

Zusammenfassung

Ein Placebo ist eine nach heutigem Stand der Wissenschaft pharmakologisch inerte Substanz, aber auch eine Scheinoperation oder eine andere therapeutische Intervention ohne bekannte Wirkung auf den Stoffwechsel. Einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung von Placebo hat die mentale Verfassung des Patienten (der Set) zusammen mit der Beziehung zum Therapeuten und anderen Situationsfaktoren (das Setting). Als Mechanismen werden hauptsächlich assoziative (Konditionierung) und mentalistische Erklärungsansätze (Erwartung und Bedeutung) diskutiert. Ein Placebo kann aber auch negative Folgen haben; dies wird Nocebo genannt. Für die schmerzlindernde Wirkung sind die Endorphine verantwortlich. Bildgebende Verfahren konnten zeigen, dass Placebos die neuronale Aktivität im Gehirn modifizieren, sei es bei Schmerz, Parkinson oder Depression. Eine wichtige praxisrelevante Frage ist, wie eine therapeutische Situation gestaltet werden soll, um diese Selbstheilungstendenz des Körpers optimal auszunützen.

Epileptologie 2017; 34: 69 – 76

Schlüsselwörter: Placebo, Nocebo, Endorphine, therapeutisches Setting

Placebo – The Drug Store in Your Head

A placebo is a – by the current state of scientific knowledge – pharmacologically inert substance, a sham operation or other therapeutic act without an established effect on the metabolism. The mental state of the patient (set) together with the relationship with the therapist and other aspects (setting) are crucial for the placebo effect. But a placebo can also lead to negative reactions: this is called nocebo. Many studies have shown that endorphins are responsible for the analgesic effect of placebos. Evidence from PET and fMRI studies suggests that placebo modifies neural activity in the brain, be it against pain, Parkinson's disease or depression. A relevant question for clinical practice is how to

Georg Schönbacher
Zürich

manage the therapeutic setting in such a way as to optimize the patient's self-healing tendency.

Key words: Placebo, nocebo, endorphins, therapeutic setting

Placebo – la pharmacie mentale

Un placebo est une substance inerte sur le plan pharmacologique en l'état actuel des connaissances scientifiques, mais aussi une opération fictive ou une autre intervention sans effet connu sur le métabolisme. La disposition mentale du patient (set) et sa relation avec le thérapeute ainsi que d'autres facteurs situationnels (setting) influencent considérablement l'efficacité du placebo. Parmi les mécanismes d'action discutés, les pistes associatives (conditionnement) et mentaliste (attente et importance) sont privilégiées. Un placebo peut également avoir un effet négatif, il est alors appelé nocebo. Les endorphines sont à l'origine de l'effet antalgique. Des processus d'imagerie ont pu montrer que les placebos modifient l'activité neuronale dans le cerveau, que ce soit en cas de douleur, de maladie de Parkinson ou de dépression. Au niveau pratique, il est important de s'interroger sur la manière de structurer le contexte thérapeutique afin de tirer le meilleur parti de cette capacité d'autoguérison du corps.

Mots clés : Placebo, nocebo, endorphines, setting thérapeutique

Einleitung

In ihrem Buch „The Powerful Placebo“ [1] schreiben Arthur und Elaine Shapiro, dass die Medizingeschichte eigentlich die Geschichte des Placeboeffekts sei, denn bis zur Entwicklung der modernen Pharmakologie vor etwas über 100 Jahren hätten die meisten medizinischen Interventionen keine spezifische Wirkung auf die zu behandelnden Krankheiten gehabt. Dass die Ärzte ihren hohen sozialen Status als anerkannte Heiler nicht verloren haben, ist einerseits der „vis medicatrix

naturae“, der Selbstheilungskraft der Natur, zuzuschreiben, andererseits dem Placeboeffekt, dem Phänomen, dass der Glaube an eine Therapie oder die Erwartung einer Besserung selbst therapeutisch wirksam sein kann.

Die wissenschaftliche Untersuchung des Placeboeffektes begann erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Publikation „The Powerful Placebo“ von Henry K. Beecher im Jahre 1955 [2]. Er war im 2. Weltkrieg als Arzt hinter der Front in Italien stationiert, und die Legende geht, dass er begann, Kochsalzlösung zu injizieren, als ihm das Morphin als wirksame Waffe gegen die Schmerzen der Kriegsverletzten ausging – und das mit beachtlichem Erfolg. Nach seiner Rückkehr begann er sich systematisch mit dem Phänomen zu beschäftigen und fasste in seiner Publikation von 1955 die Resultate von 15 Studien mit insgesamt 1082 Patienten zusammen. Dabei errechnete Beecher eine Wirksamkeit von Placebos in 35,2 % der untersuchten Fälle. Die Publikation wurde später aus methodologischen Gründen zu Recht kritisiert [3], nichtsdestotrotz war sie aber der Startpunkt der modernen Placeboforschung.

Es ist eigentlich erstaunlich, dass das Phänomen des Placebos erst so spät in den Fokus der Wissenschaft geriet. Vielleicht hat dies damit zu tun, dass die wissenschaftliche Medizin sich abgrenzen wollte von Quacksalbern und Heilern, deren Erfolge man dadurch erklärte. Heute weiss man, wie wichtig die optimale Nutzung des Placeboeffektes für eine Therapie ist.

Der heute auf den medizinischen und psychologischen Kontext beschränkte Begriff stammt ursprünglich aus der religiösen Praxis, wie ich dies – und auch andere Inhalte dieses Reviews – in einem Kapitel bereits im sehr lesenswerten Buch „Wenn doch nur – ach hätt’ ich bloss – Die Anatomie des Wunsches“ [4] darlegte: „Placebo domino in regione vivorum“, „Ich werde dem Herrn im Gebiet der Lebendigen gefallen“ wurde nämlich im Mittelalter als Antiphon der Totenvesper gesungen. Die alte lateinische Formulierung basiert auf der für die ersten Christen verbindlichen, griechischen Bibelversion, der Septuaginta. In der Vulgata, der lateinischen Bibelübersetzung, die für das Abendland grundlegend wurde, ging Hieronymus im 4. Jahrhundert auf den hebräischen Text zurück. Dort lautet Psalm 116,9 nun: „Deambulabo coram domino in terris viventium“, „Ich werde vor dem Herrn im Land der Lebenden wandeln“. Weil die traditionellen Kirchengesänge aber auf den alten Text abgestimmt waren, liess sich dieser durch die Vulgata nicht verdrängen. Da es bei reichen Verstorbenen üblich war, nach der Trauerfeier ein grosszügiges Mahl zu veranstalten, versuchten auch weit entfernte Verwandte oder unbeteiligte Schmarotzer grosse Trauer vorzutäuschen, indem sie den Psalmvers mitsangen, um dafür mit Speis’ und Trank entlohnt zu werden. Diese weit verbreitete Unsitte führte dazu, dass der Ausdruck „Placebo singen“ zum Synonym von „heucheln“ und „Speichel lecken“ wurde. In den Canterbury Tales von Gauffrey Chaucer am Ende des 14. Jahrhunderts

beispielsweise ist diese pejorative Verwendung des Ausdrucks „sing placebo“ bereits literarisch festgehalten. Dieser allgemeine Gebrauch des Ausdrucks Placebo als Vortäuschung und Schmeichelei engte sich im Verlauf der Zeit ein und meinte dann bloss noch die Gefälligkeit, die ein Arzt einem Patienten mit einem wirkungslosen Medikament erweist, dessen Beschwerden er für untherapierbar oder eingebildet hält.

Definition und Typen von Placebo

Im engeren Sinne ist ein Placebo eine pharmakologisch inerte Substanz, wie Milchzucker bei peroralen Arzneiformen oder isotonische Kochsalzlösung bei Injektabilia. Im weiteren Sinne kann aber auch eine Scheinoperation oder eine andere therapeutische Intervention ohne bekannte Wirkung auf den Stoffwechsel als Placebo bezeichnet werden. Ältere Definitionen bezeichneten Placebo als „nicht spezifisch wirksam“ [5] oder als „nicht charakteristisch wirksam“ [6]. Dabei kamen aber negative Definitionen zur Verwendung, die wissenschaftslogisch natürlich wenig sinnvoll sind, da etwas, das erklärt werden soll, gerade nicht negativ definiert werden darf. Wenn ich beispielsweise den Begriff Bumerang mit der folgenden negativen Definition festlege: „Wenn ich einen Gegenstand x fortwerfe, und er kehrt nicht zurück, dann ist es kein Bumerang“, so hilft mir das natürlich nicht weiter. Aber genauso hilflos erscheinen die obengenannten negativen Placebodefinitionen. Diese negativen Definitionen haben natürlich etwas mit dem zu tun, was man als ein Dogma der klassischen Naturwissenschaften bezeichnen könnte, nämlich ungefähr die folgende These: „Jeder feststellbare Effekt muss eine stoffliche Ursache haben“. Diese materialistische These ist schon in der Antike (beispielsweise Lukrez in seinem Lehrgedicht „de rerum natura“) bekannt, aber ist natürlich auch heute noch gang und gäbe.

Heute gilt aber als gesichert, dass die mentale Verfassung des Patienten (der Set) zusammen mit der Beziehung zum Therapeuten in seiner Umgebung (dem Setting) einen wesentlichen Anteil an der Placebowirkung haben. Benedetti et al. [7] bezeichnen deshalb den Placeboeffekt als psychosozialen Kontexteffekt und richten somit den Fokus nicht auf die Gabe eines Placebo, sondern auf den Kontext einer therapeutischen Intervention.

Wichtig ist es auch, zwischen Placeboeffekt und Placeboreaktion zu unterscheiden [8]. Wenn man bei einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die Wirkung in der Placebogruppe betrachtet, so setzt sich diese einerseits aus der tatsächlichen Placebowirkung zusammen (dem Placeboeffekt), andererseits aus Störeffekten. Zusammen bilden diese beiden Grössen die Placeboreaktion. Üblicherweise wird nicht zwischen Placeboeffekt und den Störeffekten unterschieden, was zu einer Überschätzung des Placeboeffektes führt. Der

Placeboeffekt selbst kann nur mittels einer Vergleichsgruppe bestimmt werden, die keinerlei Intervention erhält („natural control“). Zu diesen Störgrößen gehört beispielsweise der natürliche Krankheitsverlauf. Da in vielen klinischen Studien Patienten dann aufgenommen werden, wenn ihre Symptome ein Maximum erreicht haben, ist eine Besserung des Symptoms nicht bloss auf die Intervention zurückzuführen, sondern könnte auch Ausdruck des *natürlichen Krankheitsverlaufes* sein. Ein anderer Störeffekt ist das sogenannte „Regression-to-the-mean“-Phänomen. Viele Schmerzzustände, die chronisch auftreten, wie Kopf- oder Rückenschmerzen, variieren in ihrer Intensität von Episode zu Episode. Fasst man alle Intensitäten der Episoden zusammen, ergibt sich mehr oder weniger eine Normalverteilung der Werte. Die schweren Episoden sind viel seltener, und die Wahrscheinlichkeit, dass die Schmerzintensität zu einem späteren Zeitpunkt nachlässt, ist hoch. Daher sind geringere Schmerzwertewerte bei der zweiten Messung nicht automatisch Ausdruck einer Besserung, sondern es könnte bloss ein statistisches Artefakt sein. Weitere Störeffekte sind *Zeit- oder Gewöhnungseffekte* (zunehmende Vertrautheit des Patienten mit der klinischen Situation), *methodische Fehler* bei der Studienplanung, *Parallelinterventionen* oder Gefälligkeitsauskünfte der Patienten.

Eine weitere wichtige Unterscheidung ist die zwischen reinem *Placebo* und *Pseudoplacebo*. Während ein reines Placebo zum Beispiel aus dem bereits oben erwähnten Milchzucker oder der Kochsalzlösung besteht, beinhalten Pseudoplacebo zwar eine pharmakologisch aktive Substanz, werden aber in zu tiefer Dosis (Homöopathie) oder für die falsche Indikation angewendet. Die Verschreibung von Antibiotika bei viralen Infekten oder von Vitaminpräparaten als „Stärkungsmittel“ gehört in diese Kategorie.

Nicht unterschlagen werden darf der Begriff *Nocebo*. Er leitet sich vom lateinischen „ich werde schaden“ ab und ist die Kehrseite der Placebomedaille. Der Noceboeffekt meint die Verschlechterung eines Zustandes bei einem Individuum, das eine Scheinbehandlung erhalten hat. Die Angst vor Nebenwirkungen oder schlechte Erfahrungen mit früheren Therapiemassnahmen können dabei zu diesem Noceboeffekt der medizinischen Intervention führen. Über die physiologischen Korrelate des Noceboeffektes ist noch sehr wenig bekannt. Für die angstinduzierte Hyperalgesie wird der Neurotransmitter Cholecystokinin vermutet, da Proglumid, ein Cholecystokininantagonist, den Noceboeffekt zu neutralisieren vermag [9]. Die Auswirkungen von Noceboeffekten können fatal sein, im Extremfall beim Voodoo-Tod, nicht lebensbedrohend aber immer noch eindrücklich beispielsweise beim Vorfall im Postzentrum Mülligen bei Zürich am 4. September 2012, als 34 Postangestellte aufgrund eines weissen Pulvers hospitalisiert werden mussten, von dem sich später herausstellte, dass es nur Maisstärke war. Einzig die Vorstellung, mit einem möglicherweise giftigen Pulver

in Kontakt gekommen zu sein, löste Beschwerden wie Husten, Übelkeit, Erbrechen, Reizung der Atemwege und Kreislaufschwäche aus.

Einsatzbereich

Ein wichtiger Einsatzbereich für Placebos sind die kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien in der klinischen Forschung. Daneben wurden und werden Placebos auch in der klinischen Praxis eingesetzt. In einer an der Universität Zürich durchgeführten Erhebung bei Hausärzten wurde gefragt, ob und wie Hausärzte Placebos verschreiben [10]. Die Befragung ergab das erstaunliche Resultat, dass 72 % der Ärzte hin und wieder Placebos verschreiben oder verabreichen. 57 % der Ärzte gaben an, in ihrer Praxis unreine Placebos einzusetzen, und 17 % der Ärzte verabreichen auch reine Placebos. Als häufigste Gründe führten die Ärzte dabei an, dass sie dies täten, um dem Wunsch des Patienten nach einem Medikament nachzukommen, oder um einen therapeutischen Vorteil aufgrund des Placeboeffektes zu erzielen. Aus moralischer Sicht stellt sich natürlich die Frage, ob es gerechtfertigt ist, Zuckerpillen zu verabreichen. Die Gabe eines Placebos ist immer mit einer Täuschung verbunden, was einer guten Arzt-Patienten-Beziehung natürlich prinzipiell abträglich ist. In einem traditionellen paternalistischen Modell der Arzt-Patienten-Beziehung, bei dem der Arzt besser weiss als der Patient, was für diesen gut ist, ist die Gabe eines Placebos natürlich ohne Probleme möglich. Heute herrscht aber eher ein Autonomiemodell vor, das davon ausgeht, dass Arzt und Patient gleichberechtigte Partner in der Behandlung des medizinischen Problems des Patienten sind, und innerhalb dieses Modells ist die Täuschung des Patienten mit einem Placebo natürlich moralisch verwerflich. Viele Ethiker verurteilen daher die Gabe von Placebos, da sie neben dem Übergriff auf die Selbstbestimmung des Patienten und der Vorenthaltung wirksamer Arzneimittel auch der Institution Medizin insgesamt schade, indem das Vertrauen in das medizinische Personal erodiert werde. Aus der Perspektive des psychosozialen Kontextes betrachtet, ist auch die Gabe eines Placebos ein Akt des Hilfeleistens. Vor allem vor dem Hintergrund der Wirksamkeit von Placebointerventionen liegt eben gar keine absolute Täuschung vor. Es handelt sich viel eher um eine aufgrund des Rituals der Medikamentenabgabe hervorgerufene Selbstheilung oder, wie der Deutsche Psychosomatiker Wulf Bertram es formulierte, um die Realisierung des „individuell aktivierbaren salutogenetischen Potenzials“.

Wirkungsmechanismen

Es gibt verschiedene Hypothesen, wie dieses Potenzial aktiviert werden kann. Die Publikation der Deutschen Bundesärztekammer [8] unterscheidet zwischen *assoziativen* und *mentalistischen* Erklärungsansätzen, die sich aber keineswegs ausschließen.

Die assoziative Hypothese sieht im Placeboeffekt das Resultat eines meist unbewussten Lernprozesses. Die Lernerfahrung besteht in der Konditionierung auf eine bestimmte Reaktionsweise, die sowohl mit dem Placebo als auch mit dem Verum auftritt. Der Placeboeffekt ist also operant oder klassisch konditioniert. Bei der Konditionierung im klassischen, Pawlow'schen Sinne besteht der Mechanismus darin, dass ein neutraler Stimulus mit einem unkonditionierten Stimulus (UCS) gepaart wird, der eine unkonditionierte Reaktion (UCR) hervorruft. Mit der Zeit wird der neutrale Stimulus zu einem konditionierten Stimulus (CS), der eine Reaktion hervorzurufen vermag, die der unkonditionierten Reaktion (UCR) ähnlich ist. Beim klassischen Experiment von Pawlow sonderten Hunde auf ein Glockensignal hin Speichel ab, nachdem der neutrale Ton zuvor mit der Fütterung gepaart worden war. Übertragen auf die Placeboreaktion stellt das aktive Medikament den UCR dar, der eine Reaktion auslöst, also beispielsweise eine Schmerzensenkung. Der gesamte Kontext der Arzneimittelanwendung (die Tablette, die Spritze die Anwesenheit eines Arztes, der weisse Kittel; also das, was wir weiter oben als Setting bezeichnen) ist ursprünglich ein neutraler Reiz. Tritt nun eine Besserung immer bei diesem Setting auf, wird es zum CS, der nun alleine in der Lage ist, die Reaktion (CR) auszulösen. Das erste Experiment im Tierversuch veröffentlichten Ader und Cohen [11]. Sie applizierten Ratten das Immunsuppressivum Cyclophosphamid (UCS) gemeinsam mit dem Süßstoff Saccharin. Nach einer Konditionierungsphase hatte Saccharin (CS) alleine immunsuppressive Wirkung (CR). Dass dies nicht bloss im Tierversuch möglich ist, zeigte die Arbeitsgruppe von Schedlowski mit Cyclosporin A, das mit dem gleichen Prozedere die Produktion von IL-2, IFN- γ und die Proliferation von Lymphozyten hemmte [12]. Heute wird vermutet, dass vorwiegend unbewusste Vorgänge, wie die Sekretion von Wachstumshormon oder Cortisol mittels Konditionierungseffekten zustande kommen [13].

Zu den *mentalistischen* Erklärungsansätzen gehören die Erwartungs- und die Bedeutungstheorie. Eine Erwartung ist die Vorwegnahme eines zukünftigen Zustandes. Der Placeboeffekt entsteht gemäss der Erwartungstheorie dadurch, dass ein Patient sich vorstellt, wie eine Intervention wirken wird. Zum Teil kann dadurch sogar die pharmakologische Wirkung einer Behandlung in ihr Gegenteil verkehrt werden. Der Placeboeffekt ist also die direkte Folge der Erwartung, dass die Behandlung wirken wird. Reaktionserwartungen können so Schmerz, Angst, Anspannung oder Entspannung verändern. Die Rolle von Reaktionser-

wartungen bei unwillkürlichen Reaktionen ist mit der Rolle von Absichten bei willentlichen Handlungen zu vergleichen und sie erinnern an die von Merton [14] postulierte selbst erfüllende Prophezeiung. Merton bezieht sich dabei auf das von W. I. Thomas postulierte sozialwissenschaftliche Theorem: „If men define situations as real, they are real in their consequences“. Als Beispiel soll hier die Studie von Ikemi und Nakagawa [15] erwähnt werden, bei der dreizehn hypersensitive Versuchspersonen an einem Arm mit den Blättern eines Kastanienbaums berührt wurden, und am anderen Arm mit den Blättern eines Wachsaums, der Kontaktdermatitis hervorrufen kann. Den Probanden wurde aber die jeweils falsche Erwartung suggeriert. Alle dreizehn Probanden zeigten in der Folge Hautirritationen auf die harmlosen Blätter, und nur zwei reagierten auf die Blätter der giftigen Pflanze.

Die *Bedeutungstheorie* geht davon aus, dass Menschen gewisse Wahrnehmungsinhalte mit Bedeutung versehen können, und dass diese Bedeutungszuteilung ein wichtiges Element darstellt, wie wir die Welt verstehen und in ihr handeln können. Harrington [16] verwendete die Metapher des Theaters, um die Interaktion zwischen Arzt und Patient zu beschreiben. In diesem Drama, dessen Drehbuch die Spieler im therapeutischen Prozess selber schreiben, verwandeln sich Bedeutungen in biologische Reaktionen. Besonders deutlich wird dies in der Chirurgie – Operationssaal heisst englisch „operation theatre“ – deren Bühne besonders eindrücklich ist. Green [17] verglich die Chirurgie mit einem schamanistischen Ritual: hier wie dort gibt es Vorbereitungsrituale, wie die Reise zum Ort des Rituals, das Fasten, die rituellen Kleider, die Einnahme psychotroper Substanzen, das Einreiben mit reinigenden Flüssigkeiten, das Treffen mit den maskierten Heilern und die Inhalation von betäubenden Stoffen. Hier wie dort gibt es ein Zentralritual mit Berührung durch den Heiler und Blutvergiessen, und hier wie dort gibt es postrituelle Aktivitäten wie eine gewisse Zeit des Aufenthalts am Ort des Rituals und entsprechende Rehabilitationsmassnahmen vor der Wiedereingliederung des Patienten in den normalen Alltag. Empirische Unterstützung erhält diese Sicht durch eine Studie von Moseley und Mitarbeitern [18]. Moseley wollte die Wirksamkeit von kniearthroskopischen Massnahmen untersuchen und teilte 150 Patienten in drei Gruppen ein, von denen 50 eine arthroskopische Spülung des Kniegelenks, 50 weitere eine Intervention mit Abschaben von Gelenknorpelmaterial und eine dritte eine blosser Placebointervention mit drei Hautschnitten erhielten. Zu keinem Zeitpunkt in den folgenden zwei Jahren erzielten die chirurgischen Massnahmen eine bessere Wirkung als die Placebointervention. Bei der Schmerzlinderung war die Placebooperation der herkömmlichen Chirurgie sogar überlegen und erreichte auch ein Jahr nach dem Eingriff eine durchschnittliche Verminderung von 15 Punkten auf der 100-teiligen Schmerzintensitätsskala, was eine klinisch relevante Schmerzlinderung darstellt.

Wie wichtig die Bedeutung für das Verständnis des Placeboeffektes ist, zeigt sich auch daran, dass Moerman [19] 2002 vorschlug, den Begriff Placeboeffekt mit „meaning response“ zu ersetzen. Auch wenn sich dieser Begriffswandel nicht durchgesetzt hat, ist die Bedeutungserteilung einer therapeutischen Intervention enorm wichtig, wie ich weiter unten mit den Resultaten einer Studie in unserer eigenen Arbeitsgruppe zeigen werde.

Neurobiologie

Neurobiologisch gibt es verschiedene Ansätze, um die verschiedenartigen Aspekte des Placeboeffektes zu erklären. Bei der Placeboanalgesie sind es die Endorphine, die für die Wirkung verantwortlich gemacht werden. Der Mensch verfügt über ein sehr effektives System zur Schmerzbehandlung, welches in Notfallsituationen zur Schmerzunterdrückung oder auch bei euphorisierenden Tätigkeiten wie Marathonlaufen (sogenanntes „runner's high“), beim Sex oder Schokoladessen gewisse Substanzen ausschüttet, welche strukturelle Ähnlichkeit mit Morphin oder anderen Opiaten aufweist, die als starke Schmerzmittel eingesetzt werden. Diese „endogenen“ Opiode werden auch bei der schmerzstillenden Wirkung von Placebo vermutet. 1978 prüften Levine und Mitarbeiter diese Hypothese, indem sie Naloxon, einen Morphinantagonisten, einsetzten [20]. Den Versuchspersonen wurde ein Placebo gegen Schmerzen verabreicht. Falls dieses Placebo wirksam war, gelang es, diese Wirkung mit Naloxon aufzuheben. Da Naloxon selbst keine Schmerzen erzeugt, wurde dadurch indirekt bewiesen, dass der Placeboeffekt durch eine Endorphinausschüttung zustande gekommen sein musste.

Unterstützung erhielt die Opioidhypothese durch Studien mit bildgebenden Verfahren. Petrovic et al. [21] mit Positronenemissionstomographie (PET) und Wager et al. [22] sowie Zubieta et al. [23] mit funktioneller Magnetresonanz (fMRI) konnten zeigen, dass beim Placeboeffekt Hirnareale eine erhöhte Aktivität aufweisen, die eine hohe Konzentration an μ -Opioidrezeptoren besitzen. Die ausgeprägtesten Aktivitätsunterschiede zeigen sich im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im pregenualen rostralen anterioren Zingulum, im anterioren insulären Kortex und im Nucleus accumbens. Da das endogene Opioidsystem neben der Schmerzreduktion mit einer Reihe weiterer Funktionen verbunden ist, wird über eine hypothalamische Regulation beispielsweise auch die Stressreaktion beeinflusst.

Erstaunlicherweise wird auch die Gedächtnisleistung vom endogenen Opioidsystem mitbeeinflusst, wie unsere Forschungsgruppe zeigen konnte [24]. Um den häufig vorgebrachten Einwand zu untersuchen, Placebo wirke bloss auf subjektiv erhobene Parameter wie Schmerz oder Depression, entwickelten wir ein Design im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses. Die Leistungs-

veränderung in einem Gedächtnistest kann dabei objektiv gemessen werden. Der einen Hälfte der Probanden gaben wir die Suggestion, dass sie eine Substanz injiziert bekämen, die in Vorversuchen eine stark gedächtnisfördernde Wirkung gezeigt hätte. Der anderen Hälfte wurde die Substanz gespritzt mit der Angabe, man wolle untersuchen, wie sie sich auf die Gedächtnisleistung auswirke. Innerhalb der Gruppen erhielt die eine Hälfte lediglich ein Placebo, nämlich isotonische Kochsalzlösung, die andere Hälfte den Opiatantagonisten Naloxon. Es zeigte sich, dass die Gruppe, die ein Placebo mit der Suggestion erhielt, es handle sich um eine gedächtnisfördernde Substanz, eine signifikante Erhöhung der Gedächtnisleistung zeigte. Dieser Effekt tauchte in der mit Naloxon behandelten Suggestiongruppe nicht auf, das heisst Naloxon neutralisierte den Suggestionseffekt der Gedächtnisverbesserung. Ohne eine entsprechende Suggestion hatten weder Placebo noch Naloxon einen Einfluss auf die Gedächtnisleistung, das heisst die Placebowirkung kam aufgrund der Suggestion zustande.

Die Placeboanalgesie muss aber nicht opiatvermittelt sein. Wenn nämlich ein Placeboeffekt mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (NSAID) Ketorolac konditioniert wird, lässt sich die Wirkung mit Naloxon nur teilweise antagonisieren [25]. Aufgrund dieser Erkenntnis untersuchten Benedetti et al. [26] den Einfluss des CB1 Cannabinoidrezeptorantagonisten Rimonabant auf den Placeboeffekt. Rimonabant hatte keinen Einfluss auf opioidinduzierte Placeboanalgesie mit einer Morphinkonditionierung, während es einen mit Ketorolac induzierten Placeboeffekt vollständig blockierte. Dies weist darauf hin, dass das Endocannabinoidsystem bei Placeboeffekten mit NSAIDs eine wesentliche Rolle spielt. Wie genau und wo eine solche Aktivierung zustande kommt, ist zur Zeit noch nicht bekannt, aber NSAIDs scheinen neben der Inhibierung der Cyclooxygenase und der Prostaglandinsynthese auch den Endocannabinoidstoffwechsel zu beeinflussen [27].

Neben dem Schmerz ist der Placeboeffekt auch bei der Parkinsonkrankheit gut untersucht. De la Fuente-Fernandez et al. [28] konnten nachweisen, dass die Gabe eines Placebos zu einer Dopaminausschüttung im Striatum von Parkinsonpatienten führt, was zu einer Verbesserung der krankheitsbedingten Bewegungsleistungen führt. Die bekannte Rolle des Neurotransmitters Dopamin bei Belohnungsverhalten lässt darauf schliessen, dass eine Belohnungserwartung zu dieser Erhöhung des Dopamins führt, die für die klinische Wirkung verantwortlich ist. Es gibt auch Hinweise, dass eine belohnungserwartungsbezogene Erhöhung der dopaminergen Aktivität nicht nur bei Parkinson, sondern auch bei Placeboanalgesie von Bedeutung ist. Kürzlich wurde in diesem Zusammenhang auch eine erste Publikation veröffentlicht, die eine genetische Modifikation des Placeboeffektes nahe legt, wie ich dies in einer Publikation im Jahre 2007 vermutet hatte [29]: Hall und Mitarbeitende [30] konnten 2012 zeigen, dass

Patienten, die eine Mutation in einem Gen aufweisen, das für ein Enzym kodiert, welches für den Dopaminabbau verantwortlich ist, eher auf Placebo ansprechen. Die Mutation führt dazu, dass im präfrontalen Kortex, dessen zentrale Rolle beim Placeboeffekt weiter unten erörtert wird, höhere Dopaminkonzentrationen vorliegen.

Eine dritte Domäne, bei der Placeboreaktionen eine wichtige Rolle spielen, ist die Depression. In zwei Studien aus dem Jahre 2002 wurden sowohl (a) elektrophysiologische als auch (b) metabolische Veränderungen bei depressiven Patienten festgestellt, denen Placebo verabreicht wurden. (a) Leuchter et al. [31] fanden EEG-Veränderungen im präfrontalen Kortex, einer Hirnregion, die mit der Bewertung von Situationen und Bedeutungszuschreibungen in Zusammenhang gebracht wird. (b) Mayberg et al. [32] untersuchten den Glukosestoffwechsel von depressiven Patienten und fanden nach Placeboadministration erhöhte Stoffwechselraten im präfrontalen Kortex, im prämotorischen Kortex, im inferioren parietalen Kortex, in der parietalen Insula und dem posterioren Zingulum, sowie erniedrigte Raten im subgenualen Zingulum, im Hypothalamus und im Thalamus, im Parahippokampus und in der supplementären sensorischen Insula. Es sind dies Regionen, die auch vom selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluoxetin (Fluctine® oder Prozac®) beeinflusst werden, was darauf hindeutet, dass beim Placeboeffekt auch Serotonin eine Rolle spielt. Allgemein sind bei Depressionen die Differenzen zwischen Medikament und Placebo gering, wie Kirsch et al. [33] in einer Metaanalyse von 47 klinischen Studien zeigten. Einen klinisch relevanten Unterschied findet man nur bei sehr schweren Depressionen, wobei die Autoren vermuten, dass dieser dann nicht aufgrund der Medikamentenwirkung zustande kommt, sondern eher auf einen eingeschränkten Placeboeffekt bei schwer Depressiven zurückzuführen ist. Bei leichten Depressionen ist eine Differenz zwischen den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Placebos statistisch nicht nachweisbar. Diese Studie setzt hinter den manchmal allzu leichtfertigen Einsatz von Antidepressiva ein grosses Fragezeichen.

Sowohl bei der Placeboanalgesie wie auch bei der Placebowirkung gegen Depression hat, wie oben beschrieben, der präfrontale Kortex einen grossen Einfluss. Diese Hirnstruktur wird unter anderem mit der Bedeutungszuschreibung von Situationen in Zusammenhang gebracht. Diesen versuchten wir in unserer Forschungsgruppe in einem Experiment mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) abzuschätzen [34]. Dabei suggerierten wir der Hälfte der Probanden mittels eines vorgetäuschten visuellen Feedbacksystems, dass das TMS selber schmerzlindernd wirkt. In der Tat ertrugen diese Probanden in der Folge höhere Hitzereize als die andere Hälfte der Probanden, denen diese Suggestion nicht gegeben worden war. Dies aber bloss, wenn das TMS-Gerät nicht eingeschaltet war, das heisst die Funktion des dorsolateralen

präfrontalen Kortex (dlPFC) nicht eingeschränkt war. Der Effekt verschwand, wenn das TMS-Gerät tatsächlich ein Magnetfeld erzeugte, das den dlPFC in seiner Funktion störte. Der dorsolaterale PFC scheint also eine notwendige Gehirnstruktur für die Erzeugung einer Placeboanalgesie zu sein [35].

Wie wichtig es ist, zu wissen, dass man therapiert wird, zeigt auch das sogenannte „open-hidden“-Paradigma. Bei diesem Untersuchungsdesign wird ein wirksames Medikament entweder offen durch eine Medizinalperson appliziert oder versteckt über eine Pumpe. Dadurch soll der tatsächliche pharmakologische Effekt einer Substanz von den psychosozialen Kontextfaktoren abgetrennt werden. Metamizol hatte bei der versteckten Applikation überhaupt keine analgetische Wirkung, während es beim Opiat Buprenorphin einen kleinen Unterschied gab zwischen offener und versteckter Gabe [36]. In einer Studie von Benedetti et al. [37] wurde der Einfluss der präfrontalen Aktivität auf den Placeboeffekt bei Alzheimerpatienten mit einem „open-hidden“-Modell untersucht. Bei den Alzheimerpatienten wurde eine verminderte Konnektivität frontaler Hirnareale diagnostiziert. Dabei zeigte es sich, dass die Differenz zwischen offener und versteckter Gabe eines Schmerzmittels bei den Alzheimerpatienten signifikant geringer war, was darauf hinweisen könnte, dass Patienten mit eingeschränkter frontaler Hirnaktivität grössere Dosen von Arzneimitteln benötigen, um von einer wirksamen Schmerztherapie zu profitieren.

In der Behandlung der Epilepsie wurden schon vor der Entwicklung der heute gängigen Medikamente Placebos mit dokumentierter, aber nicht anhaltender Wirkung eingesetzt, seien es Aderlässe, Abführmittel oder Bäder in verschiedensten Temperaturen, oder sei es ein metallischer Nagel, der die Krankheit aus dem Körper ziehen sollte [38]. Bis heute werden placebokontrollierte Doppelblindstudien bei Epilepsie durchgeführt, auch wenn dies ethisch fragwürdig ist, wie die Metaanalyse von Ryvlin et al. [39] zeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Todes durch Epilepsie (SUDEP) war in den Placebogruppen nämlich mehr als siebenmal höher. Sieht man sich die placebokontrollierten Studien bei Antiepileptika genauer an [40] zeigen sich einige interessante Ergebnisse. So scheint beispielsweise der Placeboeffekt in den letzten Jahrzehnten zuzunehmen, da ältere Studien mit Antiepileptika über tendenziell geringere Placebowirkungen berichten. Dies kann dazu führen, dass ein neuer Wirkstoff unter Umständen gar keine signifikante Differenz zu Placebo erzielt, oder dass ein viel grösseres Patientenkollektiv untersucht werden muss, bis sich ein signifikanter Unterschied zeigt. Ebenfalls bemerkenswert ist ein Ergebnis einer Studie, die ihre Patienten in Nord- und Südamerika rekrutierte, wobei der Placeboeffekt in der Südhemisphäre signifikant grösser war [41]. Dies wurde unter anderem damit erklärt, dass die tendenziell medizinisch schlechter versorgten Patienten des Südens eine grössere Erwartung einer Heilung aufgrund der Teilnahme

gehabt hätten. Bei all diesen Ergebnissen muss aber bedacht werden, dass es bei keiner dieser Studien eine unbehandelte Kontrollgruppe gegeben hat. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Grossteil, wenn nicht der Gesamtanteil der Placebowirkung nicht auf einem Placeboeffekt beruht, sondern aufgrund der oben erwähnten Störgrößen wie „regression to the mean“, natürlicher Krankheitsverlauf, Beobachtungseffekte oder Gefälligkeitsauskünfte etc. zustande gekommen sind.

Konsequenzen für die Praxis

Die Rolle von Placeboeffekten im klinischen Alltag ist noch wenig untersucht. Sobald die Frage methodisch untersucht wird, handelt es sich strenggenommen gar nicht mehr um ein klinisches, sondern um ein Forschungssetting. Aufgrund der bisherigen Untersuchungen lässt sich aber eindeutig festhalten, dass der Placeboeffekt eine wichtige Komponente jeder ärztlichen Tätigkeit ist, nicht bloss der Pharmakotherapie. Der Behandlungserfolg lässt sich also – neben den spezifischen Wirkfaktoren – steigern, wenn das therapeutische Setting optimal eingesetzt wird. Die Bundesärztekammer listet in ihrer Publikation vier wesentliche Faktoren einer optimalen Placebothherapie auf [8]:

1. Steigerung der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung durch Gewinnen des Vertrauens des Patienten, durch Entwickeln von Empathie und durch Kommunikation von Fachkompetenz.
Das Vertrauen des Patienten zu gewinnen, ist zwar zeitintensiv, aber ein entscheidender Parameter für einen Placeboeffekt. Auch die Empathie, die ein Therapeut seinem Patienten entgegenbringt, kann dem Patienten helfen, mit seiner Krankheitssituation besser umgehen zu können. Zudem steht bei den Patienten die Fachkompetenz des Behandlers in hohem Ansehen, was sich ebenso positiv auf Erwartungen einer baldigen Besserung auswirkt.
2. Adäquates Ausfüllen der Rollen von Arzt und Patient.
Je nach Weltsicht des Patienten, die im Einzelfall abgeklärt werden soll, kann ein eher paternalistisches oder partnerschaftliches Verhältnis zwischen Arzt und Patient therapeutisch sinnvoll sein.
3. Optimale Ausgestaltung des therapeutischen Settings.
Dazu gehören unter anderem die Einrichtung der Praxis, die dem Patienten das Gefühl vermitteln soll, man gehe auf seine Bedürfnisse ein, das Interesse am Patienten mit seinen Ängsten und Bedürfnissen, das wahrheitsgemässe Erklären von Diagnose und Therapie, das Vermitteln des Gefühls, dass der Patient auch selber etwas gegen die Krankheit unternehmen kann, sowie das Vermeiden von abwertenden Äusserungen.

4. Verbesserung der verbalen und non-verbalen Kommunikation.

Der Therapieerfolg hängt stark davon ab, wie der Therapeut mit dem Patienten spricht, sei es durch Ausdrücken von Empathie und Sorge, durch Zeigen von Hilfsbereitschaft oder Motivieren zu Eigenverantwortung. Neben diesen verbal ausgedrückten Verstärkern des Placeboeffekts, sind auch die non-verbalen Signale entscheidend wie freundlicher Blickkontakt, Handschlag oder taktvolles Vorgehen bei körperlichen Untersuchungen.

Für viele wissenschaftliche Mediziner grenzt es an einen Skandal, dass es in der heutigen Zeit noch so viele Therapeuten gibt, die mit unwirksamen Zuckerkügelchen oder anderen unspezifischen Therapien Behandlungserfolge erzielen, die aufgrund der verabreichten Substanz nicht erklärbar sind. Man könnte es als Magie bezeichnen. Nun – Pharmazie ist immer auch Pharmazie! Gilt magisches Denken nicht als psychopathologisches Symptom und als Vor- oder Schwundstufe des rationalen Denkens? Magisches Denken wird zum Mythos gezählt und als Vorstufe für rationales Denken bezeichnet und Rationalisten ziehen gerne eine scharfe Trennungslinie zwischen Mythos und Logos, aber vielleicht ist diese radikale Dichotomie zwischen Mythos und Logos selbst ein Mythos zur Selbstlegitimation einer sich selbstüberschätzenden Rationalität. So gesehen hebt die Pharmazie – im Hegel'schen dialektischen Dreifachsinn – die »rationale« Pharmakotherapie auf.

Referenzen

1. Shapiro AK, Shapiro E. *The Powerful Placebo*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1997
2. Beecher HK. *The powerful placebo*. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602-1606
3. Kienle GS. *Der sogenannte Placeboeffekt*. Stuttgart: Schattauer, 1995
4. Schönbächler G. *Placebo – der materialisierte Wunsch nach Heilung*. In: Boothe B (Hg): *Wenn doch nur – ach hätte ich bloss – Die Anatomie des Wunsches*. Zürich: Rüffer & Rub 2013: 141-161
5. Shapiro AK, Morris L. *The placebo effect in medical and psychological therapies*. In: Garfield S, Bergin A (eds): *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: Wiley, 1978: 369-410
6. Grünbaum A. *The placebo concept*. *Behav Res Ther* 1981; 19: 157-168
7. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD et al. *Neurobiological mechanisms of the placebo effect*. *J Neurosci* 2005; 25: 10390-10402
8. Bundesärztekammer. *Placebo in der Medizin*. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2011
9. Benedetti F. *Cholecystinin type A and Type B receptors and their modulation of opioid analgesia*. *News in Physiological Science* 1997; 12: 263-268
10. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. *Use of placebo interventions among Swiss primary care providers*. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 144

11. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37: 333-340
12. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002; 16: 1869-1873
13. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315-4323
14. Merton R. The self-fulfilling prophecy. *The Antioch Review* 1948; 8: 193-210
15. Ikemi Y, Nakagawa SA. Psychosomatic study of contagious dermatitis. *Kyosho Journal of Medical Science* 1962; 13: 335-350
16. Harrington A (Hg): *The Placebo Effect: an Interdisciplinary Exploration*. Cambridge: University Press, 1996
17. Green SA. Surgeons and shamans: The placebo value of ritual. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 450: 249-254
18. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New Engl J Med* 2002; 347: 81-88
19. Moerman D. *Meaning, Medicine, and the „Placebo Effect“*. Cambridge: University Press, 2002
20. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-657
21. Petrovic P, Kalso E, Petersson K, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-1740
22. Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162-1167
23. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson RI et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25, 7754-7762
24. Stern J, Candia V, Porchet RI et al. Placebo-mediated, Naloxone-sensitive suggestibility of short-term memory performance. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 95, 326-334
25. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999; 19: 484-494
26. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011; 17: 1228-1230
27. Fowler CJ. NSAIDs: eNdocannabinoid stimulating anti-inflammatory drugs? *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 468-473
28. De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164-1166
29. Schönbacher G. Placebo. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 205-210
30. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I et al. Catechol-O-Methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e48135 doi:10.1371/journal.pone.0048135
31. Leuchter A, Cook IA, Witte EA et al. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 122-129
32. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-737
33. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008 5: e45 doi:10.1371/journal.pmed.0050045
34. Krummenacher P, Candia V, Folkers G et al. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010; 148: 368-374
35. Benedetti F. No prefrontal control, no placebo response. *Pain* 2010; 148: 357-358
36. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 545-552
37. Benedetti F, Arduino C, Costa S et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 121: 133-144
38. Krämer G. The enigma of placebo effects in drug refractory epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 13-15
39. Ryfflin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011; 10: 961-968
40. Zaccara G, Giovannelli F, Schmidt D. Placebo and nocebo responses in drug trials of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 43: 128-134
41. French JA, Krauss GL, Biton V et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 79: 589-596

Korrespondenzadresse:
Dr. sc. nat. Georg Schönbacher
Riedhofstrasse 88
8049 Zürich
Tel. 0041 44 362 64 81
georg@vandecaab.ch