebene es wahrscheinlich schwierig, einen Interaktionseffekt zu beobachten. Aufgrund des fehlenden Verhaltenseffektes ist es schwierig, die neuronalen Daten zu interpretieren.

Im Gegensatz dazu kombinierte eine weitere Studie (Atlas u. a. 2012) den Opioidagonist Remifentanil mit einer Placeboinstruktion, die, wie oben beschrieben, mit endogenen Opioidsignalen zusammenhängt. Sie untersuchten Schmerzbewertungen mithilfe eines voll gekreuzten Placebo-Designs und BOLD Antworten unter Verwendung eines offen-versteckten-Designs und trennten die Wirkung von Remifentanil und die Placeboinstruktion mit einem pharmakokinetischen Modell. Remifentanil und die Instruktion reduzierten beide die Schmerzbewertungen, aber die Wirkung von Remifentanil auf den Schmerzbefund und die BOLD Aktivität interagierten nicht mit dem Placeboeffekt.

Obwohl die zweite Studie (Atlas u. a. 2012) darauf hinweist, dass Placebo- und Opioid-Behandlung nicht interagieren, bleibt es unklar, in welchem Umfang endogene und exogene Opioide sich jeweils beeinflussen. In vivo Rezeptor-Studien (z.B. PET-Studien mit Carfentanil Radiotracer) könnten eine Hilfe sein, dies zu untersuchen. Weiterhin gibt es zumindest einige Hinweise auf

Interaktionen zwischen Placebo- und Medikamentenwirkungen, auch im Bereich der Placeboanalgesie.

Es ist zusätzliche Forschung notwendig, da die Beziehung zwischen der medikamentöse Therapie und Placeboeffekten für die klinische Praxis und Forschung von großer Bedeutung ist. In der klinischen Praxis ist es wünschenswert, das Behandlungsergebnis zu maximieren, indem man die positiven Beiträge des Placeboeffektes ausnützt, um die Ergebnisse der aktiven Behandlung zu erhöhen. Für die Forschung ist die Beziehung zwischen Medikamentenwirkungen und Placeboeffekten von zentraler Bedeutung, da klinische Studien mit Placebo-Kontrolle auf der Annahme basieren, dass Medikamentenwirkungen und Placeboeffekte additiv sind (Colagiuri 2010). So ist es eine zentrale Frage, ob Medikamentenwirkungen und Placeboeffekte additiv sind oder nicht. Hier setzt die erste Studie dieser Arbeit an: Mithilfe von Lidocain-Prilocain und einer Erwartungsmanipulation haben wir mögliche opioidunabhängige Interaktionseffekte untersucht.

### **1.3.2 Kontextuelle Einflussfaktoren**

Neben der Tatsache, ob neben dem Placeboeffekt eine Behandlung durchgeführt wird oder nicht, gibt es viele verschiedene weitere kontextuelle Faktoren, die den Placeboeffekt beeinflussen. Dazu gehören unter anderem Vorerfahrungen, Eigenschaften des Placebos oder die Arzt-Patienten-Beziehung. Dabei haben insbesondere Vorerfahrung mit Behandlungen einen großen Einfluss (Colloca und Miller 2011), zum Beispiel beobachteten einige Studien ohne Konditionierung keinen Placeboeffekt (Voudouris u. a. 1990).

Verschiedene Studien haben untersucht, welche Konditionierungsfaktoren das Ausmaß der Placeboantwort beeinflussen. Die Erfahrung, dass im Kontext einer bestimmten Behandlungsanzeige die Schmerzen nicht reduziert sind, wirkt sich negativ auf den Placeboeffekt aus. Eine Studie (Colloca und Benedetti 2006) verglich zwei Gruppen mit je 2 Konditionierungsblöcken vor einer Testphase. Eine Gruppe jedoch erhielt 4-7 Tage vor dem eigentlichen Experiment einen Block, in dem das Schmerzniveau nach einer Behandlungsanzeige nicht

reduziert war. Die Gruppe mit dem zusätzlichen Block zeigte kleinere Placeboeffekte während einer späteren Testphase im Vergleich zur Gruppe ohne den zusätzlichen Block. In einem ähnlichen Design in Kombination mit fMRT wurde festgestellt, dass Placebobehandlung in einer Gruppe mit positiver Behandlungserfahrung zu einer reduzierten BOLD Aktivität in der hinteren Inselrinde und einer erhöhten BOLD Aktivität im DLPFC und ventralen Striatum führte (Kessner u. a. 2013b, 2014).

Die Dauer der Konditionierung hat auch einen wichtigen Einfluss. Eine Studie (Colloca u. a. 2010) untersuchte den Einfluss der Anzahl der Konditionierungsdurchgänge und verglich 1 Konditionierungsblock mit 4 Konditionierungsblöcken vor einer Testphase. Die Probanden mit den 4 Konditionierungsblöcken zeigten einen deutlich größeren Placeboeffekt als die Probanden mit nur einem Konditionierungsblock, außerdem war der Placeboeffekt in der Gruppe mit den 4 Konditionierungsblöcken deutlich stabiler über die Zeit und während der gesamten Testphase vorhanden, während die Probanden mit nur 1 Konditionierungsblock nur am Anfang der Testphase einen Placeboeffekt zeigten.

In Gegensatz dazu führt partielle Konditionierung (nur in einigen Durchgängen mit Behandlungssignal wird das Schmerzniveau abgesenkt) initial zwar auch zu einer Verminderung des Placeboeffektes, jedoch ist dieser Placeboeffekt stabiler über die Zeit (Au Yeung u. a. 2014).

Diese Experimente zeigen, dass Vorerfahrungen und Lernen wichtige Faktoren für das Ausmaß der Placeboantwort sind, und dass in einem wissenschaftlichen Experiment die Verwendung und die Form der Konditionierung die Placeboantwort maßgeblich beeinflusst. Jedoch wird ein Großteil der Konditionierung in Bereich von Schmerzmodulation durch Erwartung vermittelt (Montgomery und Kirsch 1997). Dies bedeutet, dass die Konditionierung insbesondere die Erwartungshaltung beeinflusst, die wiederum über neurale Prozesse zu endogener Schmerzmodulation und dadurch zu einem Placeboeffekt führt.

Eigenschaften des Placebos haben auch einen Einfluss. Eine Studie (Kong u. a. 2013b) verglich den Effekt von Elektroakupunktur, Placeboakupunktur und einem Placebomedikament auf

schmerzbezogene Zielvariablen. Der Effekt des Placebomedikamentes war stärker als der Effekt der Placeboakupunktur. Es gibt auch Unterschiede zwischen der Effektivität von Placebomedikamenten. Zum Beispiel führen teure Placebos zu einem stärkeren Effekt als billige Placebos (Waber u. a. 2008), und die Farbe einer Placebopille hat einen Einfluss auf die zugeschriebene Wirkung und die Effektivität der Placebopille (Blackwell u. a. 1972; de Craen u. a. 1996).

Instruktionen bezüglich des applizierten Placebos können auch mit Konditionierungsmanipulationen kombiniert werden. Eine Studie (Price u. a. 1999) erzählte Probanden, dass ihnen zwei unterschiedliche Dosen eines lokalen Analgetikums und eine Kontrollsalbe auf dem Unterarm aufgetragen werden, jedoch waren alle drei Salben eine unwirksame Placebosalbe. Diese Hautstellen wurden anschließend in einer Konditionierungsphase und einer Testphase mit Hitzeschmerzreizen stimuliert und die Probanden mussten diese Hitzereize auf einer visuellen Analog Skala (VAS, 0-10) bewerten. In der Konditionierungsphase wurden je nach Bedingung unterschiedliche Hitzereize verwendet, wobei das starke Placebo mit VAS 2, das schwache Placebo mit VAS 5 und die Kontrolle mit VAS 6 stimuliert wurden. Die Schmerzbewertung in der anschließenden Testphase war signifikant tiefer in beiden Placebobedingungen, mit einem stärkeren Effekt in der Bedingung mit dem starken Placebo im Vergleich zur Bedingung mit dem schwachen Placebo.

In einer ähnlichen Studie (Geuter u. a. 2013) wurde eine vergleichbare Konditionierungsmanipulation mit der Information über den Preis des Medikaments kombiniert und zusätzlich BOLD Aktivität mithilfe von fMRT untersucht. Wie in der eben erwähnten Studie beobachteten sie signifikante Placeboeffekte in beiden Bedingungen, ebenfalls mit einem stärkeren Effekt in der Bedingung mit dem starken Placebo. Die Autoren beobachteten in den Placebobedingungen signifikante höhere BOLD Antworten im rACC, in der vorderen Inselrinde, im ventralen Striatum, und im PAG sowie reduzierte BOLD Antworten im S2 und im Thalamus. Zusätzlich beobachteten sie, dass das starke Placebo im Vergleich zum schwachen Placebo mit einer höheren BOLD

Antwort im rACC und einer tieferen BOLD Antwort in der hinteren Inselrinde während der Antizipation von Schmerz und der Schmerzstimulation verbunden war. Dies zeigt, dass die unterschiedlichen Konditionierungsformen und Instruktionen sowohl Schmerzbewertungen als auch neurale BOLD Signale beeinflussen können.

Die Beziehung und Kommunikation zwischen Proband und Experimentator oder zwischen Patient und Arzt ist ein weiterer wichtiger Faktor. In einem Experiment mit Patienten mit Reizdarmsyndrom verglich eine Studie limitierte Interaktion mit einer verstärkten Interaktion zwischen Patient und Experimentator während der Behandlung mit Placeboakupunktur (Kaptchuk u. a. 2008a). Die verstärkte Interaktion bestand aus einem längeren Gespräch und einer empathischen Interaktionsweise. Sie beobachteten, dass die verstärkte Interaktion zu einem deutlich stärkeren Placeboeffekt führte als die limitierte Interaktion zwischen Patient und Experimentator. Im gleichen Experiment variierte der Placeboeffekt trotz standardisierter Instruktion deutlich zwischen den unterschiedlichen Experimentatoren (Kelley u. a. 2009). Außerdem sind Effekte auf das Ausmaß des Placeboeffektes für die Kleidung, das Benehmen, die Sprache, den Status und andere Eigenschaften oder Verhaltensweisen des Arztes oder Experimentators nachgewiesen (Uhlenhuth u. a. 1966; Gryll und Katahn 1978; Blumhagen 1979; Moerman u. a. 1979; Thomas 1987; Blasi u. a. 2001).

Diese Studien zeigen, dass Kontextfaktoren sowohl Verhaltensdaten als auch neurale BOLD Signale beeinflussen können. Insbesondere Konditionierung ist ein wichtiger Faktor, um die Erwartung zu beeinflussen, wobei längere und deutlichere Konditionierungserfahrungen tendenziell mindestens initial zu stärkeren Placeboeffekten führen. Andere Kontexteffekte haben aber auch einen wichtigen Einfluss, und viele verschiedene Studien zeigen einen Einfluss von Faktoren innerhalb des Behandlungskontextes. Hier setzt die zweite Studie an: Wir untersuchten den Einfluss von Konditionierung in einem Behandlungserwartungskontext an sich im Vergleich zu Konditionierung in einem Kontext mit stimuluszentrierter Erwartung.

### 1.3.3 Individuelle Einflussfaktoren

Viele verschiedene Studien haben versucht, individuelle prädisponierende Faktoren für die Empfänglichkeit von Placebomanipulationen zu finden. Assoziationen zwischen individuellen Faktoren, wie zum Beispiel Persönlichkeit oder genetische Variationen, würden nicht nur das Verständnis der Mechanismen hinter den Placeboeffekten verbessern, sondern auch individuell angepasste Therapien ermöglichen, in denen diese Mechanismen bewusst je nach individueller Prädisposition in der Klinik gefördert werden können. Außerdem würde bei randomisierten klinischen Studien ein Verständnis der individuellen Empfänglichkeit für Placeboeffekte helfen, Medikamentenwirkungen unabhängiger von Placeboeffekten zu testen.

Verschiedene Persönlichkeits- und individuelle Faktoren wurden bisher mit dem individuellen Placeboeffekt in Verbindung gebracht. Mehrere Studien haben Optimismus und zum Teil auch Pessimismus mit Placeboeffekten assoziiert (Geers u. a. 2005, 2010; Morton u. a. 2009; Haanstra u. a. 2015). Placeboeffekte wurden aber auch mit Suggestibilität (De Pascalis u. a. 2002), Extraversion (Kelley u. a. 2009), dem Wunsch nach Erleichterung (Vase u. a. 2003), Zustandsangst (Morton u. a. 2010), Religiosität und hohen Werten auf der Sozialen Erwünschtheitsskala (Gelfand u. a. 1965), der Schwere der Symptome nach Postoperativem Schmerz (Levine u. a. 1979) und weiteren individuellen Faktoren in Verbindung gebracht (Horing u. a. 2014).

Neben Persönlichkeits- und anderen individuellen Faktoren wurden auch Assoziationen mit biologischen Faktoren gefunden. Neben Assoziation mit der Sensivität gegenüber Morphinium (Amanzio und Benedetti 1999) und sowohl weiblichem (Bjørkedal und Flaten 2012) als auch männlichem Geschlecht (Aslaksen u. a. 2011) sind insbesondere Studien zum Zusammenhang zwischen Placeboeffekt und genetischen Varianten durchgeführt worden. Es wurden unter anderem Assoziationen mit *COMT* (Hall u. a. 2012; Yu u. a. 2014), *FAAH* (Peciña u. a. 2014), *OPRM1* (Pecina u. a. 2015) und mehreren weiteren genetischen Varianten gefunden. Diese Assoziationen bestätigen, dass unter anderem dopaminerge, opioide und endocannabioide Transmittersysteme an Placeboeffekten beteiligt sind.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass verschiedene Persönlichkeits-, genetische und weitere individuelle Faktoren mit dem Placeboeffekt assoziiert wurden. Die Zusammenhänge sind jedoch nicht besonders konsistent (Kaptchuk u. a. 2008b; Whalley u. a. 2008). Optimismus ist wiederholt mit Placeboeffekten in Verbindung gebracht worden, jedoch stammen die meisten Studien aus der gleichen Arbeitsgruppe (Horing u. a. 2014). Daher ist es notwendig, die bisherigen Ergebnisse zu individuellen Faktoren mit Vorsicht zu interpretieren.

Mithilfe von MRT Methoden ist es auch möglich, zu untersuchen, ob individuelle neurobiologische Unterschiede in der Verarbeitung von Information oder die Struktur des Gehirns eines Probanden den Placeboeffekt beeinflussen. Es gibt Studien, die individuelle fMRT Aktivitätsmuster mit dem individuellen Placeboeffekt korrelieren (z.B. DLPFC, siehe 1.2 Neurobiologie), was aber nicht bedeutet, dass diese individuelle Höhe des BOLD Signals aufgrund von individuellen Prädispositionen auftritt. In diesem Abschnitt soll es primär um Studien gehen, die neurale Muster erfassen, denen eine gewisse Stabilität zugrunde liegt, und die unabhängig vom Placeboparadigma gemessen werden können.

Mehrere Studien versuchten individuelle Unterschiede im Gehirn mit individuellen Placeboantworten zu assoziieren, einige benutzten dazu Resting-State fMRT, eine Methode, die aufgabenunabhängige funktionelle Kopplung misst (Rosazza und Minati 2011) und individuell eine gewisse zeitliche Stabilität aufweist (Shehzad u. a. 2009; van den Heuvel u. a. 2009; Chou u. a. 2012).

Kong u. a. (2013a) modulierten Schmerzerwartung mit hohen und niedrigen Schmerzanzeigen und korrelierten den Unterschied in den Schmerzbewertungen mit vorher erhobener Resting-State funktioneller Kopplung. Individuelle Schmerzbewertungsunterschiede waren mit funktioneller Kopplung zwischen einem frontoparietalen Netzwerk und den linken und rechten PFC/linken rACC sowie zwischen dem sensomotorischen Netzwerk und dem linken und rechten Kleinhirn assoziiert.

In einem ähnlichen Paradigma verwendete eine Studie (Yu u. a. 2014) Resting-State fMRT, um die regionale Homogenität (lokale Synchronisation) zu messen. In ihrem Experiment war die regionale Homogenität im ventralen Striatum signifikant mit Konditionierungseffekten auf Schmerzbewertungsunterschiede assoziiert. Zusammen mit dem COMT-Genotyp und Offenheit-Persönlichkeitsdaten erklärte die regionale Homogenität im ventralen Striatum 59% der Varianz in der Veränderung der Schmerzbewertungen. Außerdem konnte Resting-State fMRT Probanden, die einen Placeboeffekt zeigen von Probanden, die keinen Placeboeffekt zeigen, in chronischen Rückenschmerz- (Hashmi u. a. 2012) und Knieschmerzpatienten (Hashmi u. a. 2014) unterscheiden.

Auch andere Verfahren wurden bisher verwendet. Mithilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung bestimmten Stein u. a. (2012) die Integrität von weißer Substanz mit fraktioneller Anisotropie und korrelierten dies mit der individuellen Placeboantwort. Die Integrität im DLPFC, im rACC und im Bereich des PAG wurde mit der individuellen Placeboantwort in Verbindung gebracht. Höhere Placeboantworten korrelierten mit erhöhter Integrität innerhalb der weißen Substanzverbindungen, die das PAG mit dem rACC und dem DLPFC verbinden.

Eine weitere Studie untersuchte mit Voxelbasierter Morphometrie den Zusammenhang zwischen der Dichte der grauen Substanz und der individuellen Placeboantwort (Schweinhardt u. a. 2009). Sie beobachteten, dass die einzelnen Placeboantworten mit der Dichte der grauen Substanz im bilateralen ventralen Striatum, der Inselrinde/dem temporalen Kortex und dem medialen frontalen Gyrus korrelierten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass mit bildgebenden Verfahren gemessene individuelle Unterschiede zum Teil die individuellen Unterschiede in den Placeboantworten erklären können. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch sehr uneinheitlich. Daher ist es nach wie vor unklar, welche neuronalen Unterschiede zentral für die Unterschiede in den Placeboantworten sind. Die hier präsentierten Ergebnisse müssen unabhängig repliziert und durch weitere Studien ergänzt werden, bevor weitreichendere Aussagen gemacht werden können.

Ein großer Anteil der Assoziationen mit individuellen Faktoren sind sehr inkonsistent, und Placeboeffekte zwischen verschiedenen Schmerzmodalitäten oder sogar in der gleichen Schmerzmodalität aber mit verschiedenen Placebos sind nicht korreliert (Lieberman 1964; Whalley u. a. 2008). Dies wirft die Frage auf, ob es überhaupt individuelle Faktoren gibt, die den Placeboeffekt beeinflussen. Eine wahrscheinliche Erklärung besteht darin, dass Placeboeffekte in Individuen ausgelöst werden, die empfänglich für den situationsspezifischen Behandlungskontext sind, und daher Kontext x Prädisposition Effekte beachtet werden müssen (Wager und Fields 2013). Dies kann zumindest einen Teil der Inkonsistenzen erklären.

## **1.4 Grundlagen von fMRT**

### **1.4.1 Physikalische Grundlagen von MRT**

Atomkerne mit einer ungleichen Anzahl von Protonen und Neutronen haben ein magnetisches Moment und reagieren auf die Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes. Wasserstoffatome bestehen aus 1 Proton und keinen Neutronen. Durch das häufige Vorkommen von Wasserstoff im menschlichen Körper wird das Signal beim MRT hauptsächlich durch Wasserstoffatome (einzelne Protonen) beeinflusst.

Baut man um die Protonen ein externes Magnetfeld auf, richten sich die Protonen parallel oder antiparallel zum externen Magnetfeld aus (z-Richtung). Während sich das magnetische Moment der Protonen im Ruhezustand gegenseitig aufheben, führt das externe Magnetfeld dazu, dass sich die Protonen parallel oder antiparallel zum Magnetfeld ausrichten. Durch das Magnetfeld richtet sich ein überzufälliger Teil der Protonen parallel zum Magnetfeld aus. Wenn man das magnetische Moment dieser Protonen aufsummiert, ergibt sich in der Summe eine Magnetisierung parallel zum externen Magnetfeld, auch longitudinale Magnetisierung genannt.

Zusätzlich zeigen die Protonen eine Präzessionsbewegung entlang der z-Achse (Magnetisierungsrichtung). Diese Ausrichtung der Präzessionsbewegung ist über die Protonen zufällig verteilt, d.h. es besteht keine Magnetisierung rechtwinklig zur z-Achse (Quermagnetisierung). Die Frequenz der

Präzession wird Larmor Frequenz genannt. Diese Frequenz ist abhängig von der Stärke des externen Magnetfeldes.

Wird nun ein hochfrequentes Zusatzfeld auf der entsprechenden Frequenz dazu geschaltet, verändert das die Magnetisierung der Protonen. Während die longitudinale Magnetisierung reduziert wird oder verschwindet (Sättigung), beginnen die Protonen in einer gemeinsamen Phase zu schwingen, d.h. es wird eine Quermagnetisierung aufgebaut. Nach dem Ende des hochfrequenten Zusatzfeldes richten sich die Protonen wieder überzufällig entlang der Magnetisierungsrichtung des externen Magnetfeldes aus. Die longitudinale Magnetisierung wird langsam wieder aufgebaut. Dies wird auch T1 Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation genannt. Diese Relaxation ist unterschiedlich je nach Gewebe, in dem sich das Proton befindet.

Gleichzeitig beginnt sich die gemeinsame Ausrichtung der Präzessionsbewegung durch lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld wieder aufzuheben und die Quermagnetisierung baut sich ab. Dies wird auch T2 Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation genannt. Die Relaxation ist auch abhängig vom umgebenden Gewebe. Die Präzessionsbewegung hebt sich jedoch aufgrund von Inhomogenitäten im externen Magnetfeld schneller auf als theoretisch angenommen. Die Kombination der T2 Relaxation mit Einberechnung der externen Inhomogenitäten wird T2\* genannt. Die Veränderung der Magnetisierung zurück in den Ausgangszustand verursacht ein elektrisches Signal, welches gemessen werden kann. Dieses Signal wird danach von analog zu digital umgewandelt, und anschließend wird per Fourier Transformation aus dem k Raum das Bild berechnet.

#### **1.4.2 Physiologische Grundlagen von fMRT**

Als nächstes stellt sich die Frage, warum Magnetisierungsunterschiede es uns erlauben, Rückschlüsse auf die Gehirnaktivität zu treffen. Zwei zentrale Mechanismen sind entscheidend daran beteiligt. Dies ist einerseits der BOLD Kontrast und andererseits die Neurovaskuläre Kopplung. Die Gehirnaktivität kann nicht direkt gemessen werden, jedoch kann ein sogenannter

BOLD Kontrast gemessen werden, der unter anderem in direktem Zusammenhang zur synaptischen Aktivität und daher zur Übertragung von Information im Gehirn steht (Logothetis u. a. 2001). Eine erste in vivo Beobachtung vom BOLD Kontrast wurde 1990 von Ogawa u. a. berichtet (Ogawa u. a. 1990).

Um Sauerstoff im Blut zu transportieren, werden rote Blutkörperchen benötigt. Die roten Blutkörperchen beinhalten Hämoglobin, welches Sauerstoff binden kann. Desoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch, während oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist. Paramagnetisches desoxygeniertes Hämoglobin führt zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und daher zu einer Abnahme der Relaxationszeit T<sub>2</sub>. Daher würde man erwarten, dass durch Gehirnaktivität die Signalstärke abnimmt (Ogawa u. a. 1990). Dies ist jedoch aufgrund eines weiteren Mechanismus, der Neurovaskulären Kopplung, nicht so.

Wird an einer Stelle im Gehirn aufgrund höherer synaptischer Aktivität mehr Sauerstoff und Glucose benötigt, führt das initial zu mehr desoxygeniertem Hämoglobin. Nach etwa zwei Sekunden wird der erhöhte Bedarf jedoch überkompensiert, d.h. es kommt zu einem Anstieg an oxygeniertem Hämoglobin, der nach einigen wenigen weiteren Sekunden ein Maximum erreicht und anschließend wieder abnimmt. Das bedeutet, dass zwar initial eine kleine Abnahme der Signalstärke stattfindet, aber durch die Neurovaskuläre Kopplung es primär zu einer Zunahme der Signalstärke kommt. Diese Mechanismen sind entscheidend daran beteiligt, dass wir Rückschlüsse aufgrund der im MRT gemessenen Signalstärke auf die lokale Gehirnaktivität zu ziehen können.

## **2 Studie 1: Erwartung interagiert mit Behandlung um Schmerzlinderung zu verstärken. Eine fMRT Studie.**

### **2.1 Einleitung**

Therapeutische Ergebnisse, wie die Schmerzlinderung nach der Verabreichung eines Analgetikums, reflektieren nicht nur reine pharmakologische Wirkungen - sie hängen auch von Kontextfaktoren ab, wie zum Beispiel Erwartungen, Hoffnungen und Glauben an die Behandlung (Enck u. a. 2008; Price u. a. 2008; Benedetti u. a. 2011b). Die Beziehung zwischen bestimmten Medikamenten- und Kontextfaktoren ist von hohem theoretischem und klinischem Interesse. Aus therapeutischer Sicht ist es wünschenswert, Behandlungswirkungen zu maximieren. Daher ist es neben der Auswahl der geeigneten Behandlung wichtig, positive kontextuelle Einflüsse zum Behandlungsergebnis möglichst zu nutzen (Pollo und Benedetti 2009; Doering und Rief 2012). Aus methodologischer Sicht ist das Zusammenspiel von pharmakologischen und kontextuellen Effekten entscheidend, da randomisierte klinische Studien auf der Annahme der Additivität von pharmakologischen und kontextuellen Effekten beruhen (Beecher 1955). Allerdings wird das genaue Zusammenspiel von Pharmakotherapie und kognitiven Faktoren immer noch unzureichend verstanden. Obwohl Interaktionen von Medikamenten und Erwartung in verschiedenen Bereichen beobachtet wurden (Kirsch und Rosadino 1993; Mitchell u. a. 1996; Volkow u. a. 2003; Kong u. a. 2006b), haben bisher nur wenige Studien das genaue Zusammenspiel von analgetischen Medikamentenwirkungen und Erwartungen untersucht.

Eine Studie hat gezeigt, dass positive und negative Erwartungen in der Lage sind, die analgetischen Behandlungsergebnisse während einer Infusion des  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten Remifentanil zu modulieren (Bingel u. a. 2011). Allerdings konnte diese Studie keine Interaktion untersuchen, da die Behandlung (d.h. das Medikament) nicht variiert wurde.

Eine aktuelle Studie verwendete verschiedene Dosierungen von Remifentanil und fand Hinweise auf eine additive Wirkung, d.h. keine Interaktion zwischen Medikament und Erwartung auf die

Bewertung von Schmerzen oder BOLD Signalen (Atlas u. a. 2012). Beide Studien untersuchten die Behandlung mit Opioiden. Da Erwartung und Erfahrung von Schmerzlinderung mit der Freisetzung von endogenen Opioiden verbunden ist, kann eine additive Wirkung erwartet werden, da sich die endogenen und exogenen Opioiden einfach addieren könnten (Levine u. a. 1978; Amanzio und Benedetti 1999; Eippert u. a. 2009a). Dennoch könnten Synergieeffekte in Bezug auf einen anderen Neurotransmitter oder ein anderes Rezeptorsystem (Benedetti u. a. 2011a), einen bestimmten psychologischen Mediator oder aufgrund einer positiven Rückkopplung zwischen Medikamentenwirkungen und psychologischen Faktoren (z.B. Stärkung der Erwartungen durch das Erfahren einer einsetzenden Schmerzlinderung) vorhanden sein. In Anbetracht des letztgenannten Punkts, müssen Medikamente nicht unbedingt in das zentrale Nervensystem (ZNS) eindringen, um einen Interaktionseffekt zu erzeugen.

Das Ziel dieser Studie war es, einen möglichen Interaktionseffekt zwischen einer lokalen analgetischen Behandlung und Erwartungseffekten auf die Schmerzwahrnehmung und die damit verbundenen neuronalen Prozesse zu untersuchen. Wir verwendeten Hitzeschmerzreize auf Capsaicin-sensibilisierter Haut, ein etabliertes Modell für klinische Schmerzen (Finnerup u. a. 2007; Shenker u. a. 2008) und kombinierten eine topische Lidocain-Prilocain Behandlung (T) mit einer Manipulation der Behandlungserwartung (E) in einem voll gekreuzten Placebo-Design (Rohsenow und Marlatt 1981). Dies führte zu vier Bedingungen: offene Behandlung (T+E+), versteckte Behandlung (T+E-), Placebo (T-E+) und Kontrolle (T-E-). Wir erfassten Schmerzbewertungen, Erwartungsbewertungen und BOLD Antworten mittels fMRT. Dies erlaubte uns, medikamentenbedingte und erwartungsbedingte Auswirkungen auf der Verhaltens- und neuronalen Ebene zu trennen und zu testen, ob sie bei der Verarbeitung von Schmerzreizen interagieren.

## **2.2 Material und Methoden**

### **2.2.1 Probanden**

39 junge, gesunde Probanden nahmen an dieser Studie teil. Von 7 Probanden konnten nur unvollständige Daten erhoben werden aufgrund technischer Probleme oder aufgrund abnormaler Hitzeschmerzschwellen (auf Capsaicin). Alle Analysen wurden mit den verbleibenden 32 Probanden (Durchschnittsalter  $25,6 \pm 3,3$  [19-33] Jahre; 17 männlich, 15 weiblich) durchgeführt. Ausschlusskriterien waren neurologische Erkrankungen (einschließlich Schmerzsyndrome), Hautschäden an den Unterarmen, aktuelle Medikation (mit Ausnahme von oralen Kontrazeptiva), Medikamentenmissbrauch und Schwangerschaft. Keiner der Probanden gab relevante depressive Symptome an ( $BDI-II > 14$ ). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zugelassen und alle Teilnehmer gaben in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki ihre schriftliche Zustimmung.

### **2.2.2 Experimentelles Paradigma**

Die Probanden wurden mithilfe einer Internet-Werbepattform, die häufig von Studenten der Universität Hamburg besucht wird, rekrutiert. Den Probanden wurde gesagt, dass diese Studie den Einfluss einer schmerzstillenden Salbe (" Lidocain-Prilocain, ein sehr wirksames Schmerzmittel ") auf die durch schmerzhafte Hitzereize auf Capsaicin sensibilisierter Haut hervorgerufene Gehirnaktivität, als ein Modell des klinischen Schmerzes, untersucht. Vor dem Experiment wurde die Eignung der Probanden für die Teilnahme am Experiment telefonisch abgeklärt.

Das Studiendesign kombinierte ein etabliertes Placebo-Salben Paradigma mit Lidocain-Prilocain Behandlung auf Capsaicin sensibilisierter Haut als ein effektives therapeutisches Modell (Shenoy u. a. 2011; O'Neill u. a. 2012). Dies erlaubte uns, die Umsetzung eines 2 x 2 faktoriellen Designs mit den Faktoren Medikamentenbehandlung (T) und Behandlungserwartung (E). Demzufolge

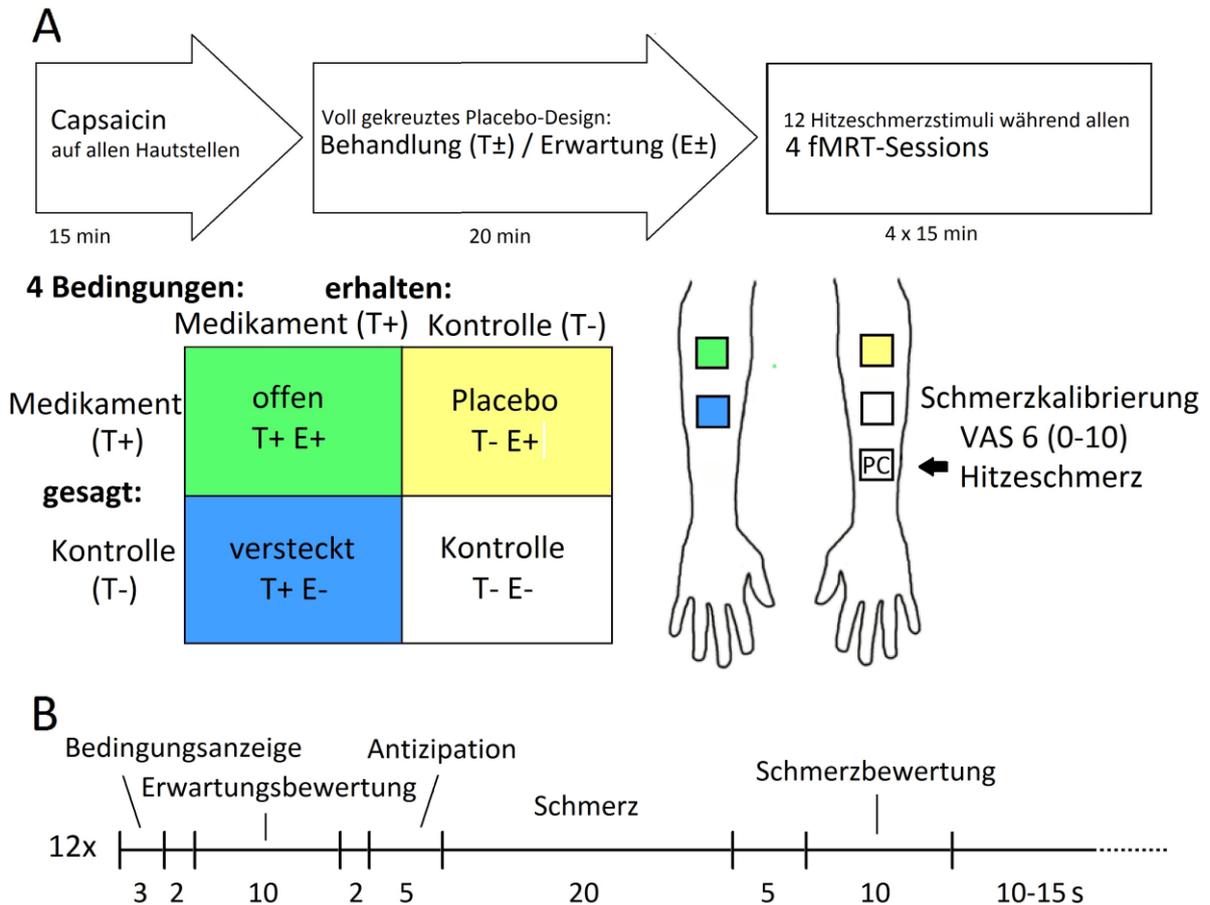
umfasste unsere Studie 4 Versuchsbedingungen (Abbildung 1A): offene Behandlung (T+E+), versteckte Behandlung (T+E-), Placebo (T-E+) und eine Kontrollgruppe (T-E-).

Als erstes wurden die Probanden über das experimentelle Verfahren informiert und unterzeichneten die Einverständniserklärungen. Als nächstes wurde ein Bewertungstraining der verwendeten VAS (siehe weiter unten) durchgeführt. Anschließend wurden 5 Markierungen von der Größe 3x3cm in den Bedingungen entsprechenden Farben (zwei grüne für die Bedingungen mit Behandlungserwartung, zwei rote für die Bedingungen ohne Behandlungserwartung, eine schwarze für die Schmerzgrenze) auf der linken und rechten Unterarminnenseite der Probanden (Abbildung 1A) aufgezeichnet. Für jede Bedingung wurde eine separate Hautstelle (zwei auf dem linken, zwei auf dem rechten am Unterarm) verwendet.

Die Probanden wurden dann vom Versuchsleiter, der einen weißen Mantel trug, besucht. Er stellte die Lidocain-Prilocain Salbe als eine sehr effektive analgetische Behandlung vor. Direkt danach füllten die Probanden einen Fragebogen über ihre Erwartung hinsichtlich der Schmerzen mit und ohne die angekündigte Behandlung (0 - 10, die Endpunkte waren mit "keine Schmerzen" und "unerträglichen Schmerzen" bezeichnet), sowie einen Fragebogen über ihre derzeitige Stimmung und ihr derzeitiges Angstlevel (Kendall u. a. 1976; Steyer u. a. 1997), aus. Zehn Minuten vor dem Betreten des MR-Scanners, erhielten die Probanden Capsaicin-Creme (ABC-Wärmecreme®, 0,075% Capsaicin, Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland) auf allen fünf gekennzeichneten Hautstellen. Unmittelbar vor Betreten des MR-Gerätes wurden die Reste der Capsaicin-Creme von der Haut entfernt.

Anschließend wurde die lokalanalgetische Salbe (EMLA®, Lidocain-Prilocain Salbe, Astrazeneca, Wedel, Deutschland) und eine identisch aussehende Kontrollsalbe, bestehend aus den gleichen Grundbestandteilen ohne Wirkstoffe, aufgetragen. Die Applikationsstellen und die Reihenfolge der Bedingungen wurden über alle Teilnehmenden in vier pseudo-randomisierten Sequenzen ausbalanciert. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d.h. weder die Probanden noch der

Versuchsleiter kannten die Applikationsstellen der realen Behandlung. Alle Hautstellen wurden dann mit Pflastern bedeckt.



**Abbildung 1: Voll gekreuztes Placebo-Design (Studie 1).**

**(A)** Medikamentenbehandlung (Lidocain-Prilocain) wurde in der offenen Behandlungs- (T+E+) und der versteckten Behandlungsbedingungen (T+E-) angewandt. Eine Behandlungserwartung wurde in der offenen Behandlungs- (T+E+) und der Placebobedingung (T-E+) induziert. Eine individuell kalibrierte Temperatur entsprechend einer VAS-Bewertung von 6 (0 - 10) wurde für alle vier fMRT-Sessions verwendet. **(B)** In jedem Durchgang wurden eine Bedingungsanzeige, eine Behandlungserwartungsbewertung, eine Antizipationsphase, eine Schmerzstimulation und eine Schmerzintensitätsbewertung präsentiert. Während jeder der vier fMRT-Sessions wurden zwölf Durchgänge durchgeführt.

Zur Erzeugung von Hitzeschmerzreizen wurde eine Peltier Thermode verwendet (TSAII, Medoc, Ramat Yishai, Israel). Vor dem Start des Experiments wurde eine Temperaturkalibrierung durchgeführt, um ein Schmerzniveau von ca. 6 auf der VAS (0-10) zu erreichen. Die Kalibrierung wurde auf einer zusätzlichen Hautstelle am linken Unterarm mithilfe einer Hitzeschmerz-Schwellenbestimmung durchgeführt. Die Hitzeschmerz-Schwellebestimmung wurde nach der „Method of Limits“ (Fruhstorfer u. a. 1976) mit einer Steigung von 0,3 °C/s durchgeführt. Die Probanden mussten eine Taste drücken, sobald sie Schmerzen spürten. Fünf zusätzliche Blöcke von je 3 Schmerzreizen (10s Dauer) wurden bei jedem Probanden dazu verwendet, eine individuelle Stimulationstemperatur, die ca. 6 auf der VAS (0-10) entspricht, zu erreichen. Der Bereich der Stimulationstemperaturen reichte von 36 bis 48 °C. Die bestimmte Temperatur wurde für jede Versuchsperson während dem gesamten Experiment verwendet.

Während der Kalibrierung lagen die Probanden im MR-Scanner, wobei jedoch keine bildgebenden Messungen durchgeführt wurden. Dies ermöglichte den Probanden, sich an die MR-Scanner-Umgebung und an die Schmerzreize zu gewöhnen. Sobald die Kalibrierung beendet war, wurden die Reste der Salbe entfernt und alle markierten Hautstellen wurden wiederum mit Pflastern bedeckt, bis sie für die Testung gebraucht wurden. Die Steuerung des experimentellen Timings und der Darbietung der Stimuli erfolgte mit Cogent 2000 v1.25 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Die Probanden benutzten eine standardisierte Tastenbox, um Antworten zu geben. Verhaltensdaten wurden unter Verwendung von Matlab 2009B (Mathworks, Natick, USA) gesammelt.

Die fMRT-Messungen bestanden aus vier fMRT-Sessions, die jeweils einer experimentellen Bedingung entsprachen. Jede fMRT-Session bestand aus 12 Hitzeschmerz-Durchgängen (Abbildung 1B). Jeder Durchgang begann mit einer Bedingungsanzeige (3s), die je nach Bedingung angab, ob der Proband in dieser fMRT-Session eine Behandlung erwarten sollte (E+) oder nicht erwarten sollte (E-). Nach einem Fixationszeitraum (weißes Fixationskreuz, 2s) bewerteten die Teilnehmer ihre Behandlungserwartung auf einer VAS (0-10, Endpunkte mit "keine

Schmerzlinderung" und "vollständige Schmerzlinderung" gekennzeichnet, 10s). Darauf folgte ein weiterer Fixationszeitraum (2s). Während der folgenden Antizipationsphase (5s) wurde das Fixationskreuz rot, das dem Probanden signalisierte, dass die schmerzhafte Stimulation bald folgen wird. Die Schmerzstimulation dauerte 20 Sekunden (1,5s Steigerung, 17s Plateauphase, 1,5s Abfall). Nach einer Verzögerung von fünf Sekunden bewerteten die Probanden ihre wahrgenommene Schmerzintensität auf einer VAS-Skala (0 - 10, Endpunkte mit "keine Schmerzen" und "unerträglichen Schmerzen", 10s). Das Intervall zwischen den Durchgängen variierte zwischen 10 und 15 Sekunden. Zwischen den fMRT-Sessions wurde eine Umpositionierung der Thermode auf die Hautstelle, die der nachfolgenden experimentellen Bedingung entsprach, vorgenommen. Nachdem alle vier fMRT-Sessions abgeschlossen waren, wurde ein anatomischer T1-Scan durchgeführt. Das Experiment wurde mit einem Aufklärungsgespräch außerhalb des Scanners abgeschlossen. Die Probanden wurden über die vorhergehende Täuschung informiert und erneut um die Erlaubnis gebeten, die gesammelten Daten zur Verwendung freizugeben. Keiner der Probanden hat seine Zustimmung verweigert.

### **2.2.3 MRI Datenerhebung**

Die bildgebenden Daten wurden mithilfe eines 3-Tesla-Systems (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland), ausgestattet mit einer 32-Kanal-Kopfspule, gemessen. Um die BOLD Antworten zu messen, wurde eine T2\*-gewichtete Gradienten-Echo-Planar-Standard-bildgebungssequenz verwendet (Wiederholungszeit: 2,58s; Echozeit: 26 ms; Flip-Winkel: 80°, Sichtfeld: 220x220mm<sup>2</sup>; GRAPPA Pat Faktor: 2). Jedes Volumen bestand aus 42 Querschnitten mit einer Voxelgröße von 2x2x2mm<sup>3</sup> und 1 mm Zwischenraum. Die Aufnahmen wurden probandenspezifisch um ca. 30 ° gegenüber der AC-PC Linie geneigt. Dies ermöglichte Aufnahmen des ganzen Gehirns, einschließlich des Hirnstamms. Die ersten vier Volumen jeder fMRT-Session wurden aufgrund des Sättigungseffektes für T1 verworfen. Hochauflösende anatomische T1-Scans

wurden unter Verwendung einer MPRAGE Sequenz mit einer Voxel Größe von  $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$  gemessen.

#### **2.2.4 Analyse der Verhaltensdaten**

Die verhaltensbezogene Datenanalyse wurde mit SPSS 20 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Zuerst wurden die Mittelwerte der Schmerzbewertungen und die Mittelwerte der Behandlungserwartungen über alle 12 Durchgänge für jede fMRT-Session berechnet. Anschließend wurde ein linear-gemischtes Modell mit Maximum-Likelihood-Schätzung mit zwei Messwiederholungsprädiktoren (Behandlung gegenüber keiner Behandlung und Erwartung gegenüber keiner Erwartung) verwendet, um den Behandlungshaupteffekt, den Erwartungshaupteffekt und die Interaktionseffekte zu analysieren. Aufgrund eines zeitabhängigen Abfalls der Wirksamkeit von Capsaicin im Verlauf des Experiments wurde auch die Reihenfolge der Bedingungen als eine Kovariable in allen Verhaltensanalysen von Schmerzbewertungsdaten berücksichtigt. Die Behandlungserwartungsbewertungen wurden unter Verwendung einer Messwiederholungs-ANOVA mit den Faktoren Medikamentenbehandlung, erwartete Behandlung und Zeit analysiert. Nicht-Sphärizität wurde mit dem Greenhouse-Geisser Verfahren korrigiert. Die Ergebnisse wurden mit  $P < 0,05$  (einseitig, aufgrund klar gegebener a priori Hypothesen) als signifikant betrachtet.

#### **2.2.5 Analyse der fMRT Daten**

Die Vorverarbeitung und die statistischen Analysen der fMRT-Daten wurden unter Verwendung von SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) durchgeführt. Die Datenvorverarbeitung bestand aus einer Bewegungskorrektur („realignment“ und „unwarp“), einer Koregistrierung des T1 anatomischen Scans mit den funktionellen Bildern, einer räumlichen Normalisierung unter Verwendung der aus der Segmentierung des anatomischen T1 Bildes erhaltenen Transformationsparameter und schließlich einer Glättung mit einem 6-mm

(Halbwertsbreite) isotropen Gaußschen Kernel. Ein Hochpassfilter mit einem Wert von 128 Sekunden wurde verwendet und eine Korrektur für die zeitlichen Autokorrelationen wurde unter Verwendung eines autoregressiven Modells erster Ordnung durchgeführt.

Die fMRT-Daten-Analyse basiert auf einem allgemeinen linearen Modell, wie in SPM8 implementiert. Die First-Level Analyse beinhaltete für jede fMRT-Session fünf experimentelle Regressoren: die Bedingungsanzeige beim Versuchsstart, die Behandlungserwartungsbewertung, die Antizipationsphase, die Schmerzstimulation und die Schmerzintensitätsbewertung. Zusätzlich wurde pro fMRT-Session eine Konstante verwendet, was zu einer Gesamtzahl von 24 Regressoren für jede Versuchsperson führte.

Der Beginn der Schmerzstimulationsregressoren wurde im Verhältnis zum Startsignal, welches an die Thermode gesendet wurde, um 3 Sekunden nach hinten verschoben. Diese Verschiebung berücksichtigt die Verzögerung der subjektiven Schmerzwahrnehmung im Vergleich zum Beginn des Temperaturanstiegs (Schoell u. a. 2010). Jeder Regressor wurde unter Verwendung einer Boxcar-Funktion, gefaltet mit einer hämodynamischen Antwort Funktion, modelliert. Nach der Modellschätzung wurden die Haupteffekte (t-Statistiken) für jeden Voxel und für jeden Regressor während der Antizipationsphase und der Schmerzstimulationsphase berechnet. Die nachfolgenden Kontrastbilder wurden dann für eine Second-Level Gruppenanalyse verwendet. Eine Messwiederholungs-ANOVA wurde mit dem Faktor Probanden als zufälliger Effekt und der Bedingung als festen Effekt verwendet. Wie in der Analyse der Verhaltensdaten wurde zusätzlich die Abfolge der Bedingungen als zusätzliche Messwiederholungsvariable eingefügt, um die zeitabhängige Fehlervarianz zu reduzieren.

Für alle Bilddatenanalysen wurden die Ergebnisse bei  $P < 0,05$  als signifikant angesehen und für multiple Vergleiche unter Verwendung eines „family-wise error rate“ (FWE) Ansatzes korrigiert. In A-priori interessanten Regionen, basierte die Korrektur auf einem „Small Volume“-Ansatz auf Basis von Koordinaten, die aus früheren Studien über Schmerzverarbeitung stammen (Eippert u. a. 2009a; Schweinhardt u. a. 2009; Bingel u. a. 2011). Für alle anderen Hirnregionen wurde eine

FWE Korrektur über das ganze Gehirn angewendet. Zur Veranschaulichung wurde für die statistischen Karten ein unkorrigierter Schwellenwert von  $P < 0,005$  und eine Voxelanzahl von mindestens 10 verwendet und auf einem mittleren Strukturbild aller Probanden dargestellt. Für alle Aktivierungen wurden x, y, z-Koordinaten im MNI (Montreal Neurological Institute) Standard-Raum verwendet.

## 2.3 Resultate

### 2.3.1 Verhaltensdaten

Vor dem Betreten des MR-Scanners erwarten die Probanden ein deutlich geringeres Schmerzniveau in den Durchgängen, die als behandelt beschrieben wurden (offene Behandlung (T+E+) und Placebo (T-E+)) im Vergleich zu den Durchgängen, die als nicht behandelt beschrieben wurden (versteckte Behandlung (T+E-) und Kontrolle (T-E-),  $3,7 \pm 1,8$  gegenüber  $6,9 \pm 1,9$  (Mittelwert  $\pm$  SD),  $F(1,31) = 131,0$ ;  $P < 0,001$ ). Dies zeigt, dass die anfängliche Erwartungsmanipulation erfolgreich war.

Die Durchschnittstemperatur, die einer VAS-Bewertung von 6 entsprach, war  $39,8 \pm 2,9$  °C (auf Capsaicin vorbehandelter Haut). Über alle experimentellen fMRT-Sessions hinweg bewerteten die Probanden die Schmerzintensität im Mittel mit einer VAS Bewertung von  $5,5 \pm 2,9$ . Dies weist darauf hin, dass die individuellen Temperaturen richtig kalibriert waren.

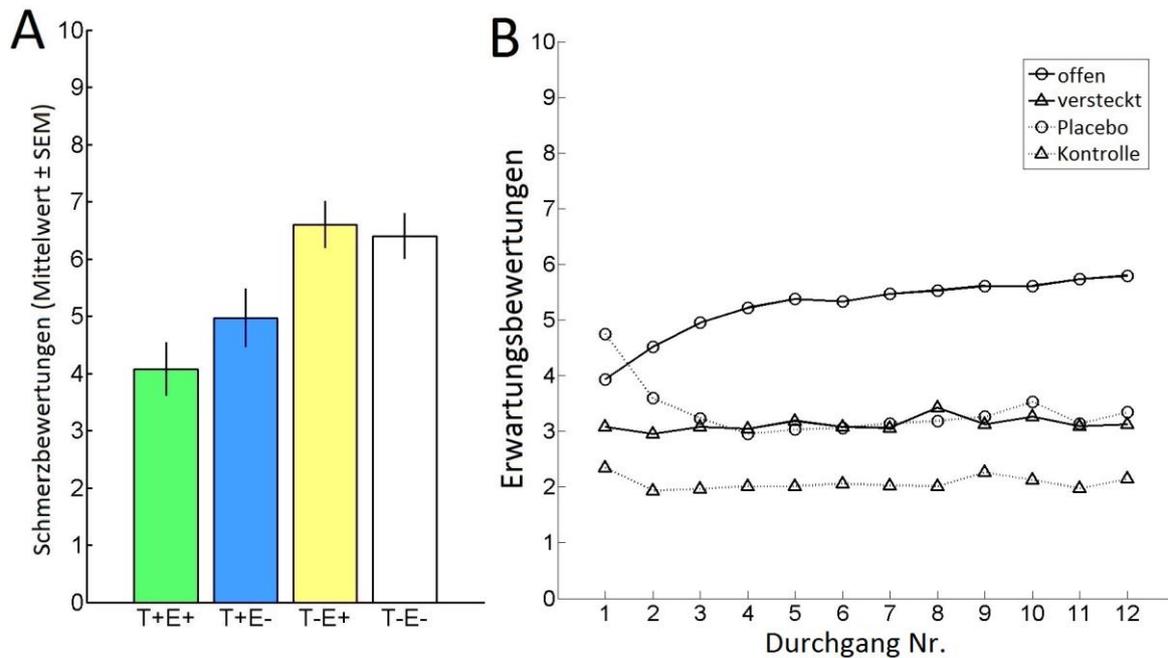
Zunächst testeten wir den Haupteffekt der Lidocain-Prilocain Behandlung. Die Schmerzbewertung zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung (Abbildung 2A, Tabelle 1). In den beiden Medikamentenbehandlungsbedingungen (offene Behandlung und versteckte Behandlung) erlitten die Probanden signifikant weniger Schmerzen im Vergleich zu den Bedingungen mit der Kontrollsalbe (Placebo und Kontrolle,  $F(1,96) = 44,2$ ;  $P < 0,001$ ;  $4,5 \pm 2,8$  gegenüber  $6,5 \pm 2,3$ ). Dies zeigt, dass die Lidocain-Prilocain Behandlung erfolgreich war.

Anschließend verglichen wir die beiden Erwartungsbedingungen, wo Behandlung erwartet wurde (offene Behandlung und Placebo) mit den beiden Bedingungen, wo keine Behandlung erwartet

wurde (versteckte Behandlung und Kontrolle). Wir haben keinen signifikanten Haupteffekt der Erwartung von Behandlung im Vergleich zur Erwartung keiner Behandlung auf die Schmerzbewertung feststellen können (n.s.;  $5,3 \pm 2,8$  gegenüber  $5,7 \pm 2,7$ ).

Der Erwartungseffekt in den Behandlungsbedingungen (die offene Behandlung im Vergleich mit der versteckten Behandlung) war jedoch signifikant. Die Probanden berichteten über bedeutend weniger Schmerzen in der offenen Behandlungsbedingung gegenüber der versteckten Behandlungsbedingung ( $F(1,31) = 3,0$ ;  $P < 0,05$ ;  $4,1 \pm 2,7$  gegenüber  $5,0 \pm 2,9$ ). Schließlich untersuchten wir, ob es eine Interaktion zwischen der Lidocain-Prilocain Behandlung mit der Erwartungsmanipulation gibt. Der Erwartungseffekt war in den Behandlungsbedingungen deutlich grösser im Vergleich zu den Nicht-Behandlungsbedingungen ([offene Behandlung - versteckte Behandlung] > [Placebo - Kontrolle],  $F(1,96) = 2,9$ ;  $P < 0,05$ ). Dieser Effekt wurde vor allem durch den signifikanten Unterschied zwischen der offenen Behandlung und der versteckten Behandlung (siehe oben) hervorgerufen, während der Unterschied zwischen Placebo und Kontrolle nicht signifikant war (n.s.;  $6,6 \pm 2,3$  gegenüber  $6,4 \pm 2,3$ ).

Die Bewertung der Behandlungserwartung (Abbildung 2B, Tabelle 1) war signifikant höher in den Behandlungsbedingungen im Vergleich zu den Nicht-Behandlungsbedingungen ( $F(1,31) = 13,3$ ;  $P < 0,001$ ). Zusätzlich war die Bewertung der Behandlungserwartung signifikant höher in den Erwartungsbedingungen im Vergleich zu den Nicht-Erwartungsbedingungen ( $F(1,31) = 20,5$ ;  $P < 0,001$ ). Es gab auch eine signifikante Dreifach-Interaktion: Medikamentenbehandlung x Behandlungserwartung x Zeit ( $F(1,31) = 3,9$ ;  $P < 0,05$ ).



**Abbildung 2: Verhaltensdaten (Studie 1).**

**(A)** Mittelwert  $\pm$  SE der Schmerzbewertung für die Bedingungen: offene Behandlung (T+E+), versteckte Behandlung (T+E-), Placebo (T-E+) und Kontrolle (T-E-). Wir beobachteten einen Haupteffekt der Medikamentenbehandlung, einen Erwartungseffekt in den Behandlungsbedingungen und eine Interaktion zwischen Behandlungserwartung und Medikamentenbehandlung. **(B)** Mittlere Erwartungsbewertungen im Verlauf der fMRT-Sessions. Wir beobachteten einen Haupteffekt der Medikamentenbehandlung und einen Haupteffekt der Erwartung.

Mittelwert $\pm$ SD	offen(T+E+)	versteckt(T+E-)	Placebo (T-E-)	Kontrolle(T-E-)
Erwartung	5.26 $\pm$ 2.6	3.12 $\pm$ 2.8	3.35 $\pm$ 2.4	2.08 $\pm$ 2.5
Schmerz	4.07 $\pm$ 2.7	4.96 $\pm$ 2.9	6.60 $\pm$ 2.3	6.40 $\pm$ 2.3

**Tabelle 1: Mittelwert  $\pm$  SD der Verhaltensdaten (Studie 1).**

Behandlungserwartungen und Schmerzbewertungen für alle vier Bedingungen.

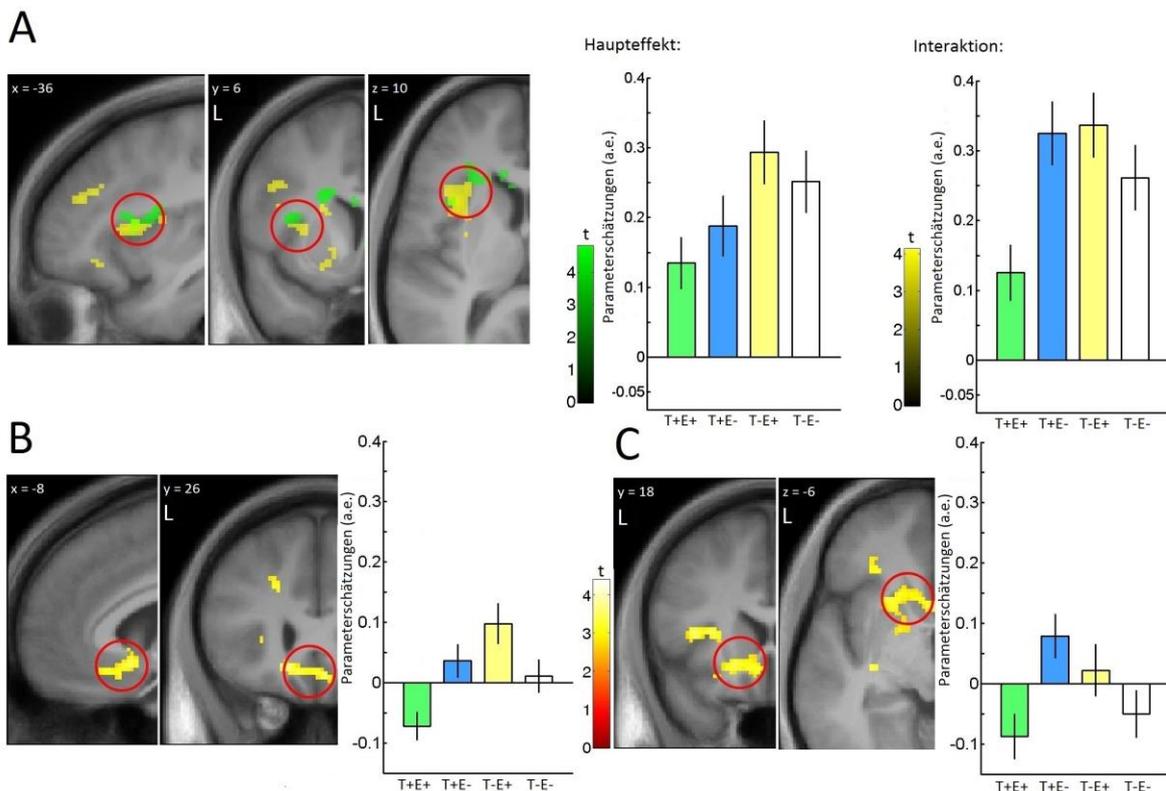
## 2.3.2 Daten der Bildgebung

### 2.3.2.1 BOLD Antworten auf schmerzhafte Hitzereize auf mit Capsaicin vorbehandelter Haut:

Die Schmerzreize (alle Schmerzstimulationen > fMRT-Baseline) erhöhten die Aktivität in einem Netzwerk von Regionen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (Apkarian u. a. 2005). Wir fanden bilaterale Aktivität im Thalamus (T(92) = 14,04; P <0,001 [16 6 12]; T(92) = 11,20; P <0,001 [-14 10 0]), im S1 (T(92) = 19,26; P <0,001 [62 -38 40]; T(92) = 9,41; P <0,001 [-58 -42 46]), im S2 (T(92) = 18,09; P <0,001 [60 -16 24]; T(92) = 18,45; P <0,001 [-58 -26 20]), in der Inselrinde (T(92) = 24,02; P <0,001 [52 16 -2]; T(92) = 19,85; P <0,001 [-38 12 -2]), im ACC (T(92) = 15,83, P <0,001 [0 26 40]), im DLPFC (T(92) = 15,86; P <0,001 [42 36 30]; T(92) = 7,58; P <0,001 [-44 30 30]) und im Kleinhirn (T(92) = 12,34; P <0,001 [-22 -66 -48]; T(92) = 8,49; P <0,001 [36 -66 -26]).

### 2.3.2.2 Die neurale Repräsentation vom Lidocain-Prilocain Behandlungseffekt:

Wir überprüften, ob eine Medikamentenbehandlung eine geringere Aktivität in den auf Schmerz reagierenden Hirnregionen ([Placebo + Kontrolle] > [Offene Behandlung + versteckte Behandlung]) aufweisen würde. Wir beobachteten Signaländerungen in der bilateralen vorderen Inselrinde (T(92) = 4,02; P <0,01 [38 12 14]; T(92) = 3,95; P <0,05 [-38 4 14]) während den Medikamentenbehandlungsbedingungen im Vergleich mit den Nicht-Behandlungsbedingungen (Abbildung 3A, in grün). Der umgekehrte Kontrast ([offene Behandlung + versteckte Behandlung] > [Placebo + Kontrolle]) ergab keine signifikanten Ergebnisse.



**Abbildung 3: fMRT Daten (Studie 1).**

**(A)** BOLD Aktivierung und Parameterschätzer  $\pm$  SE aus den Voxeln mit den Höchstwerten, die mit dem Haupteffekt der Behandlung (Grün) in der Inselrinde (-38 4 14) assoziiert sind. BOLD Aktivierung und Parameterschätzer  $\pm$  SE, die mit der Interaktion zwischen Behandlungserwartung und Medikamentenbehandlung (Gelb) in der Inselrinde (-34 12 10), **(B)** im ACC (-16 26 -10) und **(C)** im ventralen Striatum (-8 16 -10) assoziiert sind. Der Farbbalken zeigt T-Werte und die Visualisierungsschwelle ist bei  $P < 0,005$  mit einer Voxelanzahl von mindestens 10 festgelegt.

### 2.3.2.3 Hirnregionen, die Erwartungseffekte in den Medikamentenbedingungen zeigen:

Wir überprüften weiter, ob wir mit Erwartung assoziierte Hirnaktivität in den Medikamentenbehandlungsbedingungen (versteckte Behandlung > offene Behandlung) beobachten konnten. Wir beobachteten höhere Signale in der versteckten Behandlungsbedingung im bilateralen S2 ( $T(92) = 3,64$ ;  $P < 0,05$  [54-24 34];  $T(92) = 3,48$ ;  $P < 0,05$  [-54 -26 34]), in den bilateralen vorderen Inselrinden ( $T(92) = 3,90$ ;  $P < 0,05$  [-34 10 8];  $T(92) = 3,68$ ;  $P < 0,05$  [34 14 8]), im mittleren cingulären Kortex ( $T(92) = 3,99$ ;  $P < 0,01$  [4 14 32]) und im bilateralen Thalamus ( $T(92) = 3,66$ ;  $P < 0,05$  [12 -10 2];  $T(92) = 3,68$ ;  $P < 0,05$  [-12 -2 4]). Dies zeigt, dass schmerzverarbeitende Bereiche

in der versteckten Behandlungsbedingung aktiver waren im Vergleich zur offenen Behandlungsbedingung. Der umgekehrte Kontrast (offene Behandlung > versteckte Behandlung) ergab keine signifikanten Ergebnisse.

#### 2.3.2.4 Hirnregionen, die eine Interaktion zwischen Behandlung und Erwartung zeigen:

In Analogie zu unseren Verhaltensdaten untersuchten wir schließlich, ob es BOLD Signaländerungen gibt, die mit einer Interaktion zwischen der Behandlung und der Behandlungserwartung zusammenhängen. Der Kontrast ([offene Behandlung < versteckte Behandlung] > [Placebo < Kontrolle] zeigte eine signifikante Aktivierung in der linken vorderen Inselrinde ( $T(92) = 3,70$ ;  $P < 0,05$  [-34 12 10]), Abbildung 3A, in Gelb). Die rechte vordere Inselrinde zeigte einen ähnlichen Effekt, erreichte aber keine statistische Signifikanz ( $T(92) = 2,83$ ;  $P = 0,003$  (unk.) [34 14 8]). Auch im linken subgenualen ACC ( $T(92) = 3,76$ ;  $P < 0,05$  [-16 26 -10], Abbildung 3B), im linken ventralen Striatum ( $T(92) = 3,79$ ;  $P < 0,05$  [-8 16 -10], Abbildung 3C) und im bilateralen S2 ( $T(92) = 3,74$ ;  $P < 0,05$  [-58 -26 32];  $T(92) = 3,64$ ;  $P < 0,05$  [56-26 30]) war der Zusammenhang signifikant.

Die Untersuchung der der Interaktion zugrunde liegenden Parameterschätzungen ergab, dass die Inselrinde ( $T(92) = 13,28$ ;  $P < 0,001$ ) und der S2 (L:  $T(92) = 6,80$ ;  $P < 0,001$ ; R:  $T(92) = 13,56$ ;  $P < 0,001$ ) während den Schmerzphasen generell stärker aktiviert waren im Vergleich zur fMRT-Baseline. Die höchste Aktivierung wurde während der versteckten Behandlung und der Placebobedingung beobachtet. Der ACC (n.s.) und das ventrale Striatum (n.s.) zeigten keine stärkere Aktivierung während den Schmerzphasen im Vergleich zur fMRT-Baseline. Der umgekehrte Kontrast ([versteckte Behandlung < offene Behandlung] > [Kontrolle < Placebo]) ergab keine signifikanten Ergebnisse.

## **3 Studie 2: Unterschiedliche neurale Verarbeitung von Behandlungserwartung und stimuluszentrierter Erwartung**

### **3.1 Einleitung**

Placeboeffekte sind komplexe Phänomene mit mehreren zugrunde liegenden Prozessen. Vorangegangene Erfahrungen und Lernen wurden als wichtige neurale Mechanismen vorgeschlagen, die den Placeboeffekt beeinflussen (Voudouris u. a. 1990; Colloca und Miller 2011). Zum Beispiel, vorangegangene Erfahrungen mit therapeutischen Interventionen beeinflussen das Ausmaß von Placeboeffekten (Colloca und Benedetti 2006; Kessner u. a. 2013b). Verbale Instruktionen, die mit Konditionierung kombiniert werden, sind in der Lage, robustere Placeboeffekte hervorzurufen als verbale Instruktionen allein (Voudouris u. a. 1990; Colloca u. a. 2008b) und eine größere Anzahl von Konditionierungsdurchgängen erzielen stärkere Placeboeffekte (Colloca u. a. 2010).

Wenn die Probanden jedoch über die Konditionierungsmanipulation informiert werden (Montgomery und Kirsch 1997), hat Konditionierung wenig oder keine Auswirkung auf Placeboeffekte, was darauf hindeutet, dass Kontextinformationen auch eine entscheidende Rolle spielen (Moerman und Jonas 2002; Carlino u. a. 2014). Darüber hinaus wurden unterschiedlich starke Placeboeffekte mit unterschiedlichen Placebo-Interventionen beobachtet (Kong u. a. 2013b) und in einem Behandlungskontext variieren Placeboeffekte mit der Farbe der Pillen, dem Versuchsleiter, der Arzt-Patienten-Interaktion, der Kleidung des Arztes, seiner Art, seinem Stil, seiner Sprache, seiner Haltung und seinem Status (Uhlenhuth u. a. 1966; Blackwell u. a. 1972; Gryll und Katahn 1978; Blumhagen 1979; Thomas 1987; de Craen u. a. 1996; Kaptchuk u. a. 2008a; Kelley u. a. 2009), was zusätzlich auf die Bedeutung von Kontextinformationen hinweist. Obwohl der Einfluss von Konditionierung und Kontextinformationen nachgewiesen ist, untersuchten nur wenige Studien, wie Konditionierung von Placeboeffekten und der Kontext, worin diese Konditionierung stattfindet, auf einer Verhaltens- und neuronalen Ebene interagieren.

Die neuronalen Grundlagen von Placebo-Konditionierung wurde bisher von zwei Studien erforscht (Watson u. a. 2009; Lui u. a. 2010). Watson u. a. (2009) stellten fest, dass sowohl der ACC als auch der PFC während der Antizipation in der Pre- und der Post-Konditionierungsphase aktiviert waren. Die Aktivität im ACC und PFC war stärker in der Placebobedingung, verglichen mit der Kontrollbedingung, in der die Probanden über die Konditionierungsmanipulation informiert wurden. Lui u. a. (2010) verwendeten Bedingungsanzeigen, um eine Placebobedingung und eine Kontrollbedingung anzuzeigen. Sie beobachteten in der Placebobedingung eine stärkere Aktivierung des DLPFC und des medialen PFC während der Antizipation von Schmerzen in der Konditionierungsphase und der Antizipation und Erfahrung von Schmerz in der nachfolgenden Testphase.

Nur wenige Studien erforschten die neurale Verarbeitung von einem Behandlungskontext im Vergleich zu einem Kontext ohne Behandlung. Eine aktuelle Metaanalyse (Atlas und Wager 2014) verglich fMRT und PET Signalunterschiede in Placeboexperimenten mit Signalunterschieden in Stimuluserwartungsexperimenten. Sie beobachteten Unterschiede in verschiedenen Gehirnregionen, einschließlich des PFC. Da die meisten Placeboexperimente und Stimuluserwartungsexperimente ein unterschiedliches Design verwenden, ist es jedoch schwierig, aufgrund eines direkten Vergleichs solide Schlussfolgerungen zu ziehen.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Interaktion zwischen hohen und niedrigen visuellen Schmerzsignalen in einem Behandlungserwartungskontext im Vergleich zu einem einfachen Stimuluserwartungskontext (keine Behandlung). Wir verwendeten ein Hitzeschmerzparadigma in Kombination mit BOLD fMRT und benutzten univariate und multivariate Analysemethoden. Die Probanden wurden einer Gruppe mit Behandlungserwartungskontext oder einer Gruppe mit Stimuluserwartungskontext zugeordnet. Beiden Gruppen wurden zwei visuelle Bedingungsanzeigen gezeigt, welche entweder mit einem hohen oder mit einem niedrigen Schmerzreiz assoziiert waren. In der Behandlungserwartungsgruppe wurde den Probanden gesagt, dass das niedrigere Schmerzempfinden durch eine Behandlung

verursacht wird, während in der Stimuluserwartungsgruppe den Probanden gesagt wurde, dass das niedrigere Schmerzempfinden durch eine reduzierte Stimulusintensität verursacht wird. Die Probanden erhielten hohe und niedrige Schmerzreize während einer Konditionierungsphase, um die Erwartung zu verstärken. Bei der anschließenden Testphase waren die Stimulationstemperaturen ohne das Wissen der Probanden in beiden Gruppen identisch. Dies erlaubte es uns, einen Erwartungseffekt in beiden Gruppen zu erzeugen und das Zusammenspiel von Konditionierung und von unterschiedlichen Kontexten, in Bezug auf Verhalten und neurale Verarbeitung, zu untersuchen.

## **3.2 Material und Methoden**

### **3.2.1 Probanden**

Insgesamt 48 gesunde Probanden (24 in der Behandlungserwartungsgruppe (25,6 ± 3,1 [20-33] Jahre, 13 männlich, 11 weiblich) und 24 in der Stimuluserwartungsgruppe (25,2 ± 3,2 [20-32] Jahre, 12 männlich, 12 weiblich)) wurden in den Analysen verwendet. Vier Probanden wurden im Vorfeld durch ein Missverständnis der Anweisungen oder durch Angst im Scanner ausgeschlossen. Die Probanden wurden mithilfe einer Internet-Werbepattform, die häufig von Studenten der Universität Hamburg besucht wird, rekrutiert. Den Probanden wurde gesagt, dass diese Studie die neurale Verarbeitung einer analgetischen elektrischen Stimulationstherapie untersucht. Ein initiales telefonisches Interview wurde durchgeführt, um die Eignung für das Experiment zu abzuklären.

Ausschlusskriterien waren neurologische Erkrankungen (einschließlich Schmerzsyndrome), Hautschäden an den Unterarmen, aktuelle Medikation (mit Ausnahme von oralen Kontrazeptiva), Drogenmissbrauch und Schwangerschaft. Keiner der Probanden berichtete über eine relevante depressive Symptomatik (ADS-K-Score > 23). Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

### 3.2.2 Experimentelles Paradigma

Die Studie wurde entworfen, um eine Konditionierungsphase und eine Testphase in einer Gruppe mit einem Behandlungserwartungskontext mit einer Gruppe mit einem Stimuluserwartungskontext zu vergleichen. Das Paradigma war genau gleich in beiden Gruppen mit Ausnahme der Anweisung (Abbildung 4A).

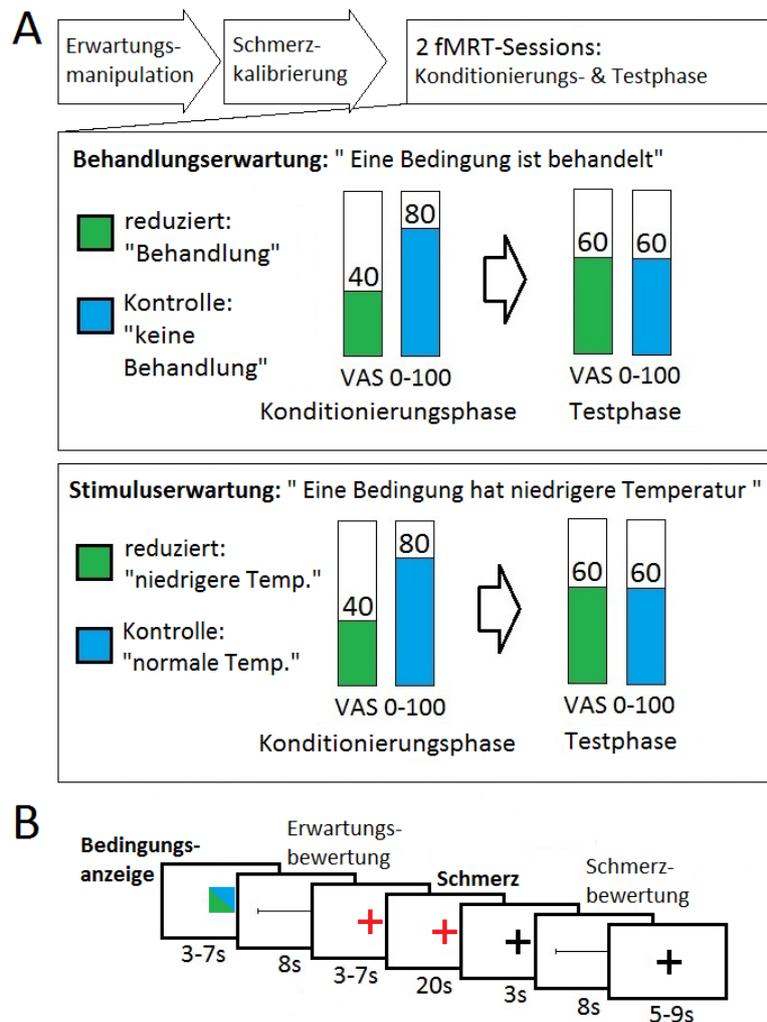
Zunächst wurden die Probanden über die experimentellen Verfahren informiert und unterzeichneten die Einverständniserklärungen. Als nächstes wurden die Probanden in einen Untersuchungsraum geführt, wo sie die Anleitungen für das nachfolgende Experiment lasen. Danach wurden die Probanden vom Versuchsleiter besucht, der einen weißen Mantel trug und mündlich in einer standardisierten Weise alle Anweisungen wiederholte. Die Anweisung enthielt die Information, dass sie während ihrer Zeit im Scanner schmerzhaft thermische Reize erhalten werden, denen eine von zwei Farben (grün oder blau) vorangehen wird. Den Probanden in der Behandlungserwartungsgruppe wurde gesagt, dass Reize, die durch die eine Farbe angezeigt werden, mit einer analgetischen Elektrostimulation behandelt werden (und sie dadurch weniger Schmerzen fühlen), während die Reize, die durch die andere Farbe angezeigt werden, nicht behandelt werden. Den Probanden in der Stimuluserwartungsgruppe wurde gesagt, dass Reize, die durch die eine Farbe angezeigt werden, von einer niedrigeren Temperatur sein werden (und sie dadurch weniger Schmerzen fühlen), während die Reize, die durch die andere Farbe angezeigt werden, der normalen Temperatur entsprechen. Nachfolgend werden wir die Placebobehandlung / die niedrige Temperaturbedingung als "reduzierte Bedingung" und keine Behandlung / die normale Temperaturbedingung als "Kontrollbedingung" bezeichnen.

Zur weiteren Stärkung des Vertrauens in unsere vorgetäuschte analgetische elektrische Stimulation wurde eine Intensitätskalibrierung der elektrischen Stimulation durchgeführt. Zuerst wurden zwei Elektroden auf dem linken Unterarm jeder Versuchsperson angebracht. Dann wurde ein Stromstoß, der ein gerade wahrnehmbares kribbelndes Gefühl auslöst, mehrmals angewendet und die Probanden mussten ihre Empfindung beschreiben. Wichtig war, dass dieses Verfahren nur

vor der Hauptexperimentalphase angewendet wurde, um die Behandlungserwartung zu verstärken. Während des Versuchs wurde keine elektrische Stimulation verwendet. Um zu testen, ob unsere Manipulation erfolgreich war, füllten die Probanden anschließend einen kurzen Fragebogen über ihre erwarteten Schmerzen in beiden Bedingungen aus.

Nach einer kurzen Verzögerung wurden die Probanden in den MR-Scanner gelegt und eine Kalibrierung der Stimulationstemperatur wurde durchgeführt, um individuelle Schmerzintensitäten, welche 60 auf einer visuellen Analogskala entsprechen (VAS, 0-100), zu bestimmen. Während der Kalibrierung lagen die Probanden im Scanner, wobei jedoch keine bildgebenden Messungen durchgeführt wurden. Dies ermöglichte den Probanden, sich an die Scannerumgebung und an die Schmerzreize anzupassen. Für die Hitzeschmerzreize wurden eine Thermode (TSAII, Medoc, Ramat Yishai, Israel) verwendet. Die Hitzeschmerzschwelle wurde nach der „Method of Limits“ (Fruhstorfer u. a. 1976) gemessen, mit einer Steigung von  $0,3^{\circ}\text{C}/\text{s}$ . Die Probanden mussten eine Taste drücken, sobald sie begannen Schmerzen zu spüren. Fünf zusätzliche Blöcke von je 2 Schmerzreizen (10s Dauer) wurden verwendet, um einer individuellen Stimulationstemperatur von VAS 60 auf der zuvor erwähnten Skala für jeden Probanden zu entsprechen. Während der Konditionierungsphase wurden Temperaturen  $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$  verwendet.

Nach der Kalibrierung der Temperatur begann die fMRT Datenerfassung. Die fMRT-Messungen bestanden aus zwei Sessions, einer Konditionierungsphase und einer Testphase. Jede Phase bestand aus 18 Durchgängen. Während der Konditionierungsphase erhielten die Probanden 9 Reize während der reduzierten Bedingung, die einem Durchschnitt von VAS 40 entsprachen, und 9 Reize während der Kontrollbedingung, die einem Durchschnitt von VAS 80 entsprachen. Aus jedem dieser 9 Reize hatten zwei eine etwas niedrigere Temperatur und zwei eine etwas höhere Temperatur ( $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ) in einer pseudorandomisierten Sequenz.



**Abbildung 4: Experimentelles Design (Studie 2).**

(A) Nach der Erwartungsmanipulation und einer Hitzeschmerzkalibrierung erhielten die Probanden Hitzeschmerzreize auf ihren Unterarm während zwei fMRT-Sessions. Der Behandlungserwartungsgruppe wurde gesagt, dass sie in einer Bedingung eine Behandlung erhalten würden (reduziert, grün), während die andere Bedingung unbehandelt sein würde (Kontrolle, blau). Der Stimuluserwartungsgruppe wurde gesagt, dass sie in einer Bedingung Temperaturreize mit reduzierter Intensität erhalten würden (reduziert, grün), während sie bei der anderen Bedingung Temperaturreize mit normaler Intensität (Kontrolle, blau) erhalten würden. Beide Gruppen absolvierten eine Konditionierungsphase (reduziert: VAS 40 vs. Kontrolle: VAS 80) und eine Testphase (reduziert und Kontrolle: VAS 60). (B) In jedem Durchgang wurde eine Bedingungsanzeige präsentiert, um anzuzeigen, ob die reduzierte oder die Kontrollbedingung folgen wird, gefolgt von einer Bewertung der erwarteten Schmerzen (Erwartungsbewertung). Nach einer kurzen Antizipation erhielten die Probanden Hitzeschmerzreize und mussten ihre erlebten Schmerzen bewerten (Schmerzbewertung). In beiden fMRT-Sessions gab es 9 reduzierte und 9 Kontrolldurchgänge.

Jeder Durchgang begann mit einer visuellen Bedingungsanzeige für eine Dauer von 3-7s (Abbildung 4B). Die Bedingungsanzeige bestand aus einem grünen oder blauen Quadrat in der Mitte des Bildschirms, was dem Probanden angab, ob sie einen reduzierten oder einen Kontrolldurchgang zu erwarten hatten. Die Farben wurden über die Probanden hinweg randomisiert, so dass beide Farben gleich oft der reduzierten und der Kontrollbedingung entsprachen. Nach der visuellen Bedingungsanzeige mussten die Probanden die erwarteten Schmerzen für der nachfolgenden Schmerzstimulation auf einer VAS bewerten (0 - 100, Endpunkte mit "keine Schmerzen" und "unerträglichen Schmerzen" gekennzeichnet, 8s). Dann wurde das Fixierungskreuz rot (3-7s), was den Probanden anzeigte, dass die Schmerzstimulation bald folgen würde. Die Schmerzstimulation dauerte 20 Sekunden (1,5s Anstieg, 17s Plateau, 1,5s Abfall). Nach einer Verzögerung von 3s bewerteten die Probanden ihre wahrgenommene Schmerzintensität auf einer VAS (0 - 100, Endpunkte mit "keine Schmerzen" und "unerträgliche Schmerzen", 8s). Dem folgte ein variables Intervall zwischen den Durchgängen (5-9s). Direkt nach der Konditionierungsphase begann die Testphase. Die Testsequenz war identisch mit der Konditionierungsphase, jedoch entsprachen alle 18 Stimuli einem Durchschnitt von VAS 60. Der Testphase folgte ein 8 Minuten T1 Scan. Danach verließen die Probanden den Scanner und füllten mehrere Fragebögen zum emotionalen Zustand und zu Persönlichkeitsvariablen aus. Das Experiment wurde mit einer Nachbesprechung, in dem die Probanden über die vorhergehende Täuschung informiert wurden, abgeschlossen. Zur Wiederherstellung ihrer Autonomie angesichts der Täuschung baten wir die Probanden erneut um Erlaubnis, die gesammelten Daten zu verwenden. Keiner der Probanden verweigerte seine Zustimmung.

### **3.2.3 Datenerfassung**

Die Steuerung des Versuchstimings und der Darstellung der Reize wurde mit Cogent 2000 v1.25 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) durchgeführt. Die Probanden

benutzten ein Standardtastenfeld, um die Antworten abzugeben. Verhaltensdaten wurden mit Matlab (Mathworks, Natick, USA) gesammelt.

FMRT-Daten wurden auf einem 3-Tesla-System (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland), welches mit einer 32-Kanal-Kopfspule ausgestattet ist, gesammelt. Um BOLD Antworten zu messen, wurde eine T2\* -gewichtete Standard-Gradienten Echo-Planar-Bildgebungssequenz verwendet (Wiederholungszeit: 2,58s; Echozeit: 26ms; Flip-Winkel: 80°, Sichtfeld: 220x220mm<sup>2</sup>; GRAPPA-Pat-Faktor: 2). Jedes Volumen bestand aus 42 Querschnitten mit einer Voxelgröße von 2x2x2mm<sup>3</sup> und 1 mm Zwischenraum. Die Volumes wurden einzeln um ca. 30° gegenüber der AC-PC-Linie geneigt. Dies ermöglichte die Erfassung des ganzen Gehirns, einschließlich des Hirnstamms. Die ersten vier Volumes jedes Durchganges wurden verworfen, um die T1-Sättigungseffekte zu berücksichtigen. Hochauflösende anatomische T1-Scans wurden unter Verwendung einer MPRAGE Sequenz mit einer Voxelgröße von 1x1x1mm<sup>3</sup> gemessen.

### **3.2.4 Verhaltensdatenanalyse**

Die Verhaltensdatenanalyse wurde mit SPSS 20 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Die Daten wurden separat für die Konditionierungs- und die Testphase, unter Verwendung von linearen gemischten Modellen, analysiert. Wir benutzten die Konditionierung (reduzierte vs. Kontrollbedingung) als einen diskreten Prädiktor, die Temperaturabweichung (von der angewendete Mittelwerttemperatur) als eine kontinuierliche Kovariante und Schmerzbewertungen oder Erwartungsbewertungen als abhängige Variablen. Um eine Interaktion zwischen den Gruppen zu testen, wurde das gleiche Modell verwendet und die Versuchsgruppe (Behandlungs- vs. Stimuluserwartungsgruppe) wurde als zweiten diskreten Prädiktor aufgenommen. Um eine 3-Wege-Interaktion zu testen haben wir den zusätzlichen diskreten Prädiktor Bewertungstyp (Schmerz- vs. Erwartungsbewertung) hinzugefügt. Die Ergebnisse wurden bei  $P < 0,05$  als signifikant betrachtet.

### 3.2.5 FMRT-Datenanalyse

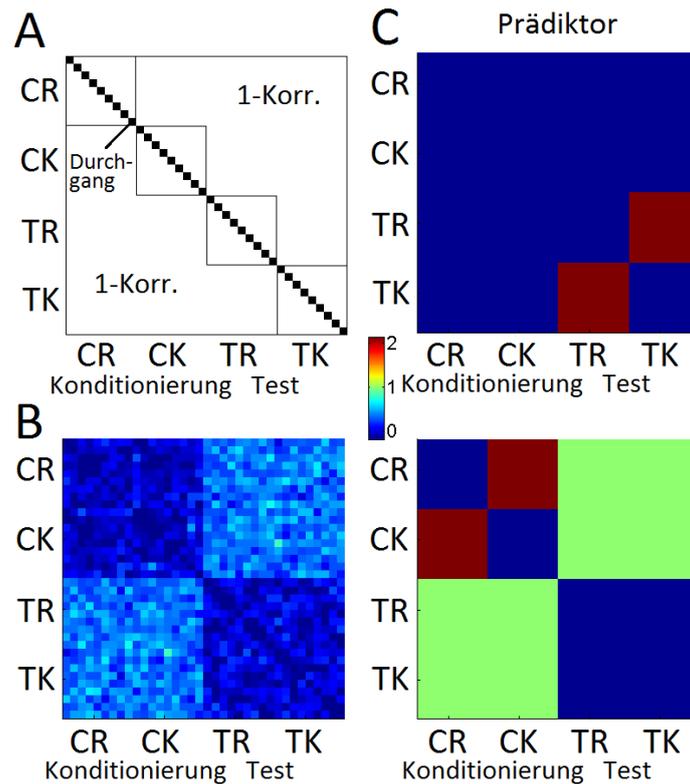
Die Vorverarbeitung der fMRT Daten und die statistischen Analysen wurden mit SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) durchgeführt. Die Datenvorverarbeitung bestand aus einer Zeitkorrektur der Schichten („slice timing“), Bewegungskorrektur („realignment and unwarp“) und Koregistrierung des T1 anatomischen Scans anhand der funktionellen Bilder. Danach führten wir eine First-Level Analyse, unter Verwendung des im SPM12 implementierten allgemeinen linearen Modells, durch. Jeder Regressor wurde mit Boxcar-Funktionen, gefaltet mit einer kanonischen hämodynamischen Antwort Funktion, modelliert. Ein Hochpassfilter mit einer Grenzzeit von 128 Sekunden wurde verwendet und eine Korrektur für zeitliche Autokorrelationen wurde durchgeführt. Nach der Modellschätzung wurden die Kontrastbilder räumlich normalisiert unter Verwendung von DARTEL (basierend auf den VBM8 Vorlagen, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) anhand des anatomischen T1 Scans und mit einem 6-mm (Halbwertsbreite) isotropen Gaußschen Kern geglättet.

Für die univariaten Analysen wurden beide Bedingungen getrennt modelliert, was in zehn Regressoren für die Konditionierungs- und die Testphase resultierte: Bedingungsanzeige, Erwartungsbewertung, Antizipation, Schmerzstimulation und Schmerzintensitätsbewertung. Dies wurde für die zweite Bedingung wiederholt. Zusätzlich wurden zwei Konstanten für beide Messungen verwendet, was zu einer Gesamtzahl von 22 Regressoren für jeden Probanden führte. Danach wurden die t-Kontraste, die von Interesse waren, für die Dauer der Bedingungsanzeige und der Schmerzstimulation berechnet. Die einzelnen t-Kontrastbilder wurden dann für eine Second-Level Gruppenanalyse verwendet. Separate Ein-Stichproben-t-Tests wurden für Vergleiche innerhalb einer Gruppe und zwei-Stichproben-t-Tests für Vergleiche zwischen den beiden Gruppen verwendet. Für alle Analysen der Bilddaten benutzten wir einen „Small Volume“ Ansatz in a priori interessanten Regionen, basierend auf Koordinaten aus früheren Metaanalysen über Schmerzen (Thalamus, S1, S2, hintere Inselrinde; (Duerden und Albanese 2013)) oder Placebo (PFC, rACC, vordere Inselrinde, ventrales Striatum, Amygdala, PAG; (Amanzio u. a. 2013;

Atlas und Wager 2014)). Da beide Metaanalysen keine Peak-korrigierten Koordinaten für den Hippocampus lieferten, verwendeten wir eine relevante wissenschaftliche Publikation (Hippocampus; Kong u. a. 2008). Die Regionen von Interesse (ROIs) waren Sphären mit einem Radius von 6 mm für subkortikale und einem Radius von 10 mm für kortikale Hirnregionen. Die Ergebnisse wurden bei  $P < 0,05$  als signifikant angesehen, korrigiert für multiple Vergleiche mithilfe von FWE. Zur Veranschaulichung verwendeten wir statistische Karten mit einem unkorrigierten Schwellenwert von  $P < 0,005$  mit einer Voxel-Anzahl von mindestens 10 und überlagerten die statistischen Karten auf einem mittleren Strukturbild aller Probanden. Alle Aktivierungen werden mit x, y, z-Koordinaten im MNI Standardraum berichtet.

Für die Representational Similarity Analysis (Kriegeskorte u. a. 2008) verwendeten wir getrennte Regressoren für jeden Durchgang für die experimentelle Phase von Interesse (Bedingungsanzeige oder Schmerzstimulation, 18 Regressoren pro Konditionierungs- und Testphase). Außerdem wurde je ein Regressor für die Bewertungserwartung, die Antizipation, die Schmerzintensitätsbewertung, die Bedingungsanzeige oder die Schmerzstimulation und die Konstante der Messung verwendet (5 Regressoren pro Konditionierungs- und Testphase). Dann extrahierten wir die Betagewichte für die ROIs separat für jeden Probanden. Die ROIs waren Regionen, die bisher mit Schmerz und Placeboeffekten (Amanzio u. a. 2013; Duerden und Albanese 2013; Atlas und Wager 2014) assoziiert wurden, einschließlich dem postzentralen Gyrus (S1), dem parietalen Operculum (S2), dem Thalamus, der Inselrinde, dem mittleren frontalen Gyrus (DLPFC), dem ACC, dem ventralen Striatum, der Amygdala, dem Hippocampus und dem PAG. Die ROIs stammen aus dem Harvard Oxford Atlas und dem Oxford GSK Imanova Striatum Atlas (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>). Für jede ROI wurde das mittlere Aktivitätsmuster subtrahiert. Dann wurde das Aktivitätsmuster zwischen den Durchgängen der beiden Bedingungen und der Konditionierungs- und Testphase korreliert und die Unähnlichkeit (1 – Korrelation) wurde berechnet, resultierend in einer Unähnlichkeitsmatrix von 36x36 (9 reduzierte (CR) und 9 Kontrollbedingungsdurchgänge (CK) während der Konditionierungsphase

und 9 reduzierte (TR) und 9 Kontrollbedingungsdurchgänge (TK) während der Testphase; Abbildung 5A, B). Jeder Wert in der Unähnlichkeitsmatrix entspricht  $1 - \text{Korrelation}$  des Aktivitätsmusters zwischen zwei Durchgängen. Wir verwendeten Spearman Korrelationen, um die extrahierten Daten mit theoretischen Prädiktormatrizen für jeden Probanden zu korrelieren. Die Prädiktormatrizen sind theoretische Repräsentationen der angewendeten Temperatur oder vom Placeboeffekt (Abbildung 5C). Für die Temperatur-Prädiktormatrix nahmen wir eine hohe Unähnlichkeit zwischen der reduzierten und der Kontrollbedingung während der Konditionierungsphase (VAS 40 versus VAS 80), mittlere Unähnlichkeit zwischen der Konditionierungsphase und der Testphase (VAS 40 oder 80 versus VAS 60) und keine Unähnlichkeit zwischen der reduzierten und der Kontrollbedingung während der Testphase an. Für die Placebo-Prädiktormatrix nahmen wir eine hohe Unähnlichkeit zwischen der reduzierten Bedingung und der Kontrollbedingung während der Testphase an. Um zu testen, ob ein Prädiktor einen bedeutenden Teil der Unähnlichkeit über die verschiedenen Probanden hinweg erklärt, transformierten wir die Werte mit der Fisher z-Transformation und verwendeten Ein-Stichproben-t-Tests innerhalb einer Gruppe und Zwei-Stichproben-t-Tests, um beide Gruppen zu vergleichen. Die Ergebnisse wurden bei  $P < 0,05$  als signifikant angesehen.



**Abbildung 5: RSA (Studie 2).**

**(A)** Unser Experiment umfasste 36 Durchgänge: 9 reduzierte (CR) und 9 Kontrolldurchgänge (CK) während der Konditionierungsphase und 9 reduzierte (TR) und 9 Kontrolldurchgänge (TK) während der Testphase. Diese Durchgänge wurden miteinander korreliert, was in einer 36x36 Unähnlichkeitsmatrix (1 – Korrelation) resultierte. **(B)** Zur Veranschaulichung stellten wir die mittlere Unähnlichkeitsmatrix während der Bedingungsanzeige über alle ROIs dar. **(C)** Theoretische Prädiktormatrizen für den Placebo-Prädiktor (starke Unähnlichkeit während der Testphase) und den Temperatur-Prädiktor (starke Unähnlichkeit während der Konditionierungsphase (VAS 40 vs. 80) und mittlere Unähnlichkeit zwischen Konditionierungs- und Testphase (VAS 40 vs. 60 und VAS 80 vs. 60)).

### 3.3 Resultate

#### 3.3.1 Resultate der Verhaltensdaten

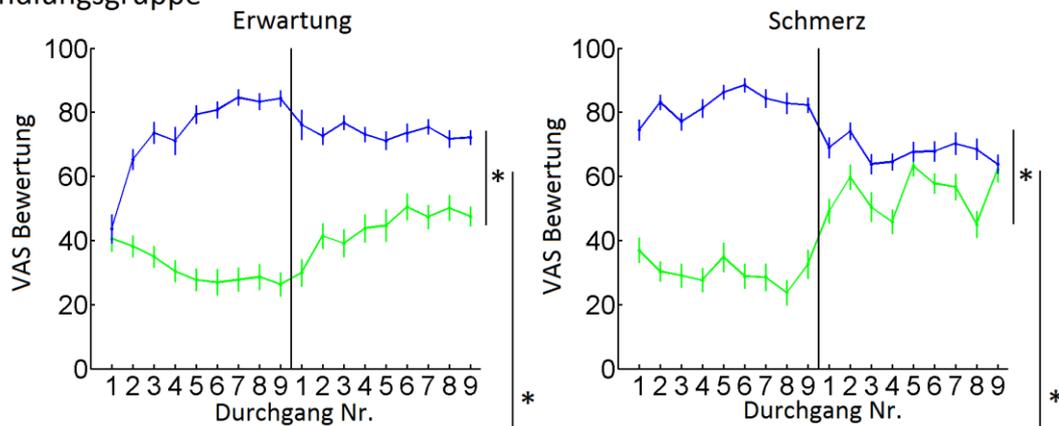
Um zu testen, ob unsere Erwartungsmanipulation erfolgreich war, füllten die Probanden vor dem eigentlichen Experiment für beide Bedingungen einen Fragebogen über ihre erwarteten Schmerzen aus. Die Probanden erwarteten weniger Schmerzen in der reduzierten Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung in der Behandlungserwartungsgruppe ( $T(1,23) = 3,6$ ;  $P = 0,002$ ) und in der Stimuluserwartungsgruppe ( $T(1,23) = 9,2$ ;  $P < 0,001$ ). Im Durchschnitt waren beide Gruppen nahezu identisch in Bezug auf die kalibrierte Temperatur ( $T(1,46) = 0,1$ ;  $P = 0,893$ ). Die durchschnittliche kalibrierte Temperatur entsprechend VAS 60 betrug  $46,0 \pm 0,51^\circ\text{C}$  in der Behandlungserwartungsgruppe und  $46,0 \pm 0,56^\circ\text{C}$  in der Stimuluserwartungsgruppe.

Im Laufe des Experiments mussten die Probanden eine Erwartungsbewertung in Bezug auf ihre erwarteten Schmerzen und eine Schmerzbewertung in Bezug auf ihre erlebten Schmerzen abgeben (Abbildung 4B). Während der Konditionierungsphase waren die Erwartungsbewertungen verschieden zwischen der reduzierten und der Kontrollbedingung in der Behandlungserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 636,5$ ;  $P < 0,001$ ) und der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 705,7$ ;  $P < 0,001$ ). Wir konnten keine Interaktion beobachten, beide Gruppen zeigten ähnliche Erwartungsbewertungsunterschiede ( $F(1,813) = 0,19$ ;  $P = 0,663$ ). Die Schmerzbewertungen zeigten ähnliche Effekte während der Konditionierungsphase. Wir beobachteten einen Unterschied zwischen der reduzierten und der Kontrollbedingung in der Behandlungserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 1634,7$ ;  $P < 0,001$ ) und der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 1741,3$ ;  $P < 0,001$ ). Beide Gruppen zeigten ähnliche Schmerzbewertungsunterschiede ( $F(1,813) = 0,49$ ;  $P = 0,825$ ). Wir testeten auch auf eine 3-Wege-Interaktion zwischen der Bedingung (reduziert vs. Kontrollwert), der Gruppe (Behandlungserwartung vs. Stimuluserwartung) und dem Bewertungstyp (Erwartung vs. Schmerzbewertung). Wir beobachteten keinen Unterschied in der Konditionierungsphase ( $F(1,1673) = 0,2$ ;  $P = 0,631$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass in beiden Gruppen Konditionierung erfolgreich zu einer Verringerung der erwarteten und erlebten

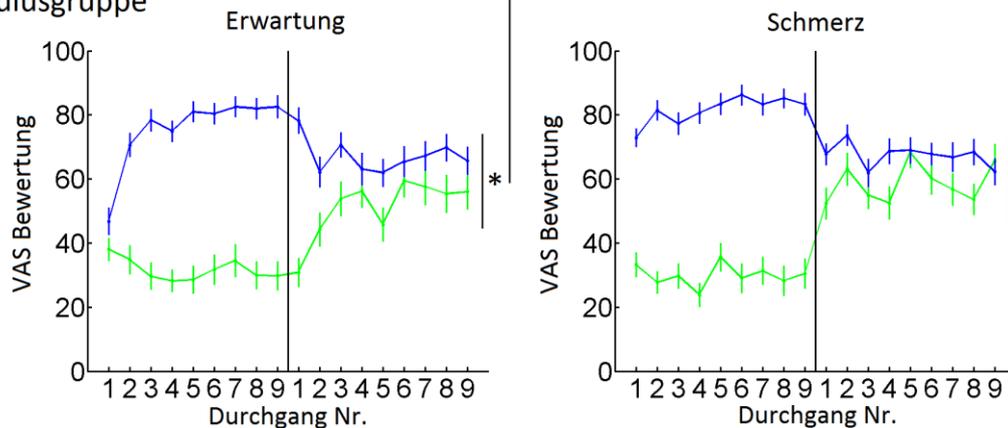
Schmerzen in der reduzierten Bedingung führte und dass die beiden Gruppen sich in Ihren Bewertungen während der Konditionierungsphase nicht signifikant unterscheiden.

Als nächstes untersuchten wir die Testphase. Die Erwartungsbewertungen waren unterschiedlich zwischen den Bedingungen in der Behandlungserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 498,8$ ;  $P < 0,001$ ) und in der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 71,5$ ;  $P < 0,001$ ). Die Erwartungsbewertungsdifferenz in der Behandlungserwartungsgruppe war stärker als die Erwartungsbewertungsdifferenz in der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,813) = 36,3$ ;  $P < 0,001$ , Abbildung 6A). Wir untersuchten auch die gleichen Effekte in den Schmerzbewertungen während der Testphase. Wir beobachteten eine Schmerzbewertungsreduktion (Kontrolle > reduziert) in der Behandlungserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 135,1$ ;  $P < 0,001$ ). Wir beobachteten auch eine Reduktion der Schmerzbewertungen (Kontrolle > reduziert) in der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,406) = 48,41$ ;  $P < 0,001$ ). Die Schmerzreduktion in der Behandlungserwartungsgruppe war stärker als die Schmerzreduktion in der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,813) = 6,984$ ;  $P = 0,008$ , Abbildung 6B). Schließlich untersuchten wir, ob die Interaktion zwischen beiden Bewertungen unterschiedlich war. Wir beobachteten eine 3-Wege-Interaktion (Gruppe x Bedingung x Bewertung): Der Erwartungsbewertungsunterschied zwischen den Bedingungen im Vergleich zu dem Schmerzbewertungsunterschied war grösser in der Behandlungserwartungsgruppe, verglichen mit der Stimuluserwartungsgruppe ( $F(1,1673) = 9,9$ ;  $P = 0,002$ ). Die Ergebnisse des Testdurchganges zeigen, dass unsere Manipulationen in beiden Gruppen erfolgreich waren und dass im Behandlungskontext die Unterschiede in den erwarteten und erlebten Schmerzen während der Testphase grösser waren.

## Behandlungsgruppe



## Stimulusgruppe



**Abbildung 6: Verhaltensdaten (Studie 2).**

Erwartungsbewertungen und Schmerzbewertungen für die Konditionierungsphase und die Testphase für die Behandlungserwartungsgruppe und die Stimuluserwartungsgruppe. Während der Testphase beobachteten wir eine signifikante Schmerz- und Erwartungsbewertungsdifferenz zwischen der reduzierten Bedingung (grün) und der Kontrollbedingung (blau) in der Behandlungserwartungsgruppe und der Stimuluserwartungsgruppe. Beide Effekte waren deutlich stärker in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zur Stimuluserwartungsgruppe.

### 3.3.2 Resultate der fMRT-Daten

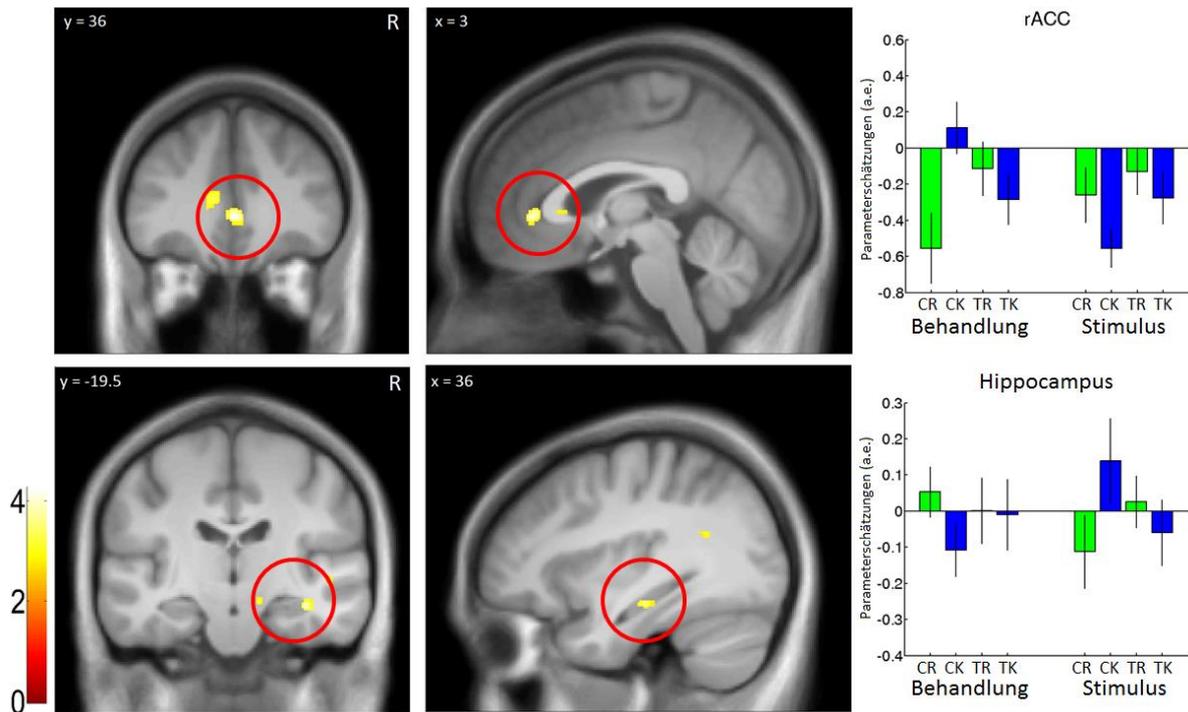
#### 3.3.2.1 Schmerzhafte thermische Stimulation:

Während der schmerzhaften thermischen Stimulation (alle Schmerzdurchgänge versus fMRT-Baseline) zeigten die Probanden BOLD Antworten in mehreren Hirnregionen, die bislang mit Schmerzen assoziiert wurden (Peyron u. a. 2000). Wir beobachteten eine Zunahme der BOLD Antwort in den bilateralen vorderen Inselrinden ( $T(1,47) = 9,04$ ;  $P < 0,001$  [36 25,5 1,5];  $T(1,47) =$

5,76;  $P < 0,001$  [-31,5 24 4,5]); in den bilateralen hinteren Inselrinden ( $T(1,47) = 8,63$ ;  $P < 0,001$  [37,5 -18 19,5]);  $T(1,47) = 3,99$ ;  $P < 0,01$  [-36 -19,5 13,5]); in den bilateralen S2 ( $T(1,47) = 7,61$ ;  $P < 0,001$  [58,5 -22,5 22,5]);  $T(1,47) = 5,57$ ;  $P < 0,001$  [-55,5 -25,5 21]) und im dorsalen ACC ( $T(1,47) = 5,13$ ;  $P < 0,001$  [4,5 19,5 42]).

### 3.3.2.2 Konditionierungsphase:

Zunächst untersuchten wir, ob wir Unterschiede in der BOLD Antwort während der Bedingungsanzeige in der Konditionierungsphase beobachten können. Bei der Behandlungserwartungsgruppe beobachteten wir keine Zunahme der BOLD Antwort in der reduzierten Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung (reduziert > Kontrolle). Im umgekehrten Kontrast beobachteten wir eine Abnahme der BOLD Antwort (Kontrolle > reduziert) im rechten rACC ( $T(1,23) = 4,03$ ;  $P < 0,05$  [3 37,5 -1,5]). In der Stimuluserwartungsgruppe ergab der Kontrast (reduziert > Kontrolle) keine signifikanten Ergebnisse. Der umgekehrten Kontrast hingegen ergab eine Abnahme der BOLD Antwort (Kontrolle > reduziert) in der linken vorderen Inselrinde ( $T(1,23) = 3,94$ ;  $P < 0,05$  [-42 21 6]) und im rechten Hippocampus ( $T(1,23) = 4,08$ ;  $P < 0,01$  [39 -21 -13,5]). Um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu prüfen, untersuchten wir die Interaktion zwischen beiden Gruppen. Die Abnahme der BOLD Antwort war stärker im rechten rACC ( $T(1,46)=4,24$ ;  $P < 0,01$  [1,5 3 60]) in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zur Stimuluserwartungsgruppe ([Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle] > [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle]) und die Abnahme der BOLD Antwort war stärker im rechten Hippocampus ( $T(1,46)=3,99$ ;  $P < 0,005$  [37,5 -21 -16,5]) in der Stimuluserwartungsgruppe im Vergleich zur Behandlungserwartungsgruppe ([Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] > [Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle]; Abbildung 7, Tabelle 2).



**Abbildung 7: Neurale Interaktionen in der Konditionierungsphase (Studie 2).**

Während der Konditionierungsphase beobachteten wir eine stärkere Aktivierung des Hippocampus in der Behandlungserwartungsgruppe und eine stärkere Aktivierung des rACC in der Stimuluserwartungsgruppe. CR = Konditionierung reduziert, CK = Konditionierung Kontrolle, TR = Test reduziert, TK = Test Kontrolle. Zur Veranschaulichung sind die statistischen Karten auf dem mittleren T1-Bild aller Probanden, mit einem Schwellenwert bei  $P < 0,005$  unkorrigiert und einer Voxelanzahl von mindestens 10, abgebildet.

<b>Bedingungsanzeige:</b>	x	y	z	P(unk.)	P(FWE)	T	k
<b>Behandlungserwartungsgruppe</b>							
reduziert > Kontrolle							
<i>keine</i>							
Kontrolle > reduziert							
<i>rACC</i>	3	37,5	-1,5	0,000	0,034	4,03	16
<b>Stimuluserwartungsgruppe</b>							
reduziert > Kontrolle							
<i>keine</i>							
Kontrolle > reduziert							
<i>Hippocampus</i>	39	-21	-13,5	0,000	0,009	4,08	9
<i>aINS</i>	-42	21	6	0,000	0,036	3,95	11
<b>Interaktion</b>							
[Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle] > [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle]							
<i>Hippocampus</i>	37,5	-21	-16,5	0,000	0,005	3,99	17
[Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] > [Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle]							
<i>rACC</i>	1,5	36	0	0,000	0,008	4,24	44

**Tabelle 2: fMRT Resultate der Konditionierungsphase (Studie 2).**

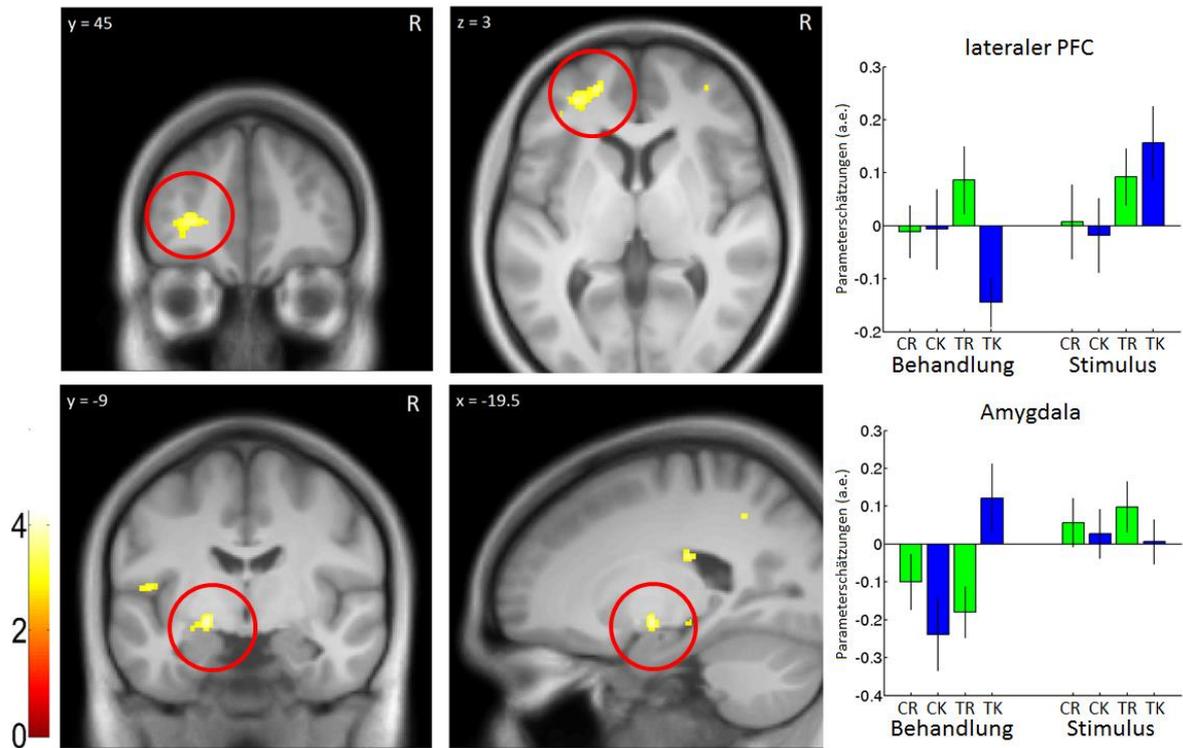
Signifikante Ergebnisse für die ROIs in der Konditionierungsphase. Alle Koordinaten (x y z) sind im MNI Raum. rACC: rostraler vorderer cingulärer Kortex, P(unk.): P(unkorrigiert), P(FWE): P(family wise error rate).

### 3.3.2.3 Testphase:

Während der Testphase wurden den Probanden die gleichen Bedingungsanzeigen wie in der Konditionierungsphase gezeigt, jedoch folgte in der Testphase nach beiden Bedingungsanzeigen eine mittlere Schmerzintensität (VAS 60). Wir untersuchten zuerst die Unterschiede in der BOLD Antwort während der Bedingungsanzeige. In der Behandlungserwartungsgruppe konnten wir eine Zunahme der BOLD Antwort (reduziert > Kontrolle) im linken lateralen PFC beobachten (T(1,23) = 4,72; P < 0,01 [-19,5 49,5 3] und T(1,23) = 4,02; P < 0,05 [-30 46 -6]). Im rechten lateralen PFC zeigte sich ein ähnlicher Effekt, jedoch ohne statistische Signifikanz (T(1,23) = 3,55; P = 0,07 [33 49,5 3]). Der umgekehrte Kontrast (Kontrolle > reduziert) ergab keine signifikanten Ergebnisse. In der Stimuluserwartungsgruppe haben wir keine signifikanten Ergebnisse in beiden Kontrasten (reduziert > Kontrolle und Kontrolle > reduziert) beobachten können. Wir beobachteten aber Interaktionen zwischen beiden Gruppen. Die Zunahme der BOLD Antwort im linken lateralen PFC

( $T(1,46) = 3,66$ ;  $P < 0,05$  [-28,5 43,5 1,5] und  $T(1,46) = 3,66$ ;  $P < 0,05$  [-19,5 48 1,5]) war stärker in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zur Stimuluserwartungsgruppe ([Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle] > [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle]). Wir beobachteten auch eine stärkere Zunahme der BOLD Antwort in der linken Amygdala ( $T(1,46) = 3,79$ ;  $P < 0,01$  [-19,5 -7,5 -9]) in der Stimuluserwartungsgruppe im Vergleich zur Behandlungserwartungsgruppe ([Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] > [Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle]). Die Zunahme der BOLD Antwort war vor allem in der zentralen und erweiterten Amygdala lokalisiert (Abbildung 8, Tabelle 3).

Während der Schmerzstimulation in der Behandlungserwartungsgruppe beobachteten wir eine Zunahme der BOLD Antwort (reduziert > Kontrolle) im linken lateralen PFC ( $T(1,23) = 3,77$ ;  $P < 0,05$  [-25,5 46,5 4,5]), in der linken vorderen Inselrinde ( $T(1,23) = 3,79$ ;  $P < 0,05$  [-30 22,5 -1,5] und  $T(1,23) = 3,78$ ;  $P < 0,05$  [-45 15 1,5]), im linken S2 ( $T(1,23) = 4,03$ ;  $P < 0,05$  [-52,5 -33 31,5]), im rechten rACC ( $T(1,23) = 4,04$ ;  $P < 0,05$  [10,5 39 0]) und im linken Hippocampus ( $T(1,23) = 3,81$ ;  $P < 0,05$  [-33 -15 -9]). Der umgekehrte Kontrast (Kontrolle > reduziert) ergab keine signifikanten Ergebnisse. In der Stimuluserwartungsgruppe beobachteten wir eine Zunahme der BOLD Antwort (reduziert > Kontrolle) im rechten lateralen PFC ( $T(1,23) = 4,24$ ;  $P < 0,05$  [24 40,5 -4,5]). Der umgekehrte Kontrast (Kontrolle > reduziert) ergab keine signifikanten Ergebnisse. Wir haben während der Schmerzphase keine signifikanten Interaktionen zwischen der Behandlungserwartungsgruppe und der Stimuluserwartungsgruppe beobachtet ([Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle] > [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] und [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] > [Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle]; Tabelle 3).



**Abbildung 8: Neuronale Interaktionen in der Testphase (Studie 2).**

Während der Testphase, beobachteten wir eine stärkere Aktivierung des lateralen PFC in der Behandlungserwartungsgruppe und eine stärkere Aktivierung der zentralen und erweiterten Amygdala in der Stimuluserwartungsgruppe. CR = Konditionierung reduziert, CK = Konditionierung Kontrolle, TR = Test reduziert, TK = Test Kontrolle. Zur Veranschaulichung sind die statistischen Karten auf dem mittleren T1-Bild aller Probanden, mit einem Schwellenwert bei  $P < 0,005$  unkorrigiert und einer Voxelanzahl von mindestens 10, abgebildet.

<b>Bedingungsanzeige:</b>	x	y	z	P(unk.)	P(FWE)	T	k
<b>Behandlungserwartungsgruppe</b>							
reduziert > Kontrolle							
<i>IPFC</i>	-19,5	49,5	3	0,000	0,008	4,72	175
<i>IPFC</i>	-30	46,5	-6	0,000	0,031	4,03	15
Kontrolle > reduziert							
<i>keine</i>							
<b>Stimuluserwartungsgruppe</b>							
reduziert > Kontrolle							
<i>keine</i>							
Kontrolle > reduziert							
<i>keine</i>							
<b>Interaktion</b>							
[Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle] > [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle]							
<i>IPFC</i>	-28,5	43,5	1,5	0,000	0,032	3,66	30
<i>IPFC</i>	-19,5	48	1,5	0,000	0,032	3,66	10
[Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] > [Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle]							
<i>Amygdala</i>	-19,5	-7,5	-9	0,000	0,007	3,79	3
<b>Schmerzstimulation:</b>							
	x	y	z	P(unk.)	P(FWE)	T	k
<b>Behandlungserwartungsgruppe</b>							
reduziert > Kontrolle							
<i>IPFC</i>	-25,5	46,5	4,5	0,000	0,046	3,78	17
<i>aINS</i>	-30	22,5	-1,5	0,000	0,045	3,79	12
<i>aINS</i>	-45	15	1,5	0,000	0,046	3,79	35
<i>S2</i>	-43,5	-13,5	13,5	0,000	0,031	3,99	9
<i>rACC</i>	10,5	39	0	0,000	0,029	4,04	8
<i>Hippocampus</i>	-33	-15	-9	0,000	0,014	3,81	4
Kontrolle > reduziert							
<i>keine</i>							
<b>Stimuluserwartungsgruppe</b>							
reduziert > Kontrolle							
<i>IPFC</i>	24	40,5	-4,5	0,000	0,020	4,25	29
Kontrolle > reduziert							
<i>keine</i>							
<b>Interaktion</b>							
[Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle] > [Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle]							
<i>keine</i>							
[Stimulus reduziert > Stimulus Kontrolle] > [Behandlung reduziert > Behandlung Kontrolle]							
<i>keine</i>							

**Tabelle 3: fMRT Resultate der Testphase (Studie 2).**

Signifikante Ergebnisse für die ROIs in der Testphase. Alle Koordinaten (x y z) sind im MNI Raum. IPFC: lateraler präfrontaler Kortex, aINS: vordere Inselrinde, S2: sekundärer somatosensorischer Kortex, P(unk.): P(unkorrigiert), P(FWE): P(family wise error rate).

#### 3.3.2.4 RSA

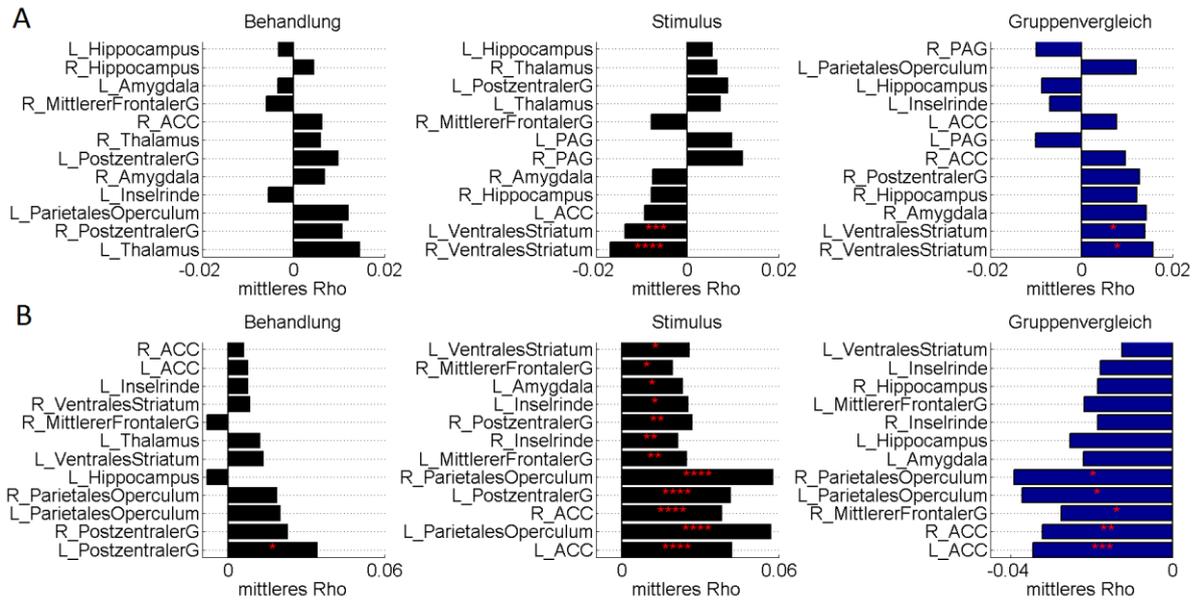
In einer RSA wird das Aktivitätsmuster während eines Durchgangs über alle Durchgänge hinweg während der Bedingungsanzeige oder der Schmerzphase innerhalb jeder ROI korreliert. Für jede ROI und jeden Probanden wurde eine repräsentative Unähnlichkeitsmatrix (1 - Korrelation) berechnet (Abbildung 5A, B). In einem zweiten Schritt wurden theoretische Prädiktormatrizen mit den Unähnlichkeitsmatrizen korreliert und die Korrelationen wurden anschließend auf Signifikanz getestet. Diese Prädiktormatrizen basieren auf theoretischen Annahmen und stellen die vorhergesagte theoretische Unähnlichkeit dar, wenn eine ROI mit dem theoretischen mentalen Prozess zusammenhängt. Wir verwendeten einen Placebo-Prädiktor und einen Temperatur-Prädiktor, um das Aktivitätsmuster innerhalb jeder ROI (Abbildung 5C) zu untersuchen.

Zunächst testeten wir die neuralen Muster während der Bedingungsanzeige mithilfe des Placebo-Prädiktors. Wir beobachteten eine negative Korrelation in der Stimuluserwartungsgruppe mit dem Placebo-Prädiktor im rechten und linken ventralen Striatum (durchschnittliches Rho: -0,017,  $P < 0,001$ , durchschnittliches Rho: -0,014,  $P < 0,005$ ). Wir beobachteten keine signifikante Korrelation in der Behandlungserwartungsgruppe. Beim Vergleich der Korrelation zwischen den Gruppen beobachteten wir eine positivere Korrelation im rechten und linken Striatum (durchschnittliches Rho Differenz: 0,016,  $P < 0,05$ , durchschnittliches Rho Differenz: 0,014,  $P < 0,05$ ) in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zu der Stimuluserwartungsgruppe (Abbildung 9A).

Wir korrelierten dann die neuralen Muster während des Schmerzstimulus mit dem Temperatur-Prädiktor. Wir beobachteten eine positive Korrelation in dem linken postzentralen Gyrus (durchschnittliches Rho: 0,034,  $P < 0,05$ ) in der Behandlungserwartungsgruppe. In der Stimuluserwartungsgruppe beobachteten wir eine positive Korrelation in dem rechten und linken ACC (durchschnittliches Rho: 0,038,  $P < 0,001$ ; durchschnittliches Rho: 0,042,  $P < 0,001$ ), im rechten und linken parietalen Operculum (durchschnittliches Rho: 0,058,  $P < 0,001$ , durchschnittliches Rho: 0,057,  $P < 0,001$ ), im rechten und linken postzentralen Gyrus (durchschnittliches Rho: 0,027,  $P$

<0,01, durchschnittliches Rho: 0,041,  $P < 0,001$ ), in der rechten und linken Inselrinde (durchschnittliches Rho: 0,021,  $P < 0,01$ , durchschnittliches Rho: 0,025,  $P < 0,05$ ), im rechten und linken mittleren frontalen Gyrus (durchschnittliches Rho: 0,019,  $P < 0,05$ , durchschnittliches Rho: 0,025,  $P < 0,01$ ), in der linken Amygdala (durchschnittliches Rho: 0,023,  $P < 0,05$ ) und im linken ventralen Striatum (durchschnittliches Rho: 0,026,  $P < 0,05$ ). Die Korrelation war negativer in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zur Stimuluserwartungsgruppe im rechten und linken ACC (durchschnittliches Rho Differenz: -0,032;  $P < 0,005$ ; durchschnittliches Rho Differenz: -0,034;  $P < 0,01$ ), im rechten und linken parietalen Operculum (durchschnittliches Rho Differenz: -0,039;  $P < 0,05$ , durchschnittliches Rho Differenz: -0,037;  $P < 0,05$ ) und im rechten mittleren frontalen Gyrus (durchschnittliches Rho Differenz: -0,027;  $P < 0,05$ , Abbildung 9B).

Schließlich verglichen wir die neuralen Muster während des Schmerzstimulus mit dem Placebo-Prädiktor. Wir beobachteten eine negative Korrelation in der Stimuluserwartungsgruppe im linken ventralen Striatum (durchschnittliches Rho: -0,011;  $P < 0,05$ ). Wir konnten keine signifikanten Korrelationen in der Behandlungserwartungsgruppe oder zwischen den Gruppen beobachten.



**Abbildung 9: Ergebnisse der RSA (Studie 2).**

**(A)** Korrelation des Placebo-Prädiktors mit den Aktivitätsmustern während der Bedingungsanzeige. **(B)** Korrelation des Temperatur-Prädiktors mit den Aktivitätsmustern während der Schmerzstimulation. Die 12 signifikantesten ROIs sind für die Behandlungserwartungsgruppe, die Stimuluserwartungsgruppe und den Gruppenvergleich dargestellt. Der Gruppenvergleich zeigt Rho Behandlungserwartungsgruppe minus Rho Stimuluserwartungsgruppe.

## 4 Diskussion

Die hier präsentierten Studien untersuchten kontextuelle Einflüsse auf den Placeboeffekt und dessen neurale Verarbeitung. Die erste Studie untersuchte Interaktionseffekte zwischen tatsächlicher Behandlung und Behandlungserwartung. Die zweite Studie untersuchte den Einfluss von einem Behandlungskontext im Vergleich zu einem Kontext, in dem der erlebte Schmerzunterschied sich nicht auf eine Behandlung, sondern auf den Stimulus selbst bezog. Neben den studienspezifischen Diskussionen gibt es einen kurzen Ausblick und ein abschließendes Fazit.

### 4.1 Studie 1: Interaktion zwischen Medikamenten und Erwartung

In der ersten Studie beobachteten wir eine signifikante Reduktion der Schmerzbewertung während der Medikamentenbehandlung und eine Steigerung dieses Behandlungseffektes durch Erwartung. Reduzierte Schmerzbewertungen während der Medikamentenbehandlung waren mit verminderter Aktivität in den bilateralen vorderen Inselrinden assoziiert. Außerdem beobachteten wir eine Interaktion zwischen der Medikamentenbehandlung und der Behandlungserwartung in der vorderen Inselrinde, im subgenualen ACC und im ventralen Striatum. Das voll gekreuzte 2 x 2 faktorielle Placebo-Design erlaubt es uns, Medikamenteneffekte und erwartungsbedingte Effekte (Rohsenow und Marlatt 1981) auf der Verhaltensebene und der neuronalen Ebene zu trennen. Um die klinische Validität unserer Studie weiter zu erhöhen, haben wir ein etabliertes klinisches Schmerzmodell (Capsaicin sensibilisierte Haut) benutzt. Topisches Capsaicin bindet sich selektiv an den TRPV1-Rezeptor und sensibilisiert die A $\delta$  und C Schmerz- und Wärmeleitfasern (Caterina u. a. 1997; Vriens u. a. 2009). Diese Methode wurde bereits erfolgreich als klinisches Modell für neuropathischen Schmerz angewendet (Shenoy u. a. 2011; O'Neill u. a. 2012) und erlaubte uns, die Anwendung von Lidocain-Prilocain als eine wirksame Behandlung zu verwenden (Krumova u. a. 2012).

Während der Lidocain-Prilocain Behandlung beobachteten wir eine signifikante Abnahme der Schmerzbewertung und einen Rückgang von BOLD Signalen in der vorderen Inselrinde. Die Inselrinde ist konsistent während Schmerzen aktiviert (Apkarian u. a. 2005) und wurde mit Verarbeitung von Schmerzintensität in Verbindung gebracht (Peyron u. a. 2000). Da unsere Lidocain-Prilocain Behandlung zu einer teilweisen Blockade der A $\delta$  und C-Fasern führte (Krumova u. a. 2012), ist die Reduzierung der Aktivität der Inselrinde wahrscheinlich auf eine Reduktion des Schmerzinputs ins Gehirn zurückzuführen. Wichtig ist, dass unsere Beobachtung von reduzierten BOLD Signalen in der vorderen Inselrinde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen in klinischen Schmerzen (Allodynie) ist, die eine Beteiligung der vorderen Inselrinde (Schweinhardt u. a. 2006) zeigten, als auch mit früheren Ergebnissen aus Studien unter Anwendung von Hitzeschmerzen auf Capsaicin vorbehandelter Haut (Lorenz u. a. 2002).

Wir beobachteten eine tiefere Schmerzbewertung in der offenen Behandlung im Vergleich zur versteckten Behandlung. Dies wurde auf der neuralen Ebene begleitet von einer reduzierten Aktivität im bilateralen Thalamus, im bilateralen S2, in den bilateralen vorderen Inselrinden und im mittleren cingulären Kortex in der offenen Behandlung im Vergleich zur versteckten Behandlung. Diese Hirnregionen sind häufig während schmerzhafter Stimulation aktiviert und zeigten eine verminderte Aktivität, wenn gleichzeitig Placeboeffekte erzeugt wurden (Wager u. a. 2004; Apkarian u. a. 2005). Dies spricht dafür, dass Placeboeffekte auch in Kombination mit einer Behandlung, zu einer Reduktion in Schmerzintensität-assoziierten Regionen, führen.

Die Interaktion zwischen Behandlung und Behandlungserwartung wurde in der vorderen Inselrinde, im subgenualen ACC und dem ventralen Striatum beobachtet. Die Inselrinde ist konsistent an der Modulation von Schmerzen beteiligt (Tracey 2010) und es wurde gezeigt, dass die Inselrinde durch eine topische Behandlung mit Lidocain moduliert wird (Geha u. a. 2007). Dies macht die Inselrinde zu einer Region, in der eine Interaktion zwischen der Behandlung und Behandlungserwartung wahrscheinlich ist. Die vordere Inselrinde wird auch mit anderen Prozessen als Schmerz in Verbindung gebracht. Zum Beispiel, die Verarbeitung von introzeptiven

Informationen und subjektiven Emotionen (Craig 2002; Critchley u. a. 2004), beides Prozesse, die sehr wahrscheinlich bei der Verarbeitung von Behandlungserwartungen involviert sind.

Im subgenualen ACC beobachteten wir eine geringere Aktivität in der Placebobedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung. Eine ähnliche Reduktion wurde in mehreren früheren Placebo-Studien (Wager u. a. 2004; Eippert u. a. 2009a) beobachtet und mit antinociceptiven Prozessen (Eippert u. a. 2008) in Verbindung gebracht. In diesem voll gekreuzten Design können wir jedoch zeigen, dass dies von einer höheren Aktivität in der versteckten Behandlungsbedingung im Vergleich zur offenen Behandlungsbedingung begleitet wird.

Der ACC spielt eine zentrale Rolle in der Placeboanalgesie und ist ein zentraler Bereich des absteigenden Schmerz-modulatorischen Netzwerkes (Tracey 2010). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Placeboanalgesie mit einer erhöhten funktionellen Kopplung zwischen dem ACC und dem PAG einhergeht (Petrovic u. a. 2002; Bingel u. a. 2006; Eippert u. a. 2009a). Der ACC ist jedoch auch in affektiven Reaktionen auf Fehler (Taylor u. a. 2006) und an der Erkennung von Fehlern (Carter u. a. 1998; Bush u. a. 2000) beteiligt. Dies ist besonders interessant, da der subgenuale ACC das stärkste Signal in der versteckten Behandlungs- (T+E-) und in der Placebobedingung (T-E+) (Abbildung 3B) zeigte. Diese Bedingungen könnten als 'Fehler'-Zustände gekennzeichnet werden, weil das Ergebnis nicht zur Erwartung passt (d.h. Behandlung ohne Erwartung in der versteckten Behandlungsbedingung und die Erwartung, aber keine Behandlung in der Placebobedingung). So ist es möglich, dass der subgenuale ACC auch einen Fehler bei Placebo Manipulationen signalisiert und dass seine Rolle bei der Verarbeitung von Schmerzen und Erwartung komplexer ist als bisher angenommen (Wager u. a. 2004; Eippert u. a. 2009a).

Die Interaktion zwischen der Behandlung und Erwartung wurde auch im ventralen Striatum beobachtet. Das ventrale Striatum zeigt Opioid- und Dopaminaktivität während der Placeboanalgesie (Zubieta u. a. 2005; Scott u. a. 2008). Dopaminausschüttung im ventralen Striatum wurde mit der Erwartung einer Belohnung (Schultz u. a. 1997) in Verbindung gebracht. In

der Placeboanalgesie wurde Aktivität im ventralen Striatum und die Freisetzung von Dopamin im ventralen Striatum mit einer erwarteten placeboanalgetischen Reaktion bei gesunden Kontrollprobanden (Scott u. a. 2007, 2008; Geuter u. a. 2013) und bei Parkinson-Patienten (de la Fuente-Fernández u. a. 2002), als auch mit einer Diskrepanz zwischen erwarteter und erhaltener Behandlung (Scott u. a. 2007), in Verbindung gebracht. In Analogie zur Fehlerverarbeitung im ACC wurde das ventrale Striatum mit Verarbeitung von Vorhersagefehlern während Belohnungslernen assoziiert (Hare u. a. 2008). Erneut ist es interessant, festzustellen, dass das ventrale Striatum das stärkste Signal für die Bedingungen zeigte, die einen ungerichteten Vorhersagefehler (d.h. mehr oder weniger Behandlung als erwartet) erzeugten und auch im Kontext von Placeboeffekten an Vorhersagen beteiligt sein könnte (Büchel u. a. 2014).

Einige frühere Studien haben sich mit der Interaktion zwischen Medikamenten oder anderen pharmakologisch aktiven Substanzen und der Erwartung der Probanden, ob und in welcher Dosis sie diese Medikamente oder Substanzen erhalten, auseinandergesetzt. Sowohl auf der Verhaltensebene als auch auf der neuralen Ebene sind additive Wirkungen als auch Interaktionen beobachtet worden (Hull und Bond 1986; Kirsch und Rosadino 1993; Mitchell u. a. 1996; Volkow u. a. 2003, 2006; Kong u. a. 2009; Atlas u. a. 2012).

Besonders die Studie von Atlas u. a. (2012) ist interessant, da sie den Einfluss von Erwartungen und Medikamentenbehandlung im Bereich der Schmerzmodulation untersuchte. Atlas u. a. (2012) beobachteten signifikante Haupteffekte, aber keine Interaktion bei der Schmerzbewertung oder auf der neuralen Ebene. In Gegensatz dazu beobachteten wir jedoch eine signifikante Interaktion in Bezug auf die Schmerzbewertung als auch auf der neuralen Ebene.

Es gibt mehrere methodologische Unterschiede zwischen den Studien, die für die beobachteten Unterschiede wichtig sein könnten. Erstens, verwendeten Atlas u. a. (2012) den Opioid-Rezeptor-Agonisten Remifentanyl. Ihre beobachteten additiven Effekte könnten durch einen additiven Effekt im zentralen Nervensystem (ZNS) von endogenen Opioiden, freigesetzt durch Erwartung (Levine u. a. 1978; Eippert u. a. 2009a), und exogenen applizierten Opioiden, verursacht sein. Die

Autoren interpretieren ihre Ergebnisse daher als Hinweis, dass endogene und exogene Opiode keine Interaktion zeigen. Im Gegensatz dazu benutzten wir eine lokalanästhetische Behandlung (Krumova u. a. 2012), die es unwahrscheinlich macht, dass die beobachtete Interaktion zwischen Erwartung und Behandlung durch Opioidwirkungen oder durch Interaktionen in einem anderen Rezeptorsystem im ZNS zustande kam.

Ein zweiter Unterschied ist das verwendete Schmerzmodell. Während wir ein Capsaicin Hitzeschmerzmodell verwendet haben, was eine Hyperalgesie hervorruft, die bestimmten klinische Zuständen ähnlich ist (Shenoy u. a. 2011; O'Neill u. a. 2012), haben Atlas u. a. (2012) ein Standard-Hitzeschmerzmodell verwendet. Drittens verwendeten Atlas u. a. (2012) nur auf der Verhaltensebene ein voll gekreuztes Placebo-Design und ein pharmakokinetisches Modell in einem Design mit offener und versteckter Behandlung, um Interaktionen auf der neuralen Ebene zu untersuchen, während wir sowohl für die Verhaltensdaten als auch für die neuralen Daten ein voll gekreuztes Placebo-Design verwendeten. Es ist möglich, dass die unterschiedlichen Designs eine unterschiedliche Sensivität aufweisen, um Interaktionen festzustellen.

Neben den methodologischen Unterschieden war in unserem Experiment der Behandlungseffekt deutlich größer als im Experiment von Atlas u. a. (2012). In unserer Studie beobachteten wir eine große durchschnittliche Behandlungswirkung von 30,5%, im Vergleich zu 7,8% im Verhaltensteil der Studie von Atlas u. a. (2012). Der Behandlungseffekt führte in unserer Studie zu einer deutlich reduzierten Schmerzwahrnehmung in unseren Behandlungsbedingungen. Der wichtige Einfluss von erlebter Schmerzreduktion auf die Erwartung und auf das Ausmaß der Placeboantwort ist in vielen Studien mit Konditionierung mit reduzierter Temperatur oder mit pharmakologischer Konditionierung nachgewiesen (Colloca und Miller 2011; Colloca 2014). Es ist daher möglich, dass die Behandlung einen verstärkenden Effekt auf den Placeboeffekt in den Behandlungsbedingungen aber nicht auf den Placeboeffekt in den Bedingungen ohne Behandlung ausübte.

Wäre das der einzige Grund, kann dies aber nicht den Unterschied zwischen der versteckten und offenen Gabe des Medikamentes erklären. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied besteht in der unterschiedlichen Attribution von der erlebten reduzierten Schmerzintensität (Wager und Atlas 2015). Während die Probanden in der versteckten Bedingung die reduzierte Schmerzintensität zum Beispiel auf natürliche Schwankungen attribuieren, ist es wahrscheinlich, dass sie in der offenen Bedingung die reduzierte Schmerzintensität auf die Behandlung beziehen, was wiederum ihre Erwartung und dadurch auch die erlebte Schmerzintensität beeinflusst.

Unsere Beobachtung einer Interaktion ist von hoher Bedeutung für den klinischen Kontext, da es für die Tatsache spricht, dass eine wirksame Behandlung von einer positiven Erwartung mehr profitieren kann, als von einer ineffektiven Behandlung, wie es bei einer Placebobehandlung der Fall ist. Eine Placebobehandlung im klinischen Kontext ist ethisch fragwürdig. Unsere Daten zeigen deutlich, dass der Erwartungseffekt auch weniger wirksam ist als die Nutzung eines Erwartungseffektes im Rahmen einer wirksamen Behandlung.

Diese Studie hat auch Limitationen. Obwohl wir einen signifikanten Unterschied in der Erwartungsbewertung zwischen den Erwartungs- und Keine-Erwartungsbedingungen beobachteten, haben wir keinen signifikanten Haupteffekt der Erwartung auf Schmerzen gefunden, was wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Fehlen des Erwartungseffektes in den Nicht-Behandlungsbedingungen steht. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf zwei Gründe zurückzuführen. Erstens haben wir kein Konditionierungsverfahren vor dem Experiment benutzt, um die Placeboantwort wie in vorangegangenen Versuchen während des Experiments zu erhöhen (Montgomery und Kirsch 1997; Price u. a. 1999; Eippert u. a. 2009a). Zweitens könnte der oben angegebenen Verstärkungseffekt der Medikamentenbehandlung sich nachteilig in der Placebobedingung ausgewirkt haben, da Medikamentenbehandlung erwartet wurde, aber keine Behandlung erhalten wurde, und dadurch die anfängliche Behandlungserwartung weiter reduziert wurde.

In unserem Experiment testeten wir die Bedingungen in verschiedenen fMRT-Sessions. Dies ermöglichte es uns, die Thermode zwischen den fMRT-Sessions neu zu positionieren. Es minimierte auch die Verwirrung für die Probanden, welche Bedingung im Moment getestet wird. Weil dieses Vorgehen die Möglichkeit für Reihenfolgeeffekte erhöht, wurden diese in unserem Experiment statistisch kontrolliert.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass Interaktionen zwischen Behandlung und Erwartung auftreten können, obwohl unsere Behandlung nur topisch war. Eine Medikamentenbehandlung hatte einen signifikanten Effekt auf die angegebenen Schmerzen, aber die Kombination der Behandlung mit der Behandlungserwartung ergab eine weitere wesentliche Verringerung der Schmerzbewertung. Diese Feststellung ist sehr relevant für die klinische Praxis und zeigt, dass eine Behandlung, verbunden mit positiven Erwartungen, die therapeutischen Ergebnisse erheblich verbessert und dass der Erwartungseffekt auf die Schmerzbewertung sogar noch stärker sein kann als ohne Behandlung. Der bewusste Einsatz von erwartungsstärkenden Strategien in der klinischen Praxis ist eine wichtige Möglichkeit, um den therapeutischen Nutzen für den Patienten zu erhöhen.

Konzeptionell ist die beobachtete Interaktion auch für die Planung von klinischen Studien relevant, in denen Additivität vorausgesetzt wird, um Medikamenteneffekte von Erwartungseffekten zu trennen. Obwohl die beobachtete Interaktion in unserer Studie nicht die Wirksamkeit der Behandlung verschleierte, ist es möglich, dass die Erwartung wie in unserem Fall, keinen Behandlungseffekt steigert, sondern dass eine Behandlungswirkung nur nachweisbar ist in Kombination mit einer Erwartung. Dies wurde bereits im Fall von offener gegenüber versteckter Behandlung mit Metamizol (Colloca und Benedetti 2005) gezeigt, das, wenn es ohne Erwartung gegeben wurde, fast keine Wirkung aufwies.

## 4.2 Studie 2: Behandlungserwartung im Vergleich zu Stimuluserwartung

In der zweiten Studie untersuchten wir den Einfluss eines Behandlungs- und eines Stimuluserwartungskontextes auf Verhaltens- und neurale Daten der Schmerzverarbeitung. Auf der Verhaltensebene unterschieden sich die Erwartungs- und Schmerzbewertungen zwischen den beiden Gruppen während der Testphase. Wir beobachteten auch neurale Gruppenunterschiede im lateralen PFC und der Amygdala in der Testphase. Wie erwartet konnten wir während der Konditionierungsphase keine Gruppenunterschiede auf der Verhaltensebene beobachten, aber wir beobachteten einen neuronalen Gruppenunterschied im rACC und im Hippocampus. Die multivariate RSA ergab weitere Evidenz für eine unterschiedliche Verarbeitung zwischen den Gruppen. Es gab einen positiveren Zusammenhang zwischen dem Placebo-Prädiktor und dem Aktivitätsmuster im ventralen Striatum während der Bedingungsanzeige in der Behandlungserwartungsgruppe und einen positiveren Zusammenhang des Temperatur-Prädiktors mit Aktivitätsmustern in schmerzbezogenen Hirnregionen während der Schmerzstimulation in der Stimuluserwartungsgruppe.

In beiden Gruppen führte die Konditionierung erfolgreich zu einer Verringerung der erwarteten und erlebten Schmerzen. Ein aktuelles Review weist auf zwei Mechanismen hin, warum Behandlungserwartungen im Laufe der Zeit bestehen bleiben während einer Testphase (Wager und Atlas 2015): Erstens, wenn Behandlungserwartungsmechanismen die sensorische Verarbeitung beeinflussen, werden Behandlungserwartungen nicht aktualisiert, da die emporstiegenden schmerzweiterleitenden Signale reduziert werden. Zweitens ist das Zusammenspiel von Lernen und Attribution wichtig für Placeboeffekte. Wenn erlebte Reduzierungen der Schmerzen (z.B. während der Konditionierung) auf die Behandlung zurückgeführt werden und diskonfirmatorische Erfahrungen verworfen werden, wird die Behandlungserwartung nicht aktualisiert.

Beide Mechanismen sind mögliche psychologische Erklärungen, warum wir persistente Effekte in beiden Gruppen beobachteten. In unserem Fall konnten wir einen größeren Schmerz- und

Erwartungsbewertungsunterschied in der Behandlungserwartungsgruppe beobachten, was aufzeigt, dass Konditionierung innerhalb eines Behandlungskontexts erfolgreicher ist beim Erzeugen von Erwartungs- und Schmerzbewertungsunterschieden als Konditionierung von einfacher Stimulusreduktion. Die 3-Wege-Interaktion zwischen Gruppe, Bedingung und Bewertungstyp weist darauf hin, dass die Erwartung im Vergleich zur Schmerz Wahrnehmung in der Behandlungserwartungsgruppe in einem geringeren Ausmaß aktualisiert wurde als in der Stimuluserwartungsgruppe. Die größere Stabilität der Erwartung im Behandlungskontext deutet darauf hin, dass das Verwerfen von diskonfirmatorischen Erfahrungen in der Behandlungserwartungsgruppe stärker war und dass dieser Mechanismus möglicherweise in einem Behandlungskontext wichtiger ist als in einem Stimuluserwartungskontext.

In der Studie lief in beiden Gruppen alles identisch ab, bis auf die Instruktion, wie die Schmerzreduktion in der reduzierten Bedingung zustande kommt. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass die Unterschiede hauptsächlich durch Annahmen und Erwartungen, die die Probanden vor dem Experiment in Bezug auf Behandlungen oder wissenschaftliche Experimente hatten, zustande kamen. Es ist zum Beispiel denkbar, dass Probanden in einem wissenschaftlichen Experiment einer Behandlung eine höhere Stabilität zuschreiben als visuelle Anzeigen, die die Schmerzintensität vorhersagen, oder sie akzeptieren Schwankungen in unterschiedlichem Maß zwischen beiden Bedingungen. Die Tatsache, dass die Behandlung ebenfalls durch die gleichen visuellen Anzeigen angezeigt wurde, ist kein Grund, der diesen Annahmen widerspricht, da das mentale Konzept, mit dem die Probanden diese Anzeigen verarbeiten, ein anderes ist. Diese unterschiedlichen mentalen Konzepte könnten auch ein Grund für die zuvor erwähnte unterschiedliche Attribution von Erfahrungen sein. Leider sind keine Daten über die Annahmen der Probanden vorhanden und daher muss dies in weiteren Studien untersucht werden.

Während der Bedingungsanzeige in der Konditionierungsphase beobachteten wir eine Modulation des rACC in der Behandlungserwartungsgruppe, eine Modulation des Hippocampus in der Stimuluserwartungsgruppe und Gruppenunterschiede im rACC und dem Hippocampus. Der

rACC ist in der absteigenden Schmerzmodulation über die Rekrutierung von Hirnstammregionen wie dem PAG beteiligt (Fields 2004; Bingel u. a. 2006; Eippert u. a. 2009a). Sowohl Zunahmen als auch Abnahmen des BOLD Signals wurden mit Manipulationen der Schmerzerwartung assoziiert (Eippert u. a. 2009a; Atlas u. a. 2010). Der rACC ist außerdem daran beteiligt, wenn affektive Reaktionen durch konzeptionelle Informationen beeinflusst werden (Roy u. a. 2012), ein Mechanismus, der bei Placeboeffekten eine Rolle spielen könnte (Wager und Atlas 2015).

Der Hippocampus ist hauptsächlich mit Gedächtnisprozessen assoziiert (Davachi 2006; Eichenbaum u. a. 2007), einschließlich der Kodierung von Beziehungen zwischen Bedingungsanzeigen, die den Lernkontext ausmachen (Olsson und Phelps 2007). Im Kontext von Erwartungsmechanismen wird er mit der Verarbeitung von Noceboeffekten und Erwartungsangst assoziiert (Ploghaus u. a. 2001; Kong u. a. 2008; Bingel u. a. 2011).

Während der Konditionierungsphase zeigten beide Gruppen keinen Unterschied in Erwartungs- oder Schmerzbewertungen. Allerdings deuten unsere bildgebenden Daten darauf hin, dass auf der neuronalen Ebene die Bedingungsanzeigen bereits differentiell während der Konditionierungsphase zwischen den beiden Kontexten verarbeitet wurden, mit einer stärkeren Modulation des rACC in der Behandlungserwartungsgruppe und einer stärkeren Modulation des Hippocampus in der Stimuluserwartungsgruppe.

Während der Bedingungsanzeige in der Testphase beobachteten wir in der reduzierten Bedingung eine Zunahme der BOLD Antwort im lateralen PFC in der Behandlungserwartungsgruppe und dieser Effekt war stärker in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zur Stimuluserwartungsgruppe. Mehrere Studien zeigen eine stärkere Aktivierung des DLPFC und des ventrolateralen PFC in der Antizipation und dem Erleben von Schmerzen während Placebo- oder Stimuluserwartungsmanipulationen (Wager u. a. 2004; Kong u. a. 2006a; Atlas u. a. 2010; Lui u. a. 2010). Außerdem sind Placeboeffekte reduziert, wenn hemmende niederfrequente transkranielle Magnetstimulation benutzt wird, um den DLPFC zu stören (Krummenacher u. a. 2010) und bei Alzheimer-Patienten mit Verlust der präfrontalen exekutiven Kontrolle (Benedetti u. a. 2006).

Daher wird davon ausgegangen, dass der DLPFC an der Aufrechterhaltung und Aktualisierung von Behandlungserwartungen beteiligt ist (Lorenz u. a. 2003).

Dies stimmt mit unserer Feststellung einer stärkeren Aktivierung des lateralen PFC in der Behandlungserwartungsgruppe verglichen mit der Stimuluserwartungsgruppe überein. Erstens könnte diese Aktivierungsdifferenz mit den stärkeren Erwartungs- und Placeboeffekten in der Behandlungserwartungsgruppe zusammenhängen. Zweitens ist in der Behandlungserwartungsgruppe die reduzierte Bedingungsanzeige die entscheidende Bedingungsanzeige, um die Erwartung bezüglich der Behandlung zu aktualisieren, wohingegen in der Stimuluserwartungsgruppe beide Bedingungsanzeigen gleich bedeutend waren. Unter Berücksichtigung der Parameterschätzungen (Abbildung 4), ist es daher möglich, dass sich in der Behandlungserwartungsgruppe die Verarbeitung von Erwartungen auf die reduzierte Bedingung konzentrierte, während in der Stimuluserwartungsgruppe beide Bedingungsanzeigen den Aufrechterhalt und die Aktualisierung von Erwartungen beeinflussten.

Wir beobachteten auch eine stärkere Aktivierung der zentralen und erweiterten Amygdala in der reduzierten Bedingung in der Stimuluserwartungsgruppe im Vergleich zur Behandlungserwartungsgruppe. Die Amygdala, einschließlich der zentralen und erweiterten Amygdala, ist mit Angstkonditionierung assoziiert (Davis 1992; Duvarci und Pare 2014), ist wichtig für die Kodierung und den Aufrechterhalt von Assoziationen zwischen Bedingungsanzeigen und einer potentiellen Bedrohung (Johansen u. a. 2010) und beeinflusst die Schmerzverarbeitung (Veinante u. a. 2013). Die Placeboanalgesie wurde bisher mit Reduktionen im BOLD Signal assoziiert (Eippert u. a. 2009a; Bingel u. a. 2011; Atlas u. a. 2012). Ein vorgeschlagener Mechanismus der Placeboanalgesie ist eine reduzierte Aktivität der Amygdala aufgrund einer Verringerung der Bedrohung oder der Angst (Wager und Atlas 2015). Unsere Daten deuten darauf hin, dass dieser Mechanismus in einem Behandlungskontext verglichen mit einem Stimuluserwartungskontext stärker sein könnte.

In unseren ROIs haben wir keinen signifikanten Gruppenunterschied während der Schmerzstimulation beobachtet, obwohl wir signifikante Auswirkungen auf das Verhalten und BOLD Antworten in beiden Gruppen beobachteten. Es könnte sein, dass unser Design nicht genug Power hatte, um signifikante Gruppenunterschiede während der Schmerzstimulation zu finden. Allerdings deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass der stärkste Unterschied in der neuronalen Verarbeitung zwischen einem Behandlungserwartungskontext und einem Stimuluserwartungskontext während der Verarbeitung der Bedingungsanzeigen besteht.

Der Placeboeffekt in der Behandlungserwartungsgruppe war mit einer Zunahme des BOLD Signals im lateralen PFC, in der vorderen Inselrinde, im S2, im rACC und im Hippocampus verbunden. Wir beobachteten keine Reduktion in Schmerzintensität-assoziierten Regionen wie dem Thalamus, dem S1, dem S2 oder der Inselrinde (Coghill u. a. 1999; Apkarian u. a. 2005). Placeboeffekte wurden allerdings mit Reduktionen in Schmerzintensität-assoziierten Regionen in Verbindung gebracht (Wager u. a. 2004; Wager und Atlas 2015), und diese können mit einem Opioid Antagonisten blockiert werden (Eippert u. a. 2009a). Diese Beobachtungen wurden jedoch hauptsächlich in Block-Designs gemacht, und wir haben ein interleaved Design verwendet, in dem sich Placebo und Kontrollbedingung je nach Durchgang abwechselten.

Eine mögliche Erklärung liegt darin, dass endogene Opioide eher in langanhaltenden Schmerzmodulationen wichtig zu sein scheinen (Watkins und Mayer 1982a, 1982b; Atlas und Wager 2012). Daher ist es möglich, dass dieser Mechanismus der Schmerzmodulation nur eine untergeordnete Rolle in unserem interleaved Design gespielt hat, und wir darum diese Reduktion nicht beobachten konnten (Kong und Benedetti 2014). Wir haben jedoch einen deutlichen Unterschied in der Schmerzbewertung in der Behandlungserwartungsgruppe beobachtet, was dafür spricht, dass dafür in unserem interleaved Design möglicherweise andere Mechanismen der Schmerzmodulation stärker beteiligt waren.

Wir führten auch eine multivariate RSA durch. Diese Analyse benutzt die Unähnlichkeit von Aktivitätsmustern zwischen den Durchgängen, um zu untersuchen, ob ROIs ein Muster zeigen, das

theoretischen Annahmen entspricht. Während in univariaten Analysen Differenzen im BOLD Signal zwischen Bedingungen auf eine unterschiedliche neurale Involvierung dieser Region hindeuten, testet multivariate RSA, ob neurale Information über einen bestimmten Prozess in dieser Region vorhanden ist. In unserer multivariaten RSA beobachteten wir im ventralen Striatum ein unähnlicheres Aktivitätsmuster zwischen der reduzierten und der Kontrollbedingung während der Bedingungsanzeige in der Testphase in der Behandlungserwartungsgruppe im Vergleich zur Stimuluserwartungsgruppe. Das ventrale Striatum ist während der Placeboanalgesie mit einer Zunahme in der BOLD Antwort (Atlas und Wager 2014) und mit einer Zunahme von opioider und dopaminerger Signalübertragung assoziiert (Zubieta u. a. 2005; Scott u. a. 2008). Individuelle Unterschiede in der Placeboantwort wurden mit individuellen Unterschieden in der Struktur (Schweinhartd u. a. 2009) und Funktion (Atlas u. a. 2010; Bingel u. a. 2011) des ventralen Striatum in Verbindung gebracht. Entsprechend früherer Studien zur Placeboanalgesia oder Stimuluserwartung beobachteten wir keine univariaten Unterschiede in der BOLD Antwort im ventralen Striatum (Wager u. a. 2004; Eippert u. a. 2009a; Atlas u. a. 2010). Allerdings zeigte unsere multivariate Analyse, dass Behandlungserwartung und Stimuluserwartung im ventralen Striatum während der Testphase unterschiedlich repräsentiert sind.

In der Stimuluserwartungsgruppe beobachteten wir während der Testphase eine positivere Korrelation des Temperatur-Prädiktors mit dem multivariaten Aktivitätsmuster im ACC, im parietalen Operculum und im mittleren frontalen Gyrus. Dies zeigt, dass in der Stimuluserwartungsgruppe, verglichen mit der Behandlungserwartungsgruppe, diese Regionen Aktivitätsmuster zeigen, welches unsere experimentell angewandten Temperaturintensitäten besser widerspiegeln. Der ACC und das parietale Operculum sind wichtige Schmerzverarbeitungsregionen (Peyron u. a. 2000; Price 2000) und die BOLD Aktivität in diesen Regionen zeigt Korrelationen mit wahrgenommener Schmerzintensität (Coghill u. a. 1999; Apkarian u. a. 2005). Unsere Daten zeigen, dass in einem Stimuluserwartungskontext diese Regionen Schmerzintensität besser widerspiegeln als in einem Behandlungskontext. Das ist sehr interessant,

da es sein könnte, dass in einem Behandlungskontext diese Gehirnregionen, die bisher primär mit der Schmerzintensität in Verbindung gebracht wurden (Wager und Atlas 2015), an zusätzlichen modulatorischen Prozessen beteiligt sein könnten, die mit univariaten Analysen nicht nachweisbar sind.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass Schmerzen in einem Behandlungserwartungskontext im Vergleich zu einem Stimuluserwartungskontext unterschiedlich verarbeitet werden, was durch deutliche Unterschiede in den Verhaltens- und neuronalen Daten gezeigt wird. Dies bedeutet, dass das Lernen von Behandlungserwartungen nicht nur dem simplen Lernen von Assoziationen entspricht, sondern dass zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel vorbestehende Annahmen über Behandlungen, berücksichtigt werden müssen. Außerdem zeigen wir, dass multivariate Analysemethoden bei der Erforschung der Placeboanalgesie Zusammenhänge nachweisen können, die mit univariaten Methoden nicht nachweisbar waren.

### **4.3 Ausblick**

Mehrere Studien haben Reduktionen der BOLD Aktivität in Schmerzintensität-assozierten Regionen, Zunahmen der BOLD Aktivität im PFC und rACC-PAG funktionelle Kopplung mit Placeboanalgesie in Verbindung gebracht (Wager u. a. 2004; Eippert u. a. 2009a; Atlas und Wager 2012; Wager und Atlas 2015). Wir haben in der ersten Studie eine Reduktion in Schmerzintensität-assozierten Regionen aber keine Zunahme im DLPFC oder rACC-PAG funktionelle Kopplung zwischen der versteckten und offenen Bedingung beobachtet. In der zweiten Studie haben wir eine Zunahme der BOLD Aktivität im lateralen PFC und rACC beobachtet, jedoch keine Reduktion in Schmerzintensität-assozierten Regionen. Auch in vielen anderen Studien sind diese Assoziationen nur teilweise, gar nicht oder sogar in die umgekehrte Richtung beobachtet worden (Bingel u. a. 2006, 2011; Kong u. a. 2006a, 2009; Watson u. a. 2009; Lui u. a. 2010). Dies zeigt, dass die mit Placeboanalgesie und Schmerzmodulation assoziierten Regionen eine hohe Heterogenität zwischen den Studien aufweisen.

Eine wahrscheinliche Erklärung ist, dass die verschiedenen Studien unterschiedlich sensitiv gegenüber den verschiedenen Assoziationen sind, und daher die Power der einzelnen Studien nicht ausreicht, um diese Assoziationen konsistent zu finden. Dies kann sicher ein Teil der Heterogenität erklären.

Jedoch wurden in verschiedenen Placebostudien zum Teil in der gleichen Region Zunahmen als auch Abnahmen des BOLD Signals beobachtet. Zum Beispiel wird die vordere Inselrinde, die mit der affektiven Komponente der erlebten Schmerzintensität assoziiert ist, primär mit einer Abnahme des BOLD Signals bei der Placeboanalgesie in Verbindung gebracht (Wager u. a. 2004; Wager und Atlas 2015). Jedoch werden in Meta-Analysen sowohl Abnahmen als auch Zunahmen des BOLD Signals in der vorderen Inselrinde während der Placeboanalgesie gefunden (Kong u. a. 2006a; Amanzio u. a. 2013; Atlas und Wager 2014).

Außerdem scheinen endogene Opiode eher in langanhaltenden Schmerzmodulationen eine Rolle zu spielen (Watkins und Mayer 1982a, 1982b; Atlas und Wager 2012), trotzdem ist Schmerzmodulation wie in unserer zweiten oder anderen Studien auch in interleaved Designs möglich (Kong u. a. 2006a; Atlas u. a. 2010).

Placeboeffekte sind komplexe neurale Vorgänge und viele verschiedene psychologische und neurale Prozesse sind an der Verarbeitung von Placeboeffekten und an der Modulation von Schmerzen beteiligt, inklusive sensorische Verarbeitung, Erwartungen, Lernen und Konditionierung, Aufmerksamkeit, Attribution, Emotionen, Entscheidungsprozesse, Vorhersagefehler, Gedächtnis und weiteres (Colloca u. a. 2013; Morton u. a. 2014; Ploner u. a. 2015; Wager und Atlas 2015). Dies bedeutet, dass die Placeboanalgesie durch viele weitere Prozesse beeinflusst wird, die jedoch nicht direkt an der Schmerzmodulation beteiligt sind.

Daher ist es wahrscheinlich, dass neben einigen bereits assoziierten Mechanismen (Wager u. a. 2004; Eippert u. a. 2009a; Wager und Atlas 2015), weitere neurale Prozesse die Schmerzmodulation in der Placeboanalgesie beeinflussen und je nach Design des Experimentes unterschiedlich stark angesprochen werden. Zukünftige Studien sollten versuchen, die neuronalen

Mechanismen der einzelnen mit Placeboanalgesie assoziierten Prozesse zu isolieren, und deren Beitrag zur Schmerzmodulation zu untersuchen. Dazu gehört auch zu untersuchen, wie Prozesse, die nicht direkt an der Schmerzmodulation beteiligt sind, aber die Schmerzmodulation beeinflussen können, wie zum Beispiel Gedächtnisprozesse im Hippocampus, mit der Placeboanalgesie zusammenhängen.

#### **4.4 Fazit**

Placeboeffekte sind ein komplexer Prozess. Verschiedene psychologische und neurale Mechanismen sind bereits bekannt. Sowohl vorangegangene Erfahrungen als auch Erwartung, in vielen Fällen als Mediator, sind wichtige psychologische Prozesse. Bildgebende Verfahren haben die wichtige Rolle vom PFC und rACC, als auch vieler weiterer neuraler Korrelate, zeigen können. Auf der Ebene der Transmittersysteme sind insbesondere Opioid- und Dopamin- mit Placeboeffekten in Verbindung gebracht worden.

Die erste Studie zeigt, dass Interaktionen zwischen Erwartungen und Medikamenten stattfinden können, auch ohne dass diese Medikamente eine Wirkung im ZNS aufweisen. Die zweite Studie zeigt, dass erlernte Erwartung in einem Behandlungserwartungskontext zu einer stärkeren Schmerzreduktion führt als in einem Stimuluserwartungskontext und dass diese Differenz mit unterschiedlichen neuralen BOLD Signalen und unterschiedlichen neuralen Aktivitätsmustern in der multivariaten RSA assoziiert ist.

Viele Faktoren beeinflussen den Placeboeffekt und es ist wahrscheinlich, dass mehrere Prozesse der Schmerzmodulation an der Placeboanalgesie beteiligt sind. Die hier präsentierten Studien zeigen zusammen mit anderen Studien zu Placeboeffekten, dass der Kontext, in dem Placeboeffekte stattfinden, einen großen Einfluss auf das Ausmaß dieser Erwartungseffekte als auch einen Einfluss auf die neurale Verarbeitung dieser Effekte hat.

## 5 Zusammenfassung (Deutsch)

Placeboeffekte sind psychologische und physiologische Mechanismen, die aufgrund des Behandlungskontexts entstehen, aber nicht aufgrund der therapeutischen Substanz oder des Verfahrens selbst. Placeboeffekte wurden in verschiedenen Bereichen nachgewiesen und mehrere psychologische und biologische Prozesse sind bereits bekannt.

Meine Dissertation beinhaltet zwei fMRT-Studien, die Placeboeffekte bei Schmerzen untersuchten. Die erste Studie untersuchte mögliche Interaktionen auf die Schmerzwahrnehmung zwischen einer topischen analgetischen Behandlung und der Behandlungserwartung auf der Verhaltens- und neuralen Ebene. Während den Behandlungsbedingungen waren die Schmerzbewertungen reduziert und mit verminderter Aktivität in der vorderen Inselrinde assoziiert. Wir beobachteten auch eine signifikante Interaktion. Der Erwartungseffekt war grösser in den Behandlungsbedingungen im Vergleich zu den Bedingungen ohne Behandlung. Auf der neuralen Ebene war die Interaktion mit Unterschieden in der vorderen Inselrinde, im vorderen cingulären Kortex und im ventralen Striatum assoziiert. Die Studie zeigt, dass auch eine topische analgetische Behandlung, auf der Verhaltens- und neuralen Ebene, mit Erwartung interagieren kann.

Die zweite Studie untersuchte die Rolle von Kontextinformationen auf die Schmerzwahrnehmung. Schmerzreize wurden durch zwei Bedingungsanzeigen vorhergesagt. Eine Behandlungskontextgruppe lernte, dass in einer Bedingung eine Behandlung erfolgen würde, während eine Stimuluserwartungsgruppe lernte, dass in einer Bedingung die Schmerzintensität reduziert sein würde. Die Erwartungs- und Schmerzbewertungsunterschiede in der Testphase waren grösser in der Behandlungserwartungsgruppe. Auf der neuralen Ebene beobachteten wir Differenzen in der BOLD Antwort in mehreren Placebo-assoziierten Regionen sowie unterschiedliche Aktivitätsmuster in der multivariaten RSA zwischen beiden Gruppen. Dies zeigt, dass Erwartungsmanipulationen in einem Behandlungskontext unterschiedlich verarbeitet werden im Vergleich zu einem Stimuluserwartungskontext. Beide Studien zeigen die Bedeutung des Kontextes für das Ausmaß von Erwartungseffekten.

## 6 Summary (English)

Placeboeffects are psychological and physiological mechanisms, which develop due to a treatment context, but not due to the therapeutic substance or procedure itself. Placeboeffects are shown for a variety of fields and several psychological and biological basics are known.

My thesis includes two fMRI studies investigating placebo effects in pain. The first study investigated possible interactions between a topical analgesic treatment and treatment expectation on pain perception at the behavioral and neural level. During the drug treatment conditions, pain ratings were reduced and associated with reduced activity in the anterior insular cortex. We also observed a significant interaction. The expectancy effect was larger in the drug treatment conditions compared to the no-treatment conditions. On the neural level, the interaction was associated with BOLD signal differences in the anterior insular cortex, the anterior cingulate cortex and the ventral striatum. The study shows that even a topical analgesic treatment can interact with expectation at the behavioral and neural level.

The second study investigated the role of contextual information on pain perception. Pain stimuli were predicted by two visual cues. A treatment expectancy context group learned that in one condition treatment would be applied while a stimulus expectancy context group learned in one condition, the pain intensity would be reduced. Expectancy and pain rating differences were larger in the treatment expectancy group during the test session. On the neural level, we observed BOLD signal differences in several placebo related brain regions as well as different pattern in the multivariate RSA between both groups. This shows that expectancy manipulations are differentially processed in a treatment context compared to a stimulus expectancy context. Both studies indicate the importance of the context for the magnitude of expectancy effects.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	vorderer cingulärer Kortex
BOLD	von Englisch: blood oxygenation level dependent
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	von Englisch: Familywise Error Rate
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
PAG	periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
rACC	rostraler vorderer cingulärer Kortex
ROI	Region von Interesse
S1	primärer somatosensorischen Kortex
S2	sekundärer somatosensorischen Kortex
VAS	visuelle Analog Skala
ZNS	zentrales Nervensystem

## 8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Voll gekreuztes Placebo-Design (Studie 1). .....	28
Abbildung 2: Verhaltensdaten (Studie 1).....	35
Abbildung 3: fMRT Daten (Studie 1). .....	37
Abbildung 4: Experimentelles Design (Studie 2). .....	44
Abbildung 5: RSA (Studie 2).....	50
Abbildung 6: Verhaltensdaten (Studie 2).....	53
Abbildung 7: Neurale Interaktionen in der Konditionierungsphase (Studie 2).....	55
Abbildung 8: Neurale Interaktionen in der Testphase (Studie 2).....	58
Abbildung 9: Ergebnisse der RSA (Studie 2).....	62
Tabelle 1: Mittelwert $\pm$ SD der Verhaltensdaten (Studie 1).....	35
Tabelle 2: fMRT Resultate der Konditionierungsphase (Studie 2). .....	56
Tabelle 3: fMRT Resultate der Testphase (Studie 2). .....	59

## 9 Literaturverzeichnis

- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*. 1982;215(4539):1534–6.
- Ader R, Kelly K, Moynihan JA, Grotta LJ, Cohen N. Conditioned Enhancement of Antibody Production Using Antigen as the Unconditioned Stimulus. *Brain Behav Immun*. 1993;7(4):334–43.
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999;19(1):484–94.
- Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(3):738–52.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463–463.
- Aslaksen PM, Bystad M, Vambheim SM, Flaten MA. Gender Differences in Placebo Analgesia: Event-Related Potentials and Emotional Modulation: *Psychosom Med*. 2011;73(2):193–9.
- Aslaksen PM, Flaten MA. The Roles of Physiological and Subjective Stress in the Effectiveness of a Placebo on Experimentally Induced Pain: *Psychosom Med*. 2008;70(7):811–8.
- Atlas LY, Bolger N, Lindquist MA, Wager TD. Brain Mediators of Predictive Cue Effects on Perceived Pain. *J Neurosci*. 2010;30(39):12964–77.
- Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 2012;520(2):140–8.

- Atlas LY, Wager TD. A Meta-analysis of Brain Mechanisms of Placebo Analgesia: Consistent Findings and Unanswered Questions. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M, Herausgeber. Placebo. Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 37–69.
- Atlas LY, Whittington RA, Lindquist MA, Wielgosz J, Sonty N, Wager TD. Dissociable Influences of Opiates and Expectations on Pain. *J Neurosci*. 2012;32(23):8053–64.
- Au Yeung ST, Colagiuri B, Lovibond PF, Colloca L. Partial reinforcement, extinction, and placebo analgesia. *Pain*. 2014;155(6):1110–7.
- Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955;159(17):1602–6.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011a;17(10):1228–30.
- Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, u. a. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer’s disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*. 2006;121(1–2):133–44.
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient’s brain. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2011b;36(1):339–54.
- Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, u. a. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci*. 2004;7(6):587–8.
- Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-Mediated Placebo Responses Boost Pain Endurance and Physical Performance: Is It Doping in Sport Competitions? *J Neurosci*. 2007;27(44):11934–9.

- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *J Neurosci*. 2003;23(10):4315–23.
- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*. 2006;120(1–2):8–15.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh RN, Lee MC, Ploner M, u. a. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):70ra14–70ra14.
- Bjørkedal E, Flaten MA. Expectations of increased and decreased pain explain the effect of conditioned pain modulation in females. *J Pain Res*. 2012;5:289–300.
- Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet*. 1972;1(7763):1279–82.
- Blasi ZD, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001;357(9258):757–62.
- Blumhagen DW. The Doctor's White Coat The Image of the Physician in Modern America. *Ann Intern Med*. 1979;91(1):111–6.
- Büchel C, Geuter S, Sprenger C, Eippert F. Placebo Analgesia: A Predictive Coding Perspective. *Neuron*. 2014;81(6):1223–39.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(6):215–22.
- Carlino E, Frisaldi E, Benedetti F. Pain and the context. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):348–55.

- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance. *Science*. 1998;280(5364):747–9.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816–24.
- Chou YH, Panych LP, Dickey CC, Petrella JR, Chen NK. Investigation of Long-Term Reproducibility of Intrinsic Connectivity Network Mapping: A Resting-State fMRI Study. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(5):833–8.
- Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An Evaluation of Internal-Mammary-Artery Ligation by a Double-Blind Technic. *N Engl J Med*. 1959;260(22):1115–8.
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain Intensity Processing Within the Human Brain: A Bilateral, Distributed Mechanism. *J Neurophysiol*. 1999;82(4):1934–43.
- Colagiuri B. Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity. *Clin Trials*. 2010;7(3):246–55.
- Colloca L. Placebo, Nocebo, and Learning Mechanisms. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M, Herausgeber. *Placebo*. Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 17–35.
- Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):545–52.
- Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006;124(1-2):126–33.
- Colloca L, Benedetti F, Porro CA. Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. *Eur J Appl Physiol*. 2008a;102(4):371–80.

- Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*. 2013;154(4):511–4.
- Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1572):1859–69.
- Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. 2010;151(2):430–9.
- Colloca L, Sigaudo M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*. 2008b;136(1–2):211–8.
- de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*. 1996;313(7072):1624–6.
- Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):655–66.
- Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Öhman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*. 2004;7(2):189–95.
- Davachi L. Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):693–700.
- Davis M. The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annu Rev Neurosci*. 1992;15(1):353–75.
- Doering BK, Rief W. Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(3):165–72.
- Duerden EG, Albanese M-C. Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(1):109–49.

- Duvarci S, Pare D. Amygdala Microcircuits Controlling Learned Fear. *Neuron*. 2014;82(5):966–80.
- Eichenbaum H, Yonelinas AR, Ranganath C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:123–52.
- Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009a;63(4):533.
- Eippert F, Bingel U, Schoell E, Yacubian J, Büchel C. Blockade of Endogenous Opioid Neurotransmission Enhances Acquisition of Conditioned Fear in Humans. *J Neurosci*. 2008;28(21):5465–72.
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 2009b;326(5951):404.
- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008;59(2):195.
- Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(7):565–75.
- Finnerup NB, Pedersen LH, Terkelsen AJ, Johannesen IL, Jensen TS. Reaction to topical capsaicin in spinal cord injury patients with and without central pain. *Exp Neurol*. 2007;205(1):190–200.
- Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. Placebo and Nocebo Effects: A Complex Interplay Between Psychological Factors and Neurochemical Networks. *Am J Clin Hypn*. 2015;57(3):267–84.
- Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39(11):1071–5.

- de la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ, u. a. Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res.* 2002;136(2):359–63.
- de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson’s Disease. *Science.* 2001;293(5532):1164–6.
- Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res.* 2005;58(2):121–7.
- Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR. Dispositional Optimism Predicts Placebo Analgesia. *J Pain.* 2010;11(11):1165–71.
- Geha PY, Baliki MN, Chialvo DR, Harden RN, Paice JA, Apkarian AV. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain.* 2007;128(1–2):88–100.
- Gelfand DM, Gelfand S, Rardin MW. Some personality factors associated with placebo responsivity. *Psychol Rep.* 1965;17(2):555–62.
- Geuter S, Büchel C. Facilitation of Pain in the Human Spinal Cord by Nocebo Treatment. *J Neurosci.* 2013;33(34):13784–90.
- Geuter S, Eippert F, Hindi Attar C, Büchel C. Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *NeuroImage.* 2013;67:227–36.

- Giang DW, Goodman AD, Schiffer RB, Mattson DH, Petrie M, Cohen N, u. a. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(2):194–201.
- Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, u. a. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J*. 2002;16(14):1869–73.
- Gryll SL, Katahn M. Situational factors contributing to the placebo effect. *Psychopharmacology (Berl)*. 1978;57(3):253–61.
- Guo J-Y, Wang J-Y, Luo F. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2010;24(10):1561–7.
- Haanstra TM, Tilbury C, Kamper SJ, Tordoir RL, Vlieland TPMV, Nelissen RGHH, u. a. Can Optimism, Pessimism, Hope, Treatment Credibility and Treatment Expectancy Be Distinguished in Patients Undergoing Total Hip and Total Knee Arthroplasty? *PloS ONE*. 2015;10(7):e0133730.
- Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Zogas DC, Douaiher J, Jensen KB, u. a. Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE*. 23. Oktober 2012;7(10):e48135.
- Hare TA, O’Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A. Dissociating the Role of the Orbitofrontal Cortex and the Striatum in the Computation of Goal Values and Prediction Errors. *J Neurosci*. 2008;28(22):5623–30.
- Hashmi JA, Baria AT, Baliki MN, Huang L, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain*. 2012;153(12):2393–402.

- Hashmi JA, Kong J, Spaeth R, Khan S, Kaptchuk TJ, Gollub RL. Functional Network Architecture Predicts Psychologically Mediated Analgesia Related to Treatment in Chronic Knee Pain Patients. *J Neurosci*. 2014;34(11):3924–36.
- Herrnstein RJ. Placebo Effect in the Rat. *Science*. 1962;138(3541):677–8.
- van den Heuvel MP, Mandl RCW, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(10):3127–41.
- Horing B, Weimer K, Muth ER, Enck P. Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Psychol Clin Settings*. 2014;5:1079.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the Placebo Powerless? *N Engl J Med*. 2001;344(21):1594–602.
- Hull JG, Bond CF. Social and behavioral consequences of alcohol consumption and expectancy: A meta-analysis. *Psychol Bull*. 1986;99(3):347–60.
- Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X, Kirsch I, Ingvar M, Gollub RL, u. a. A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cereb Cortex*. 2014;bhu275.
- Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, u. a. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(39):15959–64.
- Jensen KB, Kirsch I, Odmalm S, Kaptchuk TJ, Ingvar M. Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(25):7863–7.

- Johansen JP, Hamanaka H, Monfils MH, Behnia R, Deisseroth K, Blair HT, u. a. Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(28):12692–7.
- Kaptchuk TJ. Intentional Ignorance: A History of Blind Assessment and Placebo Controls in Medicine. *Bull Hist Med*. 1998;72(3):389–433.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, u. a. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008a;336(7651):999–1003.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Deykin A, Wayne PM, Lasagna LC, Epstein IO, u. a. Do “placebo responders” exist? *Contemp Clin Trials*. 2008b;29(4):587–95.
- Kaptchuk TJ, Kerr CE, Zanger A. Placebo Controls, Exorcisms and the Devil. *Lancet*. 2009;374(9697):1234.
- Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, u. a. Patient and Practitioner Influences on the Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom Med*. September 2009;71(7):789.
- Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL. Isolating the Modulatory Effect of Expectation on Pain Transmission: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci*. 2006;26(16):4437–43.
- Kendall PC, J A, Auerbach SM, Hooke JF, Mikulka PJ. The State-Trait Anxiety Inventory: A systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol*. 1976;44(3):406–12.

- Kessner S, Forkmann K, Ritter C, Wiech K, Ploner M, Bingel U. The Effect of Treatment History on Therapeutic Outcome: Psychological and Neurobiological Underpinnings. *PloS ONE*. 2014;9(10):e109014.
- Kessner S, Spenger, C, Wrobel, N, Wiech, K, Bingel, U. Effect of oxytocin on placebo analgesia: A randomized study. *JAMA*. 2013a;310(16):1733–5.
- Kessner S, Wiech K, Forkmann K, Ploner M, Bingel U. The Effect of Treatment History on Therapeutic Outcome: An Experimental Approach. *JAMA Intern Med*. 2013b;173(15):1468.
- Kirsch I, Rosadino MJ. Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? An empirical test. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110(4):437–42.
- Kong J, Benedetti F. Placebo and Nocebo Effects: An Introduction to Psychological and Biological Mechanisms. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M, Herausgeber. *Placebo*. Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 3–15.
- Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, LaViolette P, Vangel M, u. a. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study on the Neural Mechanisms of Hyperalgesic Nocebo Effect. *J Neurosci*. 2008;28(49):13354–62.
- Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, u. a. Brain Activity Associated with Expectancy-Enhanced Placebo Analgesia as Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci*. 2006a;26(2):381–8.
- Kong J, Jensen K, Loiotile R, Cheetham A, Wey H-Y, Tan Y, u. a. Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain*. 2013a;154(3):459–67.

- Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M, Zyloney C, u. a. Expectancy and treatment interactions: A dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia. *NeuroImage*. 2009;45(3):940–9.
- Kong J, Kaptchuk T, Polich G, Kirsch I, Gollub R. Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses. *Rev Neurosci*. 2006b;18(3-4):173–90.
- Kong J, Spaeth R, Cook A, Kirsch I, Claggett B, Vangel M, u. a. Are All Placebo Effects Equal? Placebo Pills, Sham Acupuncture, Cue Conditioning and Their Association. *PLoS ONE*. 2013b;8(7):e67485.
- Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC. The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(36):12950–5.
- Kriegeskorte N, Mur M, Bandettini PA. Representational similarity analysis – connecting the branches of systems neuroscience. *Front Syst Neurosci*. 2008;2(2):4.
- Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. 2010;148(3):368–74.
- Krumova EK, Zeller M, Westermann A, Maier C. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A $\delta$  and C fibers. *Pain*. 2012;153(2):273–80.
- Levine JD, Gordon NC, Bornstein JC, Fields HL. Role of pain in placebo analgesia. *Proc Natl Acad Sci*. 1979;76(7):3528–31.
- Levine J, Gordon N, Fields H. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;312(8091):654–7.
- Liberman R. An experimental study of the placebo response under three different situations of pain. *J Psychiatr Res*. 1964;2(4):233–46.

- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001;412(6843):150–7.
- Lorenz J, Cross DJ, Minoshima S, Morrow TJ, Paulson PE, Casey KL. A Unique Representation of Heat Allodynia in the Human Brain. *Neuron*. 2002;35(2):383–93.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003;126(5):1079–91.
- Lu H-C, Hsieh J-C, Lu C-L, Niddam DM, Wu Y-T, Yeh T-C, u. a. Neuronal correlates in the modulation of placebo analgesia in experimentally-induced esophageal pain: A 3T-fMRI study. *Pain*. 2010;148(1):75–83.
- Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain*. 2010;151(3):816–24.
- Lyby PS, Forsberg JT, Asli O, Flaten MA. Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *Pain*. 2012;153(5):1114–21.
- Miller EK, Cohen JD. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24(1):167–202.
- Mitchell SH, Laurent CL, de Wit H. Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: subjective effects and self-administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;125(4):371–8.
- Moerman DE, Benoist J, Brody EB, Giovannini M, Gracia MF, Hall ET, u. a. Anthropology of Symbolic Healing [and Comments and Reply]. *Curr Anthropol*. 1979;20(1):59–80.
- Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response. *Ann Intern Med*. 2002;136(6):471–6.

- Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*. 1997;72(1–2):107–13.
- Morton DL, Brown CA, Watson A, El-Dereby W, Jones AKP. Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. *Neuropsychologia*. 2010;48(7):1958–64.
- Morton DL, El-Dereby W, Jones AKP. Placebo Analgesia: Cognition or Perception. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M, Herausgeber. *Placebo*. Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 71–80.
- Morton DL, Watson A, El-Dereby W, Jones AKP. Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain*. 2009;146(1–2):194–8.
- Moseley JB, O’Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, u. a. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2002;347(2):81–8.
- Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(5):242–9.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9868–72.
- Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1095–102.
- O’Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. *Pharmacol Rev*. 2012;64(4):939–71.
- Pacheco-López G, Riether C, Doenlen R, Engler H, Niemi M-B, Engler A, u. a. Calcineurin inhibition in splenocytes induced by pavlovian conditioning. *FASEB J*. 2009;23(4):1161–7.
- De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*. 2002;96(3):393–402.

- Pavlov IP. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Oxford, England: Oxford Univ. Press; 1927.
- Pecina M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta J-K. Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(4):957–65.
- Peciña M, Martínez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. FAAH selectively influences placebo effects. *Mol Psychiatry*. 2014;19(3):385–91.
- Petrides M. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. In: Schneider WX, Owen AM, Duncan J, Herausgeber. *Exec Control Front Lobe Curr Issues*. Springer Berlin Heidelberg; 2000. S. 44–54.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and Opioid Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science*. 2002;295(5560):1737–40.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2000;30(5):263–88.
- Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, u. a. Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network. *J Neurosci*. 2001;21(24):9896–903.
- Ploner M, Bingel U, Wiech K. Towards a taxonomy of pain modulations. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(4):180–2.
- Pollo A, Benedetti F. The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance. *Prog Brain Res*. 2009;175:283.

- Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. *Pain*. 2003;102(1–2):125–33.
- Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science*. 2000;288(5472):1769–72.
- Price DD, Craggs J, Nicholas Verne G, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*. 2007;127(1–2):63–72.
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59(1):565–90.
- Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999;83(2):147–56.
- Rodriguez-Raecke R, Doganci B, Breimhorst M, Stankewitz A, Büchel C, Birklein F, u. a. Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation. *J Neurosci*. 2010;30(34):11363–8.
- Rohsenow DJ, Marlatt GA. The balanced placebo design: Methodological considerations. *Addict Behav*. 1981;6(2):107–22.
- Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci*. 2011;32(5):773–85.
- Ross S, Krugman AD, Lyerly SB, Clyde DJ. Drugs and placebos: A model design. *Psychol Rep*. 1962;10(2):383–92.

- Roy M, Shohamy D, Wager TD. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(3):147–56.
- Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, u. a. Expectation of Pain Enhances Responses to Nonpainful Somatosensory Stimulation in the Anterior Cingulate Cortex and Parietal Operculum/Posterior Insula: an Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci.* 2000;20(19):7438–45.
- Schafer SM, Colloca L, Wager TD. Conditioned Placebo Analgesia Persists When Subjects Know They Are Receiving a Placebo. *J Pain.* 2015;16(5):412–20.
- Schmid J, Theysohn N, Gaß F, Benson S, Gramsch C, Forsting M, u. a. Neural mechanisms mediating positive and negative treatment expectations in visceral pain: A functional magnetic resonance imaging study on placebo and nocebo effects in healthy volunteers. *Pain.* 2013;154(11):2372–80.
- Schoell ED, Bingel U, Eippert F, Yacubian J, Christiansen K, Andresen H, u. a. The Effect of Opioid Receptor Blockade on the Neural Processing of Thermal Stimuli. *PLoS ONE.* 2010;5(8):e12344.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science.* 14. 1997;275(5306):1593–9.
- Schweinhardt P, Glynn C, Brooks J, McQuay H, Jack T, Chessell I, u. a. An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *NeuroImage.* 2006;32(1):256–65.
- Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, Duncan GH, Bushnell MC. The Anatomy of the Mesolimbic Reward System: A Link between Personality and the Placebo Analgesic Response. *J Neurosci.* 2009;29(15):4882–7.

- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Individual Differences in Reward Responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects. *Neuron*. 2007;55(2):325–36.
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):220–31.
- Shehzad Z, Kelly AMC, Reiss PT, Gee DG, Gotimer K, Uddin LQ, u. a. The Resting Brain: Unconstrained yet Reliable. *Cereb Cortex*. 2009;19(10):2209–29.
- Shenker NG, Haigh RC, Mapp PI, Harris N, Blake DR. Contralateral hyperalgesia and allodynia following intradermal capsaicin injection in man. *Rheumatology*. 2008;47(9):1417–21.
- Shenoy R, Roberts, Papadaki, McRobbie, Timmers, Meert T, u. a. Functional MRI brain imaging studies using the Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) in a human volunteer topical capsaicin pain model. *J Pain Res*. 2011;365.
- Stein N, Sprenger C, Scholz J, Wiech K, Bingel U. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*. 2012;153(11):2210–7.
- Stewart-Williams S, Podd J. The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychol Bull*. 2004;130(2):324–40.
- Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF; The Multidimensional Mood State Questionnaire, MDMQ). Handanweisung Göttingen Hogrefe. 1997;

- Taylor SF, Martis B, Fitzgerald KD, Welsh RC, Abelson JL, Liberzon I, et al. Medial Frontal Cortex Activity and Loss-Related Responses to Errors. *J Neurosci*. 2006;26(15):4063–70.
- Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J Clin Res Ed*. 1987;294(6581):1200–2.
- Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med*. 2010;16(11):1277–83.
- Uhlenhuth DEH, Rickels K, Fisher S, Park LC, Lipman RS, Mock J. Drug, doctor's verbal attitude and clinic setting in the symptomatic response to pharmacotherapy. *Psychopharmacologia*. 1966;9(5):392–418.
- Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: An empirical investigation. *Pain*. 2003;105(1–2):17–25.
- Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*. 2005;115(3):338–47.
- Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry*. 2013;1(1):9.
- Volkow ND, Wang G-J, Ma Y, Fowler JS, Wong C, Jayne M, et al. Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *NeuroImage*. 2006;32(4):1782–92.

- Volkow ND, Wang G-J, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*. 2003;23(36):11461–8.
- Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*. 1990;43(1):121–8.
- Vriens J, Appendino G, Nilius B. Pharmacology of Vanilloid Transient Receptor Potential Cation Channels. *Mol Pharmacol*. 2009;75(6):1262–79.
- Waber R, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299(9):1016–7.
- Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(7):403–18.
- Wager TD, Fields HL. Placebo Analgesia. In: McMahon S, Klotzenburg M, Tracey I, Turk DC, Herausgeber. *Wall Melzacks Textb Pain*. Philadelphia: Elsevier; 2013. S. 362–274.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science*. 2004;303(5661):1162–7.
- Wager TD, Scott DJ, Zubieta J-K. Placebo effects on human  $\mu$ -opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(26):11056–61.
- Watkins LR, Mayer DJ. Involvement of spinal opioid systems in footshock-induced analgesia: antagonism by naloxone is possible only before induction of analgesia. *Brain Res*. 1982a;242(2):309–26.
- Watkins LR, Mayer DJ. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science*. 1982b;216(4551):1185–92.

- Watson A, El-Deredy W, Iannetti GD, Lloyd D, Tracey I, Vogt BA, u. a. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*. 2009;145(1–2):24–30.
- Whalley B, Hyland ME, Kirsch I. Consistency of the placebo effect. *J Psychosom Res*. 2008;64(5):537–41.
- Yu R, Gollub RL, Vangel M, Kaptchuk T, Smoller JW, Kong J. Placebo analgesia and reward processing: Integrating genetics, personality, and intrinsic brain activity. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(9):4583–93.
- Zimmermann-Viehoff F, Meissner K, Koch J, Weber CS, Richter S, Deter H-C. Autonomic effects of suggestive placebo interventions to increase or decrease blood pressure: A randomized controlled trial in healthy subjects. *J Psychosom Res*. 2013;75(1):32–5.
- Zubieta J-K, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, u. a. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on  $\mu$ -opioid receptors. *J Neurosci*. 2005;25(34):7754–62.

## 10 Publikation

Die Ergebnisse der ersten Studie sind in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Schenk LA, Sprenger C, Geuter S, Büchel C. Expectation requires treatment to boost pain relief: an fMRI study. *Pain*. 2014;155(1):150–7.

## 11 Danksagung

Viele Personen waren mir eine große Hilfe während der Zeit meiner Doktorarbeit. Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater bedanken. Ich danke Christian Büchel für die Möglichkeit, hier am Institut für Systemische Neurowissenschaften meine Doktorarbeit schreiben zu können, für die Betreuung während den letzten vier Jahren und für die Möglichkeit, hier wissenschaftliches Arbeiten mit fMRT zu lernen. Ich möchte mich auch bei Jürgen Lorenz bedanken für die Teilnahme an meinem Thesis-Komitee, für die hilfreichen Kommentare zu meinen Studien und für das Einverständnis, an meiner Prüfungskommission teilzunehmen. Ich bedanke mich auch bei Arne May für die Teilnahme am Thesis-Komitee und für die hilfreichen Kommentare. Außerdem möchte ich mich bei Simone Kühn für das Einverständnis, Teil meiner Prüfungskommission zu sein, bedanken.

Ich danke außerdem meinen Kollegen am Institut für Systemische Neurowissenschaften, die sowohl bei der Arbeit als auch in der Freizeit eine Bereicherung waren. Ich möchte mich bei Christian Sprenger bedanken. Sowohl bei der Planung, Auswertung als auch beim Schreiben der Manuskripte für die Studien konnte ich wenn nötig immer mit seiner Hilfe rechnen. Ich danke Selim Onat für die Hilfe bei der RSA Analyse. Außerdem danke ich Katharina Schwarz, Missanga van de Sand, Stephan Geuter, Heidrun Schulz, Georgiana Juravle, Elliott Wimmer, Alexandra Tinnermann und Arvina Grahl.

Am Ende möchte ich mich noch für die Unterstützung im persönlichen Umfeld bedanken, insbesondere bei Elisa Nevermann und meiner Familie Liliane, Peter, Anja und Maarten Schenk.

Vielen Dank für eure Hilfe!

## **12 Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....