

41

Wolf Langewitz

Placebo – Nocebo

41.1	„Placebo“ – die unverstandene Macht zu heilen	493	41.4	Versuch einer erweiterten Analyse von Placebowirkungen	497
41.1.1	Komponenten der Placebowirkung	494	41.5	Ungewollte Noceboeffekte in der Arzt-Patient-Interaktion	498
41.1.2	Zum Geltungsbereich von Placebowirkungen	495	41.6	Ausblick	498
41.2	Placebos als wirksame „Substanzen“	495			
41.3	Placebo- und Nocebowirkungen als semiotisches Problem	496			

41.1 „Placebo“ – die unverstandene Macht zu heilen

„Placebo“ ist das lateinische Wort für „ich werde gefallen“ und meint – sehr allgemein formuliert – eine Art „Versprechen“, dass Beschwerden durch eine therapeutische Maßnahme eines Heilbehandlers, ob Arzt oder Quacksalber, verschwinden werden. Schonauer (1992) berichtet über die Geschichte des Begriffs, dass es im lateinischen Spätmittelalter bei christlichen Totenfeiern gebräuchlich war, den Psalm 116 zu zitieren: „*Placebo Domino in regione vivorum*“ („Ich werde dem Herrn gefallen im Lande der Lebenden“). In einem medizinischen Wörterbuch taucht der Begriff erst 1803 auf.

Die übliche Definition des Begriffs Placebo bezeichnet eine inerte Substanz oder Intervention. Wenn mit dieser Definition Placeboeffekte gemessen werden, ergibt sich eine paradoxe Situation: Wie soll etwas, das *per definitionem* ‚nichts enthält‘, eine Wirkung entfalten? Wenn eine solche Wirkung eintritt, war diese Substanz oder Intervention ja nicht inert, und damit kann man eine eigentliche Placebowirkung nicht konstatieren.

Bei der Unterscheidung von Verum und Placebo wird in der Regel auf den Doppelblindversuch verwiesen (z. B. Schonauer 1999).

Nach dieser Definition gilt als Verum ein therapeutisches Agens,

- für dessen Wirksamkeit ein überindividuell gültiges theoretisches Fundament angenommen wird,
- das unter möglichst genau kontrollierten Bedingungen isoliert gegeben wird, ohne dass Versuchsteilnehmer oder Untersucher es identifizieren können,

- und für das ein eindeutiger Unterschied zwischen der Bedingung „Verum anwesend“ vs. „Verum abwesend“ nachweisbar ist.

Gemäß dieser Definition könnte man sagen, dass alles, was nicht Verum ist und dennoch einen positiven Effekt hat, **Placebo** sein muss. Ebenso sollte alles, was nicht Verum ist und einen negativen Effekt hat, **Nocebo** sein.

Die Forderung, sowohl Patient als auch Arzt zu „verblinden“, unterstreicht die Bedeutung, die die Medizin letztlich eben doch dem Individuum und seiner ganz eigenen Interpretation von Phänomenen beimisst; erstaunlich ist nur, dass die Bedeutung der individuellen Interpretation fast ausschließlich als zu eliminierender Störfaktor und seltener als eine wesentliche Möglichkeit gesehen wird, den Verlauf einer Erkrankung zu beeinflussen.

Neuere Definitionsversuche konzentrieren sich weniger auf den Inhalt einer Intervention/Substanz, sondern untersuchen die Kontextbedingungen, unter denen eine pharmakologisch inerte Substanz gegeben oder eine ‚Nonsensintervention‘ appliziert wird (Price et al. 2008). Dieser Forschungsansatz verzichtet auf eine positive Definition des Placebos und nennt alle Non-Verum-Interventionen Placebointerventionen, wenn sie zu einer Verbesserung führen, die sich vom natürlichen Verlauf (ohne jegliche Intervention) unterscheiden lässt. Möglicherweise entsteht die große Schwierigkeit bei der Definition des Placebobegriffs dadurch, dass Medizin und Pharmakologie von linearen Ursache-Wirkungs-Ketten ausgehen, um Heilungseffekte zu erklären. In diesem Verständnis müssen sich einzelne Komponenten als Ursache der Placebowirkung iden-

tifizieren lassen, denen dann einzelne Effekte zugeordnet werden können. Auch das semiotische Verständnis von Placebo (> Abschn. 41.3) geht von einer solchen 1:1-Beziehung kausaler Verknüpfungen aus. Vorstellbar wäre aber auch, dass es prinzipiell falsch ist, von *einzelnen* Komponenten eines Heilungs- oder Behandlungsprozesses auszugehen; die Vorgänge bei einer erfolgreichen Behandlung kranker Menschen sind womöglich immer so komplex, dass sie innerhalb *eines* Begriffssystems nie erschöpfend erklärt werden können. Oder anders formuliert: Eine hilfreiche Begegnung zwischen dem Arzt auf der einen und einem Hilfe suchenden Menschen auf der anderen Seite enthält mehr bedeutsame Komponenten, als im Einzelnen expliziert werden können.

Placebo und Verum haben ein wesentliches Problem gemeinsam: Die Wirksamkeit einer Intervention kann dadurch vorgetäuscht werden, dass eine messbare klinische Besserung den natürlichen Verlauf einer fluktuierenden Erkrankung widerspiegelt. Dies kann zum einen auf eine spontane Besserung zurückgeführt werden, zum anderen auf die Tatsache, dass Messwerte bei Messwiederholung eine unsystematische Regression zum Mittelwert aufweisen (*regression to the mean*). Diese Überlegung ist gerade bei Störungen mit einem langen Verlauf wie z. B. bei somatoformen Störungen relevant, da Patienten meist in einem Moment ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, in dem die Beschwerden ein unerträglich hohes Niveau erreicht haben. Jede Intervention einschließlich der Option Abwarten würde von der nachfolgenden und spontan einsetzenden Besserung profitieren (Price et al. 2008).

41.1.1 Komponenten der Placebowirkung

Die Autoren eines 1999 veröffentlichten Kommissionsberichts zu Händen des *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* innerhalb des britischen *National Health Service* (NHS) haben bis 1996 mit typischen Suchbegriffen 47 600 Literaturangaben gefunden, in denen die Begriffe *placebo* oder *non-specific* oder *incidental* identifiziert wurden (Crow et al. 1999). Diese Literaturübersicht zeigt, dass die Determinanten einer Placebo-Wirkung den Bereichen Arzt- und Patientencharakteristika, Besonderheiten der Arzt-Patient-Interaktion sowie Besonderheiten der Behandlungsmodalität und des Settings, in dem die Behandlung stattfindet, zugeschrieben werden können.

Als Mechanismen einer eigentlichen Placebowirkung werden die Auswirkungen von Erwartungen (*expectancies*), eine Reduktion von Ängstlichkeit, klassisches Konditionieren sowie Auswirkungen von sozialer Unterstützung diskutiert. Als Ergebnisvariablen lassen sich Arbeiten finden, die den Gesundheitszustand, subjektive Patientenberichte und Veränderungen bestimmter unabhängiger Messparameter (*objective measures*) untersucht haben. Ganz im Sinne dieses Lehrbuchs folgert diese Autorengruppe aus der Literaturübersicht, dass die Erwartungen der Patienten wahrscheinlich das am weitesten greifende Agens sind, über das Placebos ihre Wirkung entfalten.

Oder anders ausgedrückt: Die Bedeutung, die Menschen einem Zeichen zuweisen, entscheidet über seine Funktion als Placebo oder Nocebo.

Erwartungen können sich entsprechend den Arbeiten von Bandura (1997) auf das Ergebnis bestimmter Handlungen richten (*outcome expectations*) oder aber auf die wahrgenommene **Selbsteffizienz**, also die Überzeugung, dass man selber in der Lage ist, durch bestimmte Handlungen oder Verhaltensweisen ein erwünschtes Ergebnis zu erreichen. Diese Grundkategorien lassen sich sinnvoll weiter differenzieren: Ergebnisbezogene Erwartungen können sich auf eine eigentliche **medizinische Intervention** (z. B. eine Gastroskopie oder eine Operation) beziehen, sie können sich auf das **positive Ergebnis** einer Behandlung richten oder aber auf ein **negatives Ergebnis**; die beiden letzten Kategorien sind in der Regel das Ergebnis der Interaktion zwischen Arzt und Patient, bei der entweder die Skepsis oder der Enthusiasmus eines Arztes für die Behandlungserwartungen wesentlich sind.

Selbsteffizienz-Erwartungen beeinflussen zwei Ebenen: zum einen dadurch, dass die Fähigkeit des Patienten, sich **an Entscheidungen zu beteiligen**, verbessert wird (im Sinne von *patient education* oder *patient empowerment*), und andererseits dadurch, dass Patienten spezifische Fertigkeiten im Umgang mit den Konsequenzen einer Erkrankung oder der Behandlung der Krankheit selber vermittelt werden.

Zwei typische ältere Studien, in denen versucht wurde, ergebnisbezogene Erwartungen zu beeinflussen, sind die Arbeiten von Evans und Richardson (1988) sowie von Flood et al. (1993). Evans und Richardson untersuchen die Auswirkungen von Informationen mit optimistischem Inhalt bei Patientinnen nach totaler abdominaler Hysterektomie und berichten über schnellere Erholung, weniger gastrointestinale Probleme, kürzere fiebrige Episoden und frühere Entlassung aus dem Krankenhaus.

Flood und Kollegen zeigen, dass Männer, die erwarten, nach einem Prostataeingriff geheilt zu sein, ein Jahr nach dem Eingriff bessere Erholung zeigen als Männer, die der Operation keine solche positive Wirkung zuschreiben.

In neueren Arbeiten wird das ‚*Open-hidden*‘-Paradigma eingesetzt: Unterscheidet sich die Wirksamkeit von Analgetika, wenn die Substanzen offen sichtbar injiziert oder hinter dem Rücken des Patienten unbemerkt appliziert werden? Für alle getesteten Substanzen zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen auf die offen deklarierte Injektion; der Unterschied zwischen verdeckter und offener Bedingung ist nach Ansicht der Autoren ein Maß für die Bedeutung kontextueller Faktoren, die über die reine Substanzwirkung hinausgeht und als Placebo-Wirkung anzusprechen ist (Amanzio et al. 2001). In einer Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von günstigen Kontextbedingungen (Di Blasi et al. 2001) gibt es allerdings nur eine stringent nachweisbare Kontextvariable: Ärzte, die eine warmherzige, freundliche und unterstützende Atmosphäre schaffen, sind in ihren Interventionen erfolgreicher als Ärzte mit kühlem und distanzierendem, eher technischem Verhalten.

41.1.2 Zum Geltungsbereich von Placebowirkungen

Placebowirkungen sind mittlerweile bei vielen Krankheitsbildern nachgewiesen worden; dies schließt Herz-Kreislauf-Erkrankungen und neurologische Krankheitsbilder wie den Morbus Parkinson (z. B. Goetz et al. 2008) ein.

Gerade bei **chirurgischen Interventionen** ist die Frage sehr strittig, inwieweit eine rigide Placebokontrolle durchgeführt werden sollte. Anlass zu heftigen Diskussionen über dieses Problem gab ein Artikel von Freeman et al. (1999): 36 kompetente Erwachsene mit medikamentös nicht kontrollierbarer Parkinson-Erkrankung lassen sich auf drei Behandlungsarme randomisieren: bilaterale fötale Zelltransplantation von einem Spender pro Seite, bilaterale Transplantation mit Gewebe von vier Spendern pro Seite und bilaterale Placebochirurgie.

Bei den beiden Transplantationsgruppen und in der Placebogruppe wird im Abstand von einer Woche zweimal in Vollnarkose eine Hautinzision durchgeführt, auf jeder Seite wird ein ca. 2 cm messendes Bohrloch angelegt, das in der Kontrollgruppe allerdings die innere Schicht des Schädelknochens nicht komplett penetriert. In der Placebogruppe werden keine Nadeln in das Gehirn eingeführt, und es wird kein fötales Gewebe implantiert. Die Dauer der chirurgischen Eingriffe, ihre Vorbereitung und die perioperative Versorgung sind in allen Gruppen identisch. Postoperativ erhalten *alle* Patienten niedrigdosiertes Ciclosporin für sechs Monate, die medikamentöse Parkinson-Therapie wird beibehalten.

Die aktuellen Diskussionen um Sinn und Unsinn orthopädischer Eingriffe lassen sich gut in das Placebokapitel integrieren: Erst der Einschluss von Placebointerventionen hat deutlich werden lassen, dass der eigentliche Eingriff keinen Einfluss auf das Beschwerdebild der Patienten hat (Laupattarakasem et al. 2008). Ähnlich aufschlussreich waren Untersuchungen zur Wirksamkeit der laparoskopischen Durchtrennung von Briden bei Patientinnen mit unklaren chronischen Bauchschmerzen: Ein Placeboeingriff, bei dem nur die Bauchhöhle inspiziert wurde, ohne Briden zu durchtrennen, ist langfristig genau so (un-) wirksam wie der vollständige Eingriff inkl. Briendurchtrennung (Swank et al. 2003).

An der oben zitierten chirurgischen Arbeit von Freeman et al. lassen sich die ethischen Implikationen einer Placebokontrolle exemplarisch darstellen. Während Kommentatoren im *New England Journal of Medicine* Placebochirurgie vehement ablehnen, da sie Patienten einem substanziellen Anästhesie- und Operationsrisiko aussetzen würde, verteidigen die Autoren dieser Studie ihr Design mit dem Argument, dass auch Patienten in der Placebogruppe letztlich profitieren:

- Sie tragen dazu bei, die Behandlung einer neurologischen Erkrankung zu verbessern, unter der sie selber leiden.
- Sie erhalten eine kostenlose kompetente medikamentöse Behandlung.
- Sie bekommen die Möglichkeit, bei einem positiven Ausgang der Studie selber kostenlos eine Transplantation fötaler Zellen zu erhalten.

- Sie werden davor bewahrt, sich einer unnötigen Transplantation zu unterziehen, wenn sich diese als ineffektiv oder gar gefährlich herausstellen sollte.

Die Autoren belegen die Notwendigkeit, einen chirurgischen Eingriff einer Placebokontrolle zu unterziehen, mit einer Liste unterschiedlicher chirurgischer Interventionen, die sich im Nachhinein im besten Fall als nicht wirksam herausgestellt haben. Diese Liste umfasst routinemäßige Tonsillektomie, routinemäßige Zirkumzision, Ligatur der Arteria thoracica interna, Kühlen der Magenwand, Anlage eines jejunio-ilealen Bypasses bei morbidem Adipositas, Glomektomie bei Asthma, prophylaktisches Anlegen eines portokavalen Shunts etc.

Auch der Preis, der Name, die Farbe und vor allem die Neuheit können den Effekt eines Mittels steigern (De Craen et al. 1996) – Zusammenhänge, die klugen Ärzten schon lange geläufig waren. Von Trousseau (1801–1866) stammt der Rat an seine Kollegen: „*Nutzt eine Medizin, solange sie neu ist und die Macht hat, zu heilen.*“

41.2 Placebos als wirksame „Substanzen“

Selbst wenn man den Placebobegriff nur auf inerte Medikamente („Zuckerpillen“) bezieht, die im Rahmen einer placebokontrollierten Doppelblindstudie gegeben werden, sind die Auswirkungen der Placebogabe erstaunlich. In zwei epidemiologischen Studien – dem *Coronary Drug Project* 1980 und der *Beta Blocker Heart Attack Trial* (Horwitz et al. 1990) – senkte kompliantes Einnahmeverhalten von Placebo die Mortalität signifikant. Erstaunlich ist auch, dass Placeboeffekte ähnlich wie andere physiologische Veränderungen eine jahreszeitliche Rhythmik aufweisen: Bei Patienten mit Depression sind Placebos im Sommer dreimal wirksamer als in den Wintermonaten (Rabkin et al. 1987).

Placebos haben nicht nur positive Auswirkungen auf eine Erkrankung, sind also im eigentlichen Sinne „Placebos“, sondern führen auch zu unangenehmen Nebenwirkungen. In einer neueren Arbeit bei Hochdruckpatienten, die in einer Metaanalyse sechs aktive Medikamente und Placebo miteinander vergleicht, haben immerhin 30 % unter Placebo das Blutdruckziel erreicht, verglichen mit 58 % unter aktiver Behandlung. 13 % der Patienten, die Placebo erhielten, und 12 % derjenigen, die aktiv behandelt wurden, mussten die Therapie wegen ernsthafter Nebenwirkungen abbrechen.

Placebo verursachte ungefähr doppelt so häufig Kopfschmerzen wie eines der Verummedikamente, Gelenkschmerzen traten ungefähr zu 50 % häufiger auf und kalte Extremitäten fast dreimal so häufig. Nur über Schläfrigkeit berichten signifikant mehr Patienten unter aktiver Behandlung als unter Placebo (11,8 vs. 6,6 %; Preston et al. 2000).

Placeboeffekte sind nicht nur psychologische Wirkungen, wie noch 1986 von Spiro behauptet wurde. Placebowirkungen lassen sich auch bei der Untersuchung physiologischer und biochemischer Prozesse nachweisen. Dies wurde besonders sorgfältig bei der Analyse der analgetischen Wirkung von Placebos untersucht, die gemäß einer aktuellen Übersichtsarbeit auch dann nachweisbar ist, wenn Placebo mit einer *No-treatment*-Gruppe, also nicht nur mit einer Verumgruppe, verglichen wird (Hrobjartsson und Gotzsche 2001).

Inzwischen ist gut belegt, dass sich die analgetische Wirkung von Nonverum-Gaben auf opioidabhängige und nicht-opioidabhängige Mechanismen zurückführen lässt (Price et al. 2008): Placebowirkungen, die mit großen Erwartungen an die Wirksamkeit der Intervention verknüpft sind, lassen sich durch Naloxon blockieren, während Placeboeffekte, die z. B. durch vorgängige Konditionierung auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) ausgelöst sind, nicht opioidabhängig sind (Price et al. 2008). Wie die nicht durch Naloxon blockierbare Placeboanalgesie letztlich zustande kommt, ist allerdings nicht klar.

Klassisches Konditionieren wird auch als Erklärung herangezogen, wenn es darum geht, die Wirksamkeit von Therapieritualen bei der Verabreichung von Nonverum-Interventionen zu erklären; Bei diesem Wirkmechanismus wird zunächst einmal das Anfluten einer analgetisch wirksamen Substanz als unkonditionierter Stimulus (UCS) zu einer Schmerzlinderung als unkonditionierter Reaktion (UCR) führen. Dieser UCS ist allerdings an eine Reihe von rituellen Handlungen (Spritze aufziehen, Nadel aufsetzen, Hautdesinfektion, Stich etc.) gekoppelt, die nach mehreren Kopplungen mit dem UCS als konditionierter Stimulus schließlich eine Analgesie als konditionierte Reaktion bewirken.

Analgetische Placebowirkungen in der experimentellen Forschung

Die italienische Arbeitsgruppe um Amanzio und Benedetti hat sich seit den 1990er Jahren intensiv mit dieser Problematik auseinandergesetzt. Ihre Arbeiten werden in der bereits erwähnten aktuellen Übersichtsarbeit von Price (2008) zusammenfassend dargestellt.

Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass analgetische Placeboeffekte in opioidabhängige und opioidunabhängige Mechanismen unterteilt werden müssen. Die Art der Konditionierung entscheidet darüber, in welchem Ausmaß diese Mechanismen am Zustandekommen einer Placeboanalgesie beteiligt sind. Dabei scheinen kognitive Faktoren (die Analgetikuminstruktion) opioidabhängige Prozesse zu induzieren, während Morphin und NSAID selber über unterschiedliche Systeme Konditionierungsprozesse initiieren, die Naloxon-sensibel (Morphin) oder Naloxon-unabhängig (NSAID) sind.

Neuere Arbeiten nutzen die Möglichkeiten bildgebender Funktionsdiagnostik und belegen – wenig überraschend –, dass placeboinduzierte Analgesie sich in einer Abnahme neuronaler Aktivität von Hirnstrukturen widerspiegelt, die der sog. *pain matrix* (Thalamus, S1 S2, Gyrus cinguli anterior, Insel; > Kap. 19) zugeordnet werden (z. B. Price et al. 2007). Mittlerweile ist sehr deutlich, wie wichtig es ist, dass Patienten davon überzeugt sind, dass sie in den Genuss einer wirksamen Intervention kommen. In der Verlaufsuntersuchung der placebokontrollierten Implantation fetaler Zellen bei Parkinson-Patienten unterschieden sich Placebo und Verum nicht; entscheidend war, ob die Patienten glaubten, das Verum erhalten zu haben. War dies der Fall, zeigten sie 12 Monate nach dem Eingriff auf diversen psychologischen und funktionellen Skalen deutlich bessere Werte (McRae et al. 2004). Daraus folgt, dass randomisierte Interventionsstudien immer ergänzt werden müssen durch die Fragen: „Was erwarten Sie von der Behandlung?“ und „Haben Sie eine Idee, in welche Gruppe Sie randomisiert wurden?“.

Eine interessante Konsequenz der Placeboforschung könnte sich für die Behandlung von Schmerzzuständen bei dementen Patienten ergeben: Die Effizienz einer positiven Wirkungserwartung hängt davon ab, ob Patienten kognitiv in der Lage sind, eine solche Bewertung einer Intervention vorzunehmen. Wenn ihnen dies nicht (mehr) gelingt, profitieren sie nicht von der Placebokomponente einer Analgesie und benötigen höhere Analgetikadosen, um den gleichen Effekt zu erzielen (Benedetti et al. 2006).

41.3 Placebo- und Nocebowirkungen als semiotisches Problem

Wir haben in > Kapitel 1 ein Modell entwickelt, das den menschlichen Körper als gegliedertes System aus Subsystemen beschreibt, die durch Nachrichtennetze miteinander verbunden sind, und das selbst wieder in einem ständigen Nachrichtenaustausch mit seiner Umgebung steht. Entscheidend ist, dass lebende Systeme nach diesem Modell auf mechanische Ursachen nicht mit mechanischen Wirkungen reagieren, sondern Veränderungen ihrer Rezeptoren zu Zeichen kodieren, auf die ihre Reaktionen antworten.

Sebeok (1979) betont, das Placebophänomen sei für die Lehre der Zeichen, die Semiotik, ebenso faszinierend wie für die Medizin. Keine der beiden Wissenschaften könne die Rätsel, die dieses Phänomen aufgibt, ohne die andere lösen. Ullmann (1962) meint, die Placeboerfahrungen würden uns vor ein analoges Problem stellen wie die Frage nach dem Unterschied zwischen Lärm (Rauschen) und Sprechen. Wenn wir die physikalischen Eigenschaften des Sprechens messen, erhalten wir lediglich Informationen über Lärm; erst die Konzepte der Zeichenlehre machen Mitteilungen über das Sprechen.

Ein wichtiger Beitrag der Semiotik zur Lösung des Placebo-problems lässt sich aus ihrem Konzept für die Struktur des Zeichens gewinnen, das Zeichen als „zweiseitig“ beschreibt. Dieser Ausdruck besagt, dass Zeichen aus zwei Komponenten aufgebaut sind (Sebeok 1979). Von diesen ist die eine – nach unserer Terminologie das „Vehikel“ – ein „wahrnehmbarer“ (oder empfindbarer) Eindruck auf zumindest eines der Sinnesorgane des Empfängers. Die andere Komponente ist eine Information oder Nachricht, d. h. eine Bedeutung, die der Empfänger des Vehikels diesem erteilt.

Fassen wir therapeutische Maßnahmen, welcher Art auch immer, nach diesem Konzept als Zeichen auf, so können wir an ihnen eine „Vehikelkomponente“ unterscheiden, die physikalische, chemische, elektrische oder ähnliche Wirkungen auf die Sinnesorgane eines Patienten und/oder die Rezeptoren der Zellen und Organe seines Körpers ausübt. Diese Wirkungen lassen sich mit physikalischen, chemischen und anderen Methoden messen. Außerdem gibt es eine zweite, die „Informations-“ oder „Nachrichtenkomponente“. Sie entspricht dem „geheimnisvollen Etwas“. Sie enthält die Bedeutung, die der Patient und sein Organismus einer therapeutischen Maßnahme beimessen.

In einem Satz: Die Vehikelkomponente ist physikalische Energie, die semiotische Komponente ist Bedeutung. Um Placebo- (und Nocebo-) Wirkungen auf einzelne Wirkfaktoren zurückführen zu können, müssen wir daher die Hilfe der Zeichenlehre oder Semiotik in Anspruch nehmen (> Kap. 1).

Dies hat aber eine unerwartete Konsequenz: Da es praktisch keine therapeutische Maßnahme ohne Placebo- (oder Nocebo-) Wirkung gibt und sich überdies die Prozesse nach „Verum“-Gaben im Prinzip nicht von den Vorgängen unterscheiden, die durch Placebogaben ausgelöst werden, wird die Unterscheidung in „Verum“ und „Placebo“ überhaupt problematisch. Letzten Endes beruht sie auf der noch nicht hinterfragten Vorstellung des alten Modells für den Organismus, nach dem therapeutische Effekte kausalmechanische Wirkungen sein müssen, von denen man alle Effekte zu trennen habe, die nicht als solche Wirkungen zu deuten sind; denn sie könnten ja keine „wirklichen Wirkungen“ sein.

41.4 Versuch einer erweiterten Analyse von Placebowirkungen

In den bisher zitierten Arbeiten ist klar geworden, dass die Bedingungen, unter denen eine Intervention appliziert wird, eine entscheidende Rolle spielen. Es stellt sich die Frage, mit welcher Theorie am besten zu erklären ist, was das Wesentliche ausmacht, das darüber entscheidet, ob günstige oder ungünstige Bedingungen gewählt werden.

In der semiotischen Tradition dieses Lehrbuchs bietet sich an, über einzelne Komponenten solcher Bedingungen nachzudenken. Dazu könnten Sprach- oder Verhaltensweisen gehören, mit denen es gelingt, dem Patienten ein besonders fundiertes Vertrauen in eine ärztliche Intervention zu vermitteln. Es gibt allerdings bisher keine Arbeiten, die dem Arzt ein *konkretes Verhaltensrepertoire* an die Hand geben würden, das er berücksichtigen sollte, um eine besonders große Placebowirkung zu erzielen. Besonders schwierig wird es, wenn man erklären will, warum Medikamente wirksamer sind, an die die verschreibenden Ärzte selber glauben. Mit anderen Worten: Warum reicht es nicht, den Patienten im Unklaren darüber zu lassen, ob er Verum oder Placebo nimmt? Warum muss auch der Arzt verblindet werden? Doppelte Verblindung soll offenkundig verhindern, dass sich zwischen Arzt und Patient ein hilfreiches Klima entwickelt, das in der Überzeugung des Arztes wurzelt, etwas Sinnvolles zu tun; in diesem Sinne könnte der Placebowirkung der Intervention eine **Curabowirkung** des Arztes an die Seite gestellt werden (lat. *curabo*, ich werde heilen; Graz et al. 2005).

Wenn es bisher nicht gelungen ist, im Einzelnen zu definieren, wie Ärzte diese Überzeugung von der eigenen Wirksamkeit vermitteln, könnte das daran liegen, dass es kein schlüssiges Konzept in dieser Frage geben kann; die Vermittlung von Glaubwürdigkeit ist ein in hohem Maße individualtypisches Geschehen, für das sich keine allgemeingültigen Regeln aufstellen lassen. Dennoch kann sich jeder Leser sicherlich an Situationen erinnern, in denen es problemlos möglich war, einer anderen Person zu vertrauen; es ist also irgendwie gelungen, diese Atmosphäre von Vertrauen herzustellen. Anstelle der bisher nicht schlüssigen, am Einzelnen orientierten semiotischen Überlegungen lassen sich Ansätze beschreiben, die – in Anlehnung an die Neue Phänomenologie – darauf verweisen, dass Arzt und Patient nicht nur in einem komplexen Setting von einzeln zu beschreibenden Zeichen miteinander umgehen, sondern auch eingebettet sind in eine ‚Situation‘, deren Bedeutsamkeit im einzelnen nicht vollständig expliziert werden kann (Langewitz 2007). In diesem Sinne lässt sich Michael Balint (1984: 315) verstehen, wenn er sagt: *„Jeder Arzt schafft unwillkürlich, durch seine Art zu praktizieren, eine einzigartige Atmosphäre und versucht dann, seine Patienten danach auszurichten.“* Diese einmalige Atmosphäre charakterisiere den einzelnen Arzt, *„aber wir wissen noch zu wenig, als dass wir dogmatisch sein dürften. Es ist nach dem jetzigen Stand des Wissens [Anm. d. Aut.: das Buch erschien erstmals 1964] nicht möglich, feste Regeln zu definieren, die erklären, wann welches Vorgehen angemessen ist.“* (Balint 1984: 320)

Eine aktuelle Arbeit gibt empirische Hinweise darauf, in welchem Ausmaß sich eine positive Arzt-Patient-Beziehung auf eine Behandlung auswirkt: Kaptchuk et al. (2008) untersuchen Patienten mit Reizdarmsyndrom, die in drei Gruppen randomisiert wurden: eine Warteliste, eine Scheinakupunktur durch einen Arzt, der nur sehr eingeschränkt mit Patienten kommuniziert, und eine Scheinakupunktur durch einen Arzt, der sich Zeit für die Patienten nimmt. Das unterschiedliche

Arztverhalten wird definiert über die Dauer des Eingangsgesprächs (5 vs. 45 min), den Inhalt (Ankündigen der Prozedur vs. ausführliches Erheben der Auswirkungen der Erkrankung auf den Alltag, Erklärungsmodelle der Patienten etc.) und auf das Kommunikationsverhalten der Ärzte: Rederecht zurückgeben an die Patienten und Verständnis zeigen für das subjektive Leiden der Patienten. Nach drei Wochen finden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen: Der Anteil der Patienten, die eine deutliche Schmerzreduktion berichten, liegt in der Wartegruppe bei 28 %, in der Gruppe mit Akupunktur durch wenig interagierende Ärzte bei 44 % und in der Gruppe, in der freundliche und interessierte Ärzte die Scheinakupunktur vornahmen, bei 62 % (Kaptchuk et al. 2008).

41.5 Ungewollte Noceboeffekte in der Arzt-Patient-Interaktion

Mit den bisher angeführten Überlegungen lässt sich formulieren: Therapeutischer Nutzen ist die Summe aus therapeutischem Nutzen der (Verum-) Behandlung plus natürlichem Verlauf der Erkrankung plus Placeboeffekt. Umgekehrt gilt: Negative Therapieeffekte sind die Summe aus therapeutischem Nutzen der (Verum-) Behandlung plus natürlichem Verlauf der Erkrankung minus Noceboeffekt.

Als Beispiel für eine letztlich wenig erfolgreiche Kombination von Interventionsebenen ließe sich eine Konsultation vorstellen, bei der eine Intervention auf Verhaltensebene (z. B. Umstellen der Ernährung und mehr Bewegung) in einer biographisch günstigen Phase empfohlen wird (z. B. Möglichkeit, per Fahrrad zur Arbeit zu fahren), die aber letztlich durch einen frustrierten Arzt zum Scheitern verurteilt ist, weil er nach langen Praxisjahren davon überzeugt ist, dass sich Menschen durch wohlmeinende Ratschläge nicht erreichen lassen. Hier fehlt eine überzeugende optimistische Haltung, über die dem Patienten die Placebowirkung einer an sich sinnvollen Verumintervention vermittelt würde.

Eigentliche Nocebointerventionen sind ethisch nicht vertretbar; es gibt allerdings Situationen, in denen Ärzte in bester

Absicht durch ihr Verhalten negative Erwartungen wecken und so das Potenzial von Nocebowirkungen ungewollt ins Spiel bringen. Dazu gehört die häufig empfohlene Ankündigung einer schmerzhaften Prozedur („Gleich tut’s mal ein bisschen weh!“). Lang et al. (2005) berichten, dass solche Äußerungen die Schmerzintensität einer Prozedur signifikant steigern (Schmerzscore 3,9 vs. 2,8; $p = 0,03$). Ebenso führten entsprechende Warnungen zu einer deutlich gesteigerten Angst bei Patienten (Angstscore 4,4 vs. 3,2; $p = 0,0007$).

In einer Übersichtsarbeit fassen Benedetti et al. (2007) die bisher publizierten Ergebnisse der Placeboforschung zusammen und verweisen auf die Bedeutung des Oktapeptids Cholezystokinin (CKK-8) als Neuromodulator: Negative verbale Äußerungen erhöhen antizipatorische Angst vor Schmerz; diese Ängstlichkeit aktiviert zentrale CKK-Freisetzung, was die Schmerzübertragung erleichtert. Diese Autoren schlagen vor, die Auswirkungen von verbalen Interventionen mit positivem Inhalt („Das Medikament wird Ihnen gegen die Schmerzen helfen!“) und solche mit negativem Inhalt (s. oben) über die Aktivierung unterschiedlicher Rezeptoren zu erklären. Positive Äußerungen aktivieren das endogene μ -Opioid-System und haben Placebowirkung, negative Äußerungen aktivieren endogene CKK-Rezeptoren und haben Nocebowirkung.

41.6 Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass an jeder positiven Intervention der Kontakt zwischen Arzt und Patient beteiligt ist, wenn er als unterstützend und freundlich erlebt wird. Es ist zu hoffen, dass diese Erkenntnis dazu führt, dass die Bedeutung einer tragfähigen persönlichen Beziehung zwischen Patienten und Therapeuten anerkannt wird. Zeitbeschränkungen im Kontakt zwischen Arzt und Patient und die Betonung technischer Leistungen vermindern auch die Wirksamkeit anerkannter pharmakologischer oder technischer Interventionen, wenn diese allgemeinen therapeutischen Aspekte einer gelungenen Beziehung an Bedeutung verlieren.