

R. Likar, G. Bernatzky: "Wirkung ohne Wirkstoff - der Placebo/Noceboeffekt",

erschienen in Buch: "Schmerztherapie in der Pflege. Schulmedizinische und Komplementäre Methoden", S 47-55

Springer-Verlag WienNewYork, ISBN: 978-3-211-72086-8; 2009 (517 Seiten)

Herausgeber: R. Likar, G. Bernatzky, D. Märkert, W. Ilias.

Wirkung ohne Wirkstoff – der Placebo/Noceboeffekt

R. LIKAR und G. BERNATZKY

Das Wort „Placebo“ wurde zum ersten Mal 1340 von Geoffrey Chaucer in Anspielung auf den Psalm 116,9 spöttisch benutzt, dessen erste Zeile „*Placebo Domino in regione vivorum*“ („Ich werde dem Herrn gefallen im Lande der Lebenden“) lautet und der von Priestern und Mönchen mit Eifer und gegen Entgelt für den Toten gesungen wurde (Moore et al. 2003). Zunächst wurde der Begriff als in „das Placebo singen“ benutzt, um auszudrücken, dass jemandem nach dem Mund geredet wird. Das lateinische Wort „placebo“ bedeutet „ich werde gefallen“. Bereits im 17. Jahrhundert hatten Mediziner in England „inaktive“ Medikamente als Placebo bezeichnet. Als Medikament ohne Wirkstoff, aber mit großer Wirkung machte das Placebo in den letzten Jahrzehnten eine besondere Karriere. In der modernen Medizin werden Placebos unter anderem erfolgreich bei der klinischen Prüfung von Medikamenten eingesetzt. Dabei wird ein bestimmtes Arzneimittel und ein ihm nachgebildetes Scheinmedikament ohne dessen entscheidende Wirkstoffe in ihrer Wirkungsweise verglichen. Auf diese Weise sollen die pharmakodynamischen Effekte des „echten“ Arzneimittels von seinen immer auch vorhandenen unspezifisch-therapiefördernden Wirkungen getrennt werden. Das Konzept über das Placebo hat sich in den letzten zehn Jahren deutlich geändert: Die Wirksamkeit der Placebos konnte in vielen Studien und in einer Vielzahl von Metaanalysen mit hohen Effektstärken belegt werden. Die Wissenschaftler versuchten verstärkt, die Wirkungen der Psyche auf den Körper zu erkunden. Nach neuen Erkenntnissen beruhen die nachgewiesenen Heilwirkungen von Placebos auf den **Erwartungen** und **Wünschen**, der **Konditionierung** und dem **Glauben** der PatientInnen. „The placebo response is the fulfillment of an expectation.“ („Der Placeboeffekt ist die Erfüllung der Erwartung.“), sagte schon der große Schmerzforscher Wall im Jahre 1999.

Placebos haben heute eine Bedeutung in vielen Bereichen: Sie beeinflussen das Gehirn in verschiedenen pathologischen Zuständen wie Schmerz, Parkinson

und Depression. Sie haben aber auch Wirkungen auf verschiedene andere Systeme wie das Immun- bzw. das endokrine System.

Gleichzeitig haben die neuen Untersuchungen zahlreiche Fehlmeinungen zum Placeboeffekt aufgedeckt:

Die häufigsten Irrtümer oder Missinterpretationen sind

- Man war bisher der Meinung, nur eine bestimmte Prozentanzahl (ca. ein Drittel) von PatientInnen würde bei gewissen Interventionen auf Placebo reagieren. Nun zeigten verschiedene Studien, dass der Anteil von Placeboreaktionen stark differiert (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Responserate mit Placebo unter verschiedenen klinischen Bedingungen bei akuten und chronischen Schmerzen (Moore et al. 2003)

Schmerzart	Behandlung	Besserung	Dauer	Anzahl der Patienten mit Placebo	% Schmerzlinderung mit Placebo
Akuter postoperativer Schmerz	Orale Analgetika	zumind. 50 %	4–6 Std.	12000	18
Verstauchung, Zerrung	Topische NSAIDS	zumind. 50 %	7 Tage	3239	39
Migräne	Orales Triptan	kein bis leichter Schmerz	2 Std.	3148	28
Migräne	Orales Triptan	Schmerzfrei	2 Std.	2661	7
Menstruationsbeschwerden	Orale Analgetika	zumind. 50 %	Ca. 1 Tag	1607	22
Trigeminusneuralgie	Antiepileptika	zumind. 50 %	3–7 Monate	224	18
Diabetische Neuropathie	Trizyklische Antidepressiva	zumind. 50 %	3–7 Monate	200	36
Diabetische Neuropathie	Topisches Kapsaizin	zumind. viel besser	4–8 Wochen	165	49
Atypischer Gesichtsschmerz	Trizyklische Antidepressiva	zumind. 50 %	3–7 Monate	85	35
Postherpetische Neuralgie	Trizyklische Antidepressiva	zumind. 50 %	3–7 Monate	68	12

- Falsifiziert werden konnte die Meinung, dass der Placeboeffekt desto größer ist, je größer der Effekt der Behandlung ist. In verschiedenen Studien wurde vielmehr bewiesen, dass es keinen fixen Anteil von Placeboresponse gibt.

- Es stimmt nicht, dass der Anteil von Placeboantworten umso höher ist, je invasiver die Methode der Behandlung ist. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass die Placebowirkung von Medikamenten keineswegs höher ist, wenn sie intramuskulär gespritzt werden, als wenn sie als Tabletten oder in Form von Nasenspray verabreicht werden (s. Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2. Responserate von Placebos bei akutem postoperativem Schmerz bei oraler und intramuskulärer Verabreichung der Placebos

Aktive Intervention	Route	Zahl der Placebo	%-Anzahl mit mindestens 50% Schmerzlinderung
Alle Placebos	Oral und IM	> 12,000	18
Aspirin 600/650 mg	Oral	2562	16
Ibuprofen 400 mg	Oral	2183	14
Paracetamol 600/650 mg	Oral	613	22
Paracetamol 600/650 mg plus Codein 60 mg	Oral	432	20
Tramadol 100 mg	Oral	414	8
Morphin 10 mg	IM	460	16
Ketorolac 30 mg	IM	183	23

Tabelle 3. Responserate von Placebo bei akuter Migräne bei oraler Verabreichung und solcher mittels Injektion der Placebos

Verabreichungsart	Anzahl Versuche	2-h-Kopfschmerz Response mit Placebo (Anzahl/gesamt)	%-Anzahl der Responder (95% CI)
Oral	30	875/3148	28 (26 von 29)
Subkutan	14	382/1257	30 (28 von 33)
Intranasal	6	205/650	32 (28 von 35)

- Ebenso konnte gezeigt werden, dass Placebos im Gegensatz zu früheren Annahmen nicht nur bei psychischen Erkrankungen wirken. Man war früher der Meinung, Placebos wären zur Differenzierung zwischen somatischen und psychischen Erkrankungen geeignet. Vielmehr ist nun gut belegt, dass Placebos auch bei Operationen bzw. bei vielen Beschwerden organischer Genese, z. B. Karzinomschmerzen oder Parkinsonsymptomen wirksam sind.
- Schließlich wurde auch die Annahme widerlegt, dass PatientInnen, welche auf Placebos reagieren, besondere psychische Merkmale haben. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Empfänglichkeit für Placebowirkungen mit einer bestimmten psychischen Eigenschaft oder psychiatrischen Erkrankung in Zusammenhang steht.

Wie Placebos wirken

Neue Untersuchungen zum Placeboeffekt erbrachten unter anderem folgende Ergebnisse:

- Unterschiedliche Medikamente, diverse medizinische Behandlungen, wie Operationen, Biofeedback, transkutane Nervenstimulation (TENS), Akupunktur, Psychotherapie und diagnostische Eingriffe können eine Placeboantwort auslösen.
- Die Häufigkeit der Placeboreaktionen ist verschieden: Bei klinischen Schmerzen kommen sie häufiger vor als bei experimentell ausgelösten Schmerzen. Generell wird von einer Placeboanalgesie gesprochen, wenn durch das Scheinmedikament die Schmerzintensität um mehr als die Hälfte des Ausgangswertes reduziert wird. Wichtig sind die Erwartungen, die in ein Placebo gesetzt werden. Wird einem Placebomedikament eine hohe schmerzlindernde Wirkung zugesprochen, so ist auch die Placeboreaktion stärker. Dies konnte besonders beim Einsatz von Placebos zur Behandlung von Karzinomschmerzen beobachtet werden.
- Die Wirkdauer von Placeboreaktionen ist sehr unterschiedlich. Sie kann von einer Stunde bis Tage und Monate anhalten.
- Ein Placebo kann auch negative Wirkungen haben. In diesem Fall spricht man von einem Nocebo. So können spezifische unerwünschte, aber als „normal“ erwartete Nebenwirkungen einer Therapie auch durch eine Placebomedikation hervorgerufen werden (Barsky et al. 2002).

Neue Forschungen

Die internationale Forschungsgemeinde ist den Geheimnissen der Placebowirkung gerade in den letzten Jahren ein gutes Stück näher gekommen: Der Placeboeffekt kann nur unter Laborbedingungen in experimentellen Studien untersucht werden. Bei klinischen Untersuchungen ist es kaum möglich, alle dafür ausschlaggebenden Faktoren adäquat zu kontrollieren, da man ja auch den natürlichen Verlauf einer Krankheit bei der Beurteilung eines Placeboeffektes ins Kalkül ziehen muss (Price 2001). Die mittlere Größe des placeboanalgetischen Effektes kann man nur bei einer Gruppe von Patienten messen, wenn man eine Gruppe ohne Behandlung, eine andere Gruppe mit Placebo behandelt und die Ergebnisse vergleicht. Das bedeutet, wenn man nur eine Placebogruppe allein hat, heißt es nicht, dass man hier den wirklichen Placeboeffekt misst.

Viele Studien haben den Placeboeffekt untersucht und die verbale Suggestion zur Analgesie benutzt. Weiters gibt es Untersuchungen, bei denen verbale Erwartungen von Schmerzreaktionen indiziert wurden. Die Assoziation zwischen dem Kontext, bei welchem der Patient behandelt wird (konditionierter Stimulus) und dem Painkiller (unkonditionierter Stimulus) kann gelernt werden durch die Erwartungshaltung. Es gibt eine Evidenz, dass die Verabreichung von Placebo

kombiniert mit der Vermutung, dass es ein Schmerzkiller ist (verbaler Kontext) den Schmerz durch einen Opioid- und Nicht-Opioidmechanismus reduziert. Der Opioidmechanismus (endogene Endorphinfreisetzung) kann durch Naloxon blockiert werden, der Nicht-Opioidmechanismus (Erwartungshaltung) kann nicht durch Naloxon blockiert werden (Colloca und Benedetti 2005).

Placebo und Schmerz

Der Placeboeffekt bei Schmerzen wird also bestimmt von Faktoren wie der klassischen *Konditionierung*, dem **Wunsch** der PatientInnen nach Schmerzlinderung und ihrer *Erwartungshaltung*. So kann die wiederholte Gabe von effektiven Analgetika den Placeboeffekt erhöhen, da damit die Erwartungshaltung steigt. Der Grad der Erwartung bei den PatientInnen bestimmt also die Größe des Placeboeffektes wesentlich mit. So ist auch zu erklären, warum ein Placebo effektiver ist, wenn man es nach einer Behandlung mit wirksamen Analgetika verabreicht, als wenn nach einer ersten Placebobehandlung eine weitere durchgeführt wird. Wesentlich für die Placebowirkung ist auch das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird. Besonders wichtig sind die Worte, die der Arzt benützt. Die Überzeugungskraft und der Charme des Arztes sowie die Umgebung dürften ebenso wichtig sein, wie etwa die Farbe der Tablette! Das durch Placebo aktivierte endogene Opioidsystem hat eine präzise somatotopische Organisation. Eine hohe spezifische Placeboantwort kann in spezifischen Teilen des Körpers hervorgerufen werden. Diese lokale Placeboantwort kann durch Naloxon blockiert werden. Das Nicht-Opioidsystem kommt hingegen in Gang, wenn es gelingt, im Patienten die Erwartung zu wecken, dass seine Schmerzen gestillt werden. In einer Studie, in der Patienten mit chronischen Schmerzen mit Placebos behandelt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass bei jenen Personen, bei denen es zu einer Placeboantwort kommt, eine höhere Konzentration von Endorphinen im zerebralen Liquor nachweisbar ist (s. Abb. 1). Es konnte auch gezeigt werden, dass ein Placebo die nozizeptive Transmission, das heißt die Weiterleitung der Schmerzreize entlang der Schmerzbahnen im Rückenmark reduziert. Diese Placeboantwort, verursacht durch die starke Erwartungshaltung, ist unempfindlich gegenüber Naloxon.

Placeboverabreichung kombiniert mit verbaler Beeinflussung der Analgesie beruht also auf Opioid- oder Nicht-Opioidmechanismen durch **Erwartung** und/oder **Konditionierungssysteme**. Bei einer Erwartung werden endogene Opiate im Opioidsystem stimuliert. Erwartungshaltung eines besseren therapeutischen Effektes scheint eine Rolle bei Schmerz, bei Parkinson und bei Depression zu spielen. Das Beta-adrenergische sympathetische System des Herzens ist während der Placeboanalgesie gehemmt. Obwohl der vorliegende Mechanismus nicht bekannt ist, könnte die Reduktion von Schmerz selbst oder die direkte Wirkung durch endogene Opioide hervorgerufen werden.

Die Konditionierung hingegen wirkt über ein Nicht-Opioidsystem. Hierbei hat die Konditionierung auf das Immun- und Hormonsystem einen Einfluss. Dabei sind frühere Erfahrungen von Bedeutung.

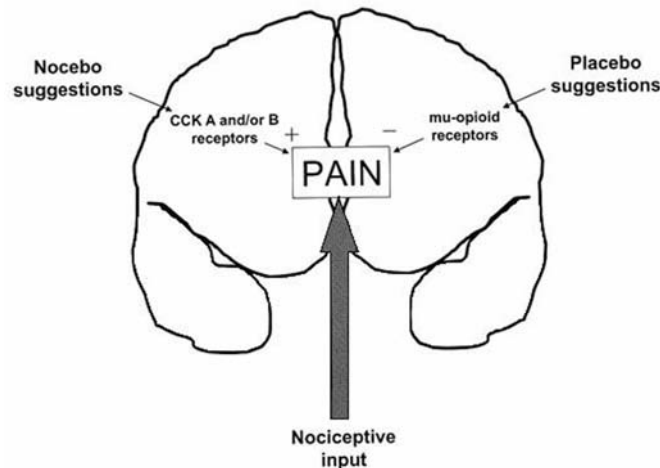


Abb. 1. Übersicht der Wirkung von Placebo und Nocebo auf das Schmerzsystem. Ersichtlich sind die jeweiligen Wege, in denen es zu biochemischen Reaktionen kommt. (Entnommen aus: IASP Pain Clinical Updates 2007)

Der Noceboeffekt

Der Noceboeffekt ist die Umkehr des Placeboeffekts, wobei die Erwartung eines negativen Ereignisses zu einer Verschlechterung eines Symptoms führen kann (s. Abb. 1). Dabei können allein schon negative begriffliche Vorstellungen (Wörter) Angst über die Zunahme von Schmerzen auslösen (Benedetti et al. 2004; 2007). Das beeinflusst wiederum die Aktivierung von Cholezystokinin (CCK), die erneut die Schmerzübertragung verstärkt. CCK-Antagonisten (z.B. Proglumid) hingegen blockieren diese durch Angst ausgelöste Hyperalgesie. Damit hebt CCK die Wirkung der endogenen Opioide auf und antagonisiert die Placeboanalgesie. Dieser Botenstoff wird bei Angst in der Darmschleimhaut gebildet und löst im Gehirn eine Schmerzreaktion aus. CCK kann auch – falls Patienten zu große Ängste bzw. Erwartungshaltungen haben – für die gehäuften Nebenwirkungen bei der Einnahme von Medikamenten verantwortlich sein. Wird z.B. bei Patienten, die nach einer Operation anfälliger für Angst sind, der Wirkstoff Proglumid verabreicht, so ist Angst und Panikreaktion deutlich reduziert. Proglumid blockiert die Wirkung von CCK, ist aber gleichzeitig kein Schmerzkiller. CCK hat nicht nur auf die Bewegungen des Darms eine Bedeutung, sondern steuert auch Angst und Panikreaktionen, was letztlich eine Schmerzreaktion zur Folge hat. Während die Hyperalgesie ausgelöst wird, kommt es zu einer Steigerung der Stresshormone ACTH und Kortisol. Der Noceboeffekt kann in der Praxis beobachtet werden, wenn negative Diagnosen gestellt werden: Hier kann es dazu führen, dass auf Grund der negativen Erwartungshaltung die vermuteten Symptome noch mehr verstärkt werden. Damit ist die Behandlung beeinträchtigt. Negative Gesundheitswarnungen von Massenmedien im Westen bzw.

„Black magic“ wie „Voodoo magic“ in anderen Gesellschaften haben in der Wirkung von verschiedenen Therapien eine entscheidende große Rolle und können zur Verschlechterung des Zustandes führen!

Den Placeboeffekt für die Praxis nützen

In der Praxis kann sowohl der Placeboeffekt als auch der Noceboeffekt regelmäßig beobachtet werden: Auch wenn viele Details zum Placeboeffekt immer noch im Dunkeln liegen, sollten einige Erkenntnisse dazu bereits jetzt Eingang in die Praxis finden. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass mit Hilfe der Placeboanalgesie in bestimmten Fällen die Gabe von Schmerzmitteln deutlich reduziert werden könnte. Damit ist es auch möglich, die negativen Nebenwirkungen dieser Medikamente zu verringern.

Manche neuen Erkenntnisse zum Placeboeffekt lassen sich aber jetzt schon nützen. Die Wirksamkeit von „echten“ Schmerzmitteln kann nämlich durch bewusstes Hervorrufen des Placeboeffektes noch gesteigert werden. Der auf diese Weise optimierte Therapieeffekt beinhaltet den „Nettoeffekt“ des Medikaments plus der Placeboantwort. Wie bereits festgestellt, spielt – nicht nur – für die Placebowirkung die durch den Arzt beim Patienten geweckte positive Erwartungshaltung eine große Rolle. Voraussetzung einer jeden guten Therapie ist demnach, dass der Arzt mit den PatientInnen ein Vertrauensverhältnis aufbaut und über reelle Heilungschancen spricht. Die hohe Bedeutung der Zuwendung durch die Pflegepersonen sei in diesem Zusammenhang erwähnt! Zuwendung kann Stressreaktionen des Körpers senken. Auch dadurch werden die Selbstheilungskräfte des Körpers angeregt. Die nachfolgenden Therapiemaßnahmen wirken besser.

Die Placeboantwort ist nicht limitiert auf das Gebiet der Schmerzlinderung. Sie ist ebenso unter anderen Bedingungen anwesend. Placeboinduzierte Erwartungen zur Verbesserung der Motorik bei Patienten mit Parkinson haben gezeigt, dass sie das endogene Dopaminsystem im Striatum aktivieren und Übungsmuster der Neurone im subthalamischen Kern verändern. Es wurde angenommen, dass placeboinduziertes Freisetzen von Dopaminen den Belohnungseffekt verstärkt (Colloca et al. 2005). Es ist wichtig, die Interaktion zwischen dopaminergen und Opioidsystemen zu erkennen. Endogene Opioidpeptide sind auch in den Belohnungsmechanismus involviert. Der reduzierende Placeboeffekt durch versteckte Behandlungen (der Patient sieht nicht, welches Medikament verabreicht wird) scheint nicht nur die Schmerzlinderung zu reduzieren, sondern auch den Erfolg bei anderen Behandlungsmethoden, wie z. B. bei der oben erwähnten Parkinsonerkrankung, zu reduzieren (Benedetti et al. 2004). Um im klinischen Alltag den Placeboeffekt besser zu verstehen, müssen wir eine neue klinische Suche entwickeln, neue therapeutische Protokolle erstellen, um die Verbindung Medikamente – Placebos zu erforschen mit dem Ziel, dass damit die Einnahme von toxischen Medikamenten und damit auch die Nebenwirkungen reduziert werden (Gracely et al. 1985).

Gleichzeitig ist es notwendig, den Impact der Placeboforschung auf die Gesellschaft auszuweiten und die positiven und negativen Aspekte zu erforschen (Davis 2002). Wir können und müssen die neuen Erkenntnisse des Placeboeffektes, welcher durch **die Erwartung, die Konditionierung, die Wünsche und den Glauben** des Patienten bestimmt ist, für die Therapie nutzen. Der optimierte Therapieeffekt ist der Nettoeffekt des Medikaments plus dem Placeboeffekt (Fields und Price 1997). Für den Placeboeffekt spielt neben dem endogenen Opioidsystem auch die Erwartungshaltung eine große Rolle. Aus diesem Grund ist Voraussetzung einer guten Therapie, dass zwischen Patient und Arzt die Erwartungshaltung (reelle Therapieziele) offen dargelegt werden (Price 2005). Dabei können auf jeden Fall die Pflegepersonen unterstützend eingreifen. Nicht nur Medikamente und Behandlungen spielen eine Rolle, sondern auch das gesprochene Wort. Benedetti konnte z.B. zeigen, wie eine neutrale Substanz nur durch verbale Informationen entweder einen Placebo- oder einen Noceboeffekt erzeugen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bedeutung des Wissens um Placebos und Nocebos inzwischen derart groß ist, dass deren Wirksamkeit in die neue AWMF-Leitlinie „Perioperative und posttraumatische Schmerztherapie“ aufgenommen wurde. Weitere Untersuchungen zur Placebowirkung sind bis heute ein für die medizinische Praxis wichtiges Anliegen. Die Notwendigkeit der gezielten Information zwischen dem Erlangen eines additiven Effektes der rein pharmakologischen Wirkungen und den psychologischen Wirkungen (**Placeboeffekt**) sowie der Trennung von der Gefahr, durch negative Einflüsse einen **Noceboeffekt** zu erreichen, liegt vor! Angesichts der Zunahme älterer Menschen und damit auch der Zahl von SchmerzpatientInnen nicht nur in den westlichen Industrieländern sind wir mit ständig steigenden Gesundheitskosten konfrontiert. Es wäre deshalb sowohl im Hinblick auf den Einzelnen wie auch auf die Gesamtgesellschaft sinnvoll, die positiven Placeboeffekte in der Schmerzbehandlung und darüber hinaus besser zu nützen. Menschen mit hoher Erwartungshaltung über die schmerzhemmende Wirkung benötigen weniger Medikamente als Menschen mit einer geringeren Erwartungshaltung. So zeigte sich auch, dass Menschen, die vor einer Operation besonders gut über die kommende Operation informiert wurden, weniger Schmerzen und weniger Medikamente nach der Operation benötigten.

Dieser Beitrag versteht sich somit auch als Anregung, die schmerzlindernden und gesundheitsfördernden Eigenschaften von Placebos – als solche können nicht nur Medikamente sondern z.B. auch Akupunkturbehandlungen eingesetzt werden – sowohl in Forschung wie Praxis stärker zu beachten. Zumal durch Nutzung der Placebowirkung ein weiteres wichtiges Ziel erreicht werden kann, nämlich die stärkere Einbeziehung der PatientInnen in den Behandlungsprozess. Wie man heute weiß, hängt nämlich die schmerzlindernde oder sonstige positive Wirkung eines Placebos wesentlich von den Erwartungen der Kranken ab bzw. davon, ob ein Vertrauensverhältnis zwischen Behandler und Behandeltem aufgebaut werden kann. Positive Erwartungshaltung und Selbstwirksamkeitsüberzeugung des Patienten sind also wichtige Helfer des Arztes bei der Behandlung von

Schmerzen. Andererseits ist durch Studien belegt, dass bei „versteckter“ Verabreichung eines Placebos (der Patient sieht nicht, welches Medikament er erhält) auch die schmerzlindernde Wirkung oder auch der Erfolg einer Behandlung mit Placebo bei Parkinsonerkrankung zumindest reduziert erscheint, wenn nicht ganz wegfällt. Beide Ergebnisse verweisen auf jene Möglichkeiten, die „richtig“ eingesetzte Placebos in der Praxis eröffnen.

Literatur

- Kiss (2000) Placebo. *Schmerz* 14: 252–256
- Moore A, Edwards J, Barden J, MacQuay H (2003) *Bandolier's little book of pain*. Oxford University Press, Oxford, pp 968–973
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF (2002) Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 287: 622–627
- Price DD (2001) Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility? *Pain* 90: 201–203
- Colloca L, Benedetti F (2005) Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Perspectives. Nature Rev* 6: 545–552
- Benedetti F et al (2004) Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull* 63: 203–211
- Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L (2007) When words are painful. *Neuroscience* 147: 260–271
- Colloca L, Lopiano L, Benedetti F, Lanotte M (2005) The placebo response in conditions other than pain. *Sem Pain Med* 3: 43–47
- Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ (1985) Clinician's expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1: 43
- Davis CE (2002) In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW (eds) *The science of the placebo: toward an interdisciplinary research agenda*. BMJ Books, London, pp 158–166
- Fields HL, Price DD (1997) In: Harrington A (ed) *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Price DD (2005) New facts and improved ethical guidelines for placebo analgesia. *J Pain* 6: 213–214
- IASP Pain Clinical Updates (2007) *Placebo Analgesia, Nocebo Hyperalgesia*, Vol. XV, Issue 1, 1–4, p. 2