

Placebo- und Noceboeffekt

In nicht unerheblichem Ausmaß bestimmen Placeboeffekte den Therapieerfolg medizinischer Interventionen in allen Fachgebieten, und Noceboeffekte zeichnen für einen signifikanten Anteil von unerwünschten Wirkungen verantwortlich. Doch der Blick auf Placeboeffekte hat sich inzwischen grundlegend gewandelt: von einem Fehler, den man in der medizinischen und pharmakologischen Wirksamkeitsforschung peinlich genau kontrollieren bzw. ausschalten wollte, hin zu einem kontextuellen therapeutischen Effekt und bis hin zu einem therapeutischen (Ko-)Konzept. Als kontextueller therapeutischer Effekt tritt der Placeboeffekt z.B. bei einer Verum-Therapie auf, also einer Therapie mit einem echten Medikament. Als therapeutisches (Ko-)Konzept wird er bewusst eingesetzt und systematisch untersucht, etwa um Kosten im Gesundheitssystem zu sparen (Stichwort: randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie).

Placeboeffekt – ein therapeutisch hilfreiches Phänomen an der Schnittstelle von Medizin und Psychologie – bezeichnet ein Wirkprinzip in der Heilkunde. Gemeint ist das Phänomen, dass jegliche interventionsunspezifische Maßnahme (Scheinthherapie; Scheinpräparat, d.h., Medikament ohne nachgewiesene Wirkung) Krankheitssymptome oder den Verlauf einer Krankheit nachweisbar positiv beeinflusst und sich daraufhin der Gesundheitszustand und das Wohlbefinden einer Patientin oder eines Patienten¹ verbessern. Dies muss belegbar sein durch Patientenreport, neurobiologische, psychophysiologische, biochemische oder hirnhysiologische Parameter (Aktivierung subkortikaler Strukturen

¹ Im Folgenden wird aus Gründen der Lesbarkeit nur das generische Maskulinum genannt. Das trifft auch für Ärztinnen, Apothekerinnen und Therapeutinnen zu. Selbstverständlich sind stets beide Geschlechter wie auch transgeschlechtliche Personen gemeint.



und/oder des Frontallappens [Lobus frontalis]).

Die ursprüngliche Annahme, dass Placebos keinerlei spezifischen Effekt auf Krankheitssymptome haben, ist nicht haltbar. So ist durchaus von **spezifischen Placeboeffekten** auszugehen, da die Wirkung einer Placebosubstanz u. a. davon abhängt, wie sie verabreicht wird (z. B. Tropfen statt Tabletten) und welche Form oder auch Farbe sie bei festen Placebos hat. Schwer schluckbare Kapseln oder schlecht schmeckende Arznei sollen einen stärkeren Placeboeffekt hervorrufen. Auch eine Schein-Akupunktur oder eine Scheinoperation sollen deutlicher wirken als ein medikamentöses Placebo. Überhaupt werden kompliziert anzuwendende, insbesondere teurere, aber auch hoch dosierte Präparate als wirksamer betrachtet. Patienten halten zudem eine schmerzhafte Injektion für effektiver als eine orale Medikamentengabe. Selbst das Design der Verpackung, Namen und Ansehen der pharmazeutischen Firma spielen für die Wirksamkeit eines Medikaments eine Rolle. Da die Buchstaben X und Z in Arzneimittelnamen visuell distinkt sind und keine negativen Assoziationen hervorrufen, sollen sie von Pharmaherstellern bevorzugt werden und einen Placeboeffekt fördern. Patienten profitieren selbst dann von Placebos, wenn sie wissen, dass diese keine wirksamen Substanzen enthalten (sog. **Open-Label Placebos**). Für dieses Phänomen werden natürliche Selbstheilungskräfte angenommen, die in einer Aktivierung des Lobus frontalis begründet sind. Es ist daher durchaus möglich, dass Open-Label Placebos zukünftig als Ergänzung zu Standardtherapien bedeutsam werden, um Nebenwir-

kungen zu minimieren oder um das Ansprechen auf eine Therapie zu maximieren. Ein **Hidden-Placebo** hingegen ist die Medikamentengabe ohne Aufklärung des Patienten.

Ein Placeboeffekt darf nur dann therapeutisch gezielt genutzt werden, wenn keine effektive Kausaltherapie zur Verfügung steht, der Patient nach Aufklärung über Nutzen und Risiken damit einverstanden ist (ethische Bedingung), nicht dem Risiko einer Schädigung ausgesetzt wird und Aussicht auf Erfolg besteht. Das heißt, es werden gezielt therapeutische Maßnahmen oder Medikamente ohne nachweisbare Wirkung auf ein Krankheitsbild angewendet (**Placebotherapie**). In der Schmerztherapie werden zur Linderung von chronischen Schmerzen **echte** oder **reine Placebos** (aus Zucker, Stärke oder anderen inerten Füllstoffen) verabreicht, weil ihre Applikation körpereigene schmerzlindernde Mechanismen anregen kann. So vermag der Glaube an ein Placebo die Schmerzweiterleitung schon auf der Ebene des Rückenmarks zu reduzieren oder gar zu blockieren. Zu beachten ist, dass depressive Personen in Abhängigkeit von der Schwere ihrer Erkrankung geringer auf Placebos ansprechen.

Die Verabreichung eines **Pseudo-** oder **unreinen Placebos** ist die Gabe von unwirksamen Substanzen bzw. solchen mit sehr niedriger Wirkstoffdosis, die bei einer bestehenden Erkrankung keine spezifische Wirksamkeit entfalten.

Der Placeboeffekt ist ein komplexes Phänomen und nicht auf einen einzelnen Entstehungsmechanismus zurückzuführen.

ren. An seinem Zustandekommen sind beteiligt:

- Individuelle Persönlichkeitsmerkmale eines Patienten (Optimismus, Suggestibilität, Submission, Akquieszenz)
- Vertrauen in den Therapeuten, dessen Renommee bzw. fachliche Expertise sowie in die Therapiemaßnahme
- Umgebung, in der eine Therapie stattfindet (Praxis; Klinik; zu Hause) und Therapie-Atmosphäre
- Lernprozesse (unbewusstes Lernen durch klassische Konditionierung; Belohnungslernen; soziales Beobachtungslernen; Übertragung)
- Positive Erwartungshaltung an eine Therapie, Hoffnung auf Besserung bzw. Gesundung („selbsterfüllende Prophezeiung“).

Allein die Tatsache, dass eine kurative Maßnahme eingeleitet wird, löst bei Patienten eine positive Erwartungshaltung aus, aktiviert Selbstheilungs- sowie Selbstregulationskräfte und unterstützt die Wirkung der Maßnahme. Eine signalisierte optimistische Erwartungshaltung von Behandelnden oder etwa der anerkennende Kommentar des Apothekers bezüglich des vorgelegten Rezepts vermag ebenfalls dazu beizutragen.

In einem Placeboeffekt sind viele neurochemische Mechanismen involviert, die nicht zuletzt auch von der zugrundeliegenden Erkrankung abhängen. In der Literatur wird u. a. die Bedeutung der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin diskutiert. Das für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zuständige Gen auf Chromosom 22 im Band q11.2 codiert das Enzym, das vorwiegend Katecholamine, u. a. den Neurotransmitter Dopamin, metabolisiert. Das COMT-Gen ist an der Regulation beteiligt, wieviel Dopamin im präfrontalen Kortex freigesetzt wird. Genetische Varianten des COMT sollen die Placebowirkung beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist der Aminosäureaustausch Val158Met aufgrund des Polymorphismus rs4680, d. h. an Position 158 des COMT-Proteins wird statt der Aminosäure Valin [Val] ein Methionin [Met] eingebaut.

Ein **Noceboeffekt** ist das Gegenteil eines Placeboeffekts: eine Symptomaggravation, d. h. eine unerwünschte körperliche oder kognitive Reaktion, die fälschlicherweise einer Therapie oder einem Medikament ohne medizinische Wirkung zugeschrieben wird. Ein Patient befürchtet „krank gemacht“ zu werden und antizipiert eine Verschlechterung des Therapieergebnisses. Frauen sollen hierfür empfänglicher sein als Männer und ältere Patienten mehr als jüngere.

Ein Noceboeffekt verursacht beträchtliche Kosten im Gesundheitssystem. Pessimistische oder misstrauische Menschen, solche mit einer Somatisierungstendenz oder mit einer erhöhten somatosensorischen Bewusstheit, einer antizipatorischen Angst vor einer Schmerzempfindung sowie solche mit negativen Therapieerfahrungen neigen eher zur Ausbildung von Nocebo-Symptomen. Diese können durch Information aus den Medien bzw. dem unmittelbaren Umfeld (Familie, Bekannte, Beipackzettel) und durch eine nicht empathische Arzt- bzw. Therapeut-Patient-Kommunikation noch verstärkt werden. Ein Beispiel hierfür ist eine unbeabsichtigte negative Suggestion durch den Arzt wie „Ich setze jetzt das Schmerzmittel ab“ oder „Nun wird es für Sie richtig unangenehm“. Dies unterstreicht die Bedeutung von Informationsvermittlung und effektiver Kommunikation in einem Beratungsgespräch mit Patienten (sowie eines guten Angst- bzw. Schmerzmanagements). Noceboeffekten wird eine längere Dauer als Placeboeffekten zugeschrieben.

An einem Noceboeffekt scheinen mehrere neuronale Schaltkreise in verschiedenen kortikalen Regionen beteiligt zu sein (Inselkortex und Opercula, orbitofrontaler Kortex, lateraler präfrontaler Kortex, anteriorer cingulärer Kortex) sowie Neurotransmitter und Hormone (z. B. das Peptidhormon Cholezystokinin oder die Stresshormone ACTH und Cortisol), die mit negativen Erwartungen und Angst in Beziehung stehen. Noceboeffekte können auch konditioniert werden. Möglicherweise lässt sich die Gefahr eines Noceboeffekts reduzieren, indem die Therapieerwartung durch Ausbalancierung von negativen Effekten und er-

wartetem Benefit im Aufklärungsgespräch optimiert wird (z. B. „95% aller Patienten vertragen diese Therapie problemlos“).

DEFINITIONEN

Placeboeffekt: Abnahme von Krankheitssymptomen (ggf. sogar Heilung) infolge einer Scheintherapie bzw. eines Scheinmedikaments. Ein Placeboeffekt beeinflusst jede Therapie, also auch die mit einem Verum.

Noceboeffekt: Eine Scheintherapie oder ein Scheinmedikament löst unerwünschte Wirkungen aus wie Krankheitssymptome, Symptomverschlechterung, Schmerz, Befindlichkeitsstörung, ggf. sogar eine Schädigung.

Beide Effekte sind komplexe psychoneurobiologische Phänomene, für die als signifikante Vermittler psychologische Mechanismen (motivationale und kognitive Faktoren, Lernen, Persönlichkeitsmerkmale, Merkmale in der Person des/der Behandelnden) wie auch biochemische Mechanismen identifiziert wurden. Vor allem hat die Interaktion zwischen Patienten und Behandelnden einen nicht zu unterschätzenden Anteil an beiden Effekten.

Echtes Placebo: Scheinmedikament mit pharmakologisch unwirksamer Substanz.

Pseudo-Placebo: Pharmakologisch aktive Substanz ohne spezifische Wirkung auf eine vorliegende Krankheitssymptomatik.

Eine Therapie findet nie in einer neutralen Situation statt und umfasst daher interventionsspezifische und unspezifische Wirkfaktoren. Im medizinischen Kontext ist die Bestimmung einer objektiven Wirkung von Heilmaßnahmen schwer möglich, denn neben Faktoren wie Geschlecht, Art oder Schweregrad der Erkrankung wird ein Therapieeffekt stets durch die Psyche eines Menschen beeinflusst. Durch Informationen aus dem

Setting der Arzt- bzw. Therapeut-Patient-Interaktion, den Anblick medizinischer Apparaturen oder durch die Teilnahme an einer klinischen Studie was erhöhte Zuwendung bedeutet, („Hawthorne-Effekt“) können positive wie negative Erwartungen erzeugt bzw. Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung beeinflusst werden. Positive Veränderungen einer Krankheitssymptomatik im Zeitverlauf sind nicht zwangsläufig ein Placeboeffekt. Das bedeutet: Ein *Kontexteffekt* – ein therapeutischer Effekt im Zusammenhang mit einer Intervention – ist von einem Placebo- bzw. Noceboeffekt zu unterscheiden, wenngleich diese beiden Effekte durchaus kontextuell getriggert werden.

Ein Placeboeffekt ist zudem von weiteren Artefakten zu unterscheiden, z.B. der *Spontanremission* (Rückbildung bzw. Wegfall von Krankheitssymptomen im natürlichen Krankheitsverlauf ohne therapeutische Intervention), einem *Gewöhnungs- oder Habituationseffekt* (mit zunehmender Dauer der Beschwerden werden solche nicht mehr als so unangenehm empfunden), der Wirkung anderer Therapien (*Konfundierung*), oder *Messfehler bei der Datenerhebung*. Hinzu kommen *statistische Effekte* wie die *Regression zur Mitte*, die einen tendenziellen Rückgang von Beschwerden auf ein Mittelmaß darstellt. Dies bedeutet, dass Beschwerden bei der ersten Messung hoch bzw. stark sind und mit der zweiten und den folgenden Messungen weniger bzw. geringer werden, sodass fälschlicherweise ein Placeboeffekt vermutet wird. Im Umkehrschluss darf aus einer fehlenden Veränderung über die Zeit allerdings nicht geschlossen werden, dass kein Placeboeffekt vorliegt.

FAZIT

Eine positive Erwartung an eine Therapie, positive Krankheitserfahrungen, Qualitäten des Therapeuten und/oder eine tragfähige, vertrauensvolle Arzt- bzw. Therapeut-Patient-Beziehung können nach Gabe eines Medikaments ohne medizinische Wirkung bzw. nach einer Scheintherapie Krankheitssymptome lindern oder gar verschwinden lassen (*Placeboeffekt*).

Eine negative Erwartung oder negative Erfahrungen wie auch Angst können nach Gabe eines Medikaments ohne medizinische Wirkung bzw. nach einer Scheintherapie zu einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen führen oder solche erst auslösen (*Noceboeffekt*). Die klinische Aufgabe für Behandelnde besteht in der Optimierung von Patientenerwartungen sowie in der Veränderung dysfunktionaler Erwartungen.

Eine Herausforderung für die klinische Praxis ist es, Placebo- bzw. Nocebo-Responder zu identifizieren. Das würde erlauben, Therapieeffekte richtig einordnen zu können, weil Placebo-Responder zur Wirkunterschätzung einer Therapiemaßnahme führen und Nocebo-Responder zu einer Wirküberschätzung.

Schwierig bleibt allerdings die Beantwortung der Frage, ob die immens angewachsene Placebo-Forschung sich nicht selbst zu überholen droht, indem ein Phänomen als Placeboeffekt interpretiert wird, für das es andere plausible kausative Erklärungskonzepte gibt.

Prof. Dr. Dipl.-Psych. Christiane Kiese-Himmel, Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen