

Gymnasium Petrinum Recklinghausen 2022

Facharbeit von Lara Katharina Schmitz

Placebo, aktuelle und perspektivische Einsatzgebiete im klinischen Alltag

Kurs: Projektkurs Academic Writing for Future Studies

Name des Fachlehrers /der Fachlehrerin: H. Gellert, K. Sommer

Eingereicht von: Lara Katharina Schmitz

Datum der Abgabe: 28.04.2022

Hinweis zur gendergerechten Formulierung:

Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten. Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mitgemeint, soweit die Aussagen dies erfordern.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	4
1.0 FORMEN VON PLACEBOS	5
1.1 ECHTE / REINE PLACEBOS	7
1.2 AKTIVE PLACEBOS	7
1.3 PSEUDOPLACEBOS / UNREINE PLACEBOS	7
2.0 WIRKUNGSWEISEN VON PLACEBOEFFEKTEN	8
2.1 ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE	8
2.2 NEUROBIOLOGISCHE MECHANISMEN	9
2.3. NON-RESPONDER UND VARIABILITÄT DER PLACEBOANTWORTEN VON PATIENTEN	10
3.0 DER NOCEBOEFFEKT	11
3.1 PHYSIOLOGISCHE ERKLÄRUNG DER WIRKUNGSWEISEN VON NOCEBOEFFEKTEN ...	12
3.2 AUSWIRKUNGEN VON NOCEBOEFFEKTEN.....	13
4.0 EINSATZ VON PLACEBOS / PLACEBOEFFEKTEN IM KLINISCHEN ALLTAG	15
4.1 OPTIMIERTE THERAPIEEFFEKTE BEI SCHMERZEN (PLACEBO-ANALGESIE)	16
4.2 ANWENDUNG IN DER MEDIZINISCHEN PSYCHOLOGIE (DEPRESSIONEN, ANGST).....	19
4.3 PLACEBOS BEI UNTERDRÜCKTEM IMMUNSYSTEM	20
5.0 ETHISCHE VERTRETBARKEIT IN DER THERAPEUTISCHEN PRAXIS	23
5.1 PLACEBOEFFEKTE ALS WIRKVERSTÄRKER	24
5.2 OPEN-LABEL-PLACEBOS	27
5.3 PLACEBOEFFEKTE DURCH KLASSISCHE KONDITIONIERUNG	28
5.4 PATIENTENGESPRÄCH MIT GROßER WICHTIGKEIT	30
6.0 POTENTIELLE AUSWIRKUNGEN AUF DIE AKTUELLE UND ZUKÜNFTIGE MEDIZIN/FORSCHUNG	31
6.1 AUSSAGEKRAFT DER AKTUELLEN FORSCHUNGS-LAGE	33
7.0 FAZIT	34
8.0 AUSBLICK	37
LITERATURVERZEICHNIS	39
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	41
ANHANG	43
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	47

Einleitung

In der folgenden wissenschaftlichen Arbeit geht es vorrangig um das Phänomen des Placeboeffekts und seinen möglichen Einsatz in verschiedenen Gebieten der klinischen Medizin als aktueller und zukunftsreicher Therapieansatz. Außerdem wird der nicht weniger wichtige, aber meist unbekanntere oder unbeachtete gegenteilige Noceboeffekt und seine Vermeidung aufgegriffen. Dieses zukunftsorientierte und relativ neuartige Gebiet der Forschung, sowohl mit erstaunlichen und signifikanten Erkenntnissen, als auch Möglichkeiten und Therapieansätzen, hat sich im Rahmen des Projektkurses Academic Writing for Future Studies als Thema dieser Facharbeit aufgrund der Relevanz als revolutionäre Behandlungsmethode an. Die Vernetzung von Psychologie und klinischer Medizin macht diesen Forschungsbereich darüber hinaus sehr interessant. Ziel der Arbeit ist die Evaluation der tatsächlichen Relevanz des Placeboeffektes im Hinblick auf den Einsatz im klinischen Alltag wie auch in zukünftigen Therapieansätzen.

Der Placeboeffekt wurde erstmals von dem amerikanischen Anästhesisten und Wissenschaftler Henry Knowles Beecher systematisch erforscht, nachdem er in seiner Funktion als Militärarzt im zweiten Weltkrieg tätig war. Als Notlösung injizierte er dort den verwundeten Soldaten bei einem Mangel an Schmerzmedikamenten stattdessen eine wirkstofffreie Kochsalzlösung mit der Angabe, es handele sich weiterhin um Morphin. Erstaunlicherweise konnte Beecher daraufhin eine Verbesserung der angegebenen Schmerzsymptomatik bei fast der Hälfte der Verwundeten feststellen. Sein daraufhin im Jahr 1955 veröffentlichtes Werk „The powerful placebo“ (Beecher, 1955), in der er die Notwendigkeit von doppelblinden Studien und ethischen Standards in klinischen Studien betonte, ist zurzeit die meistzitierte Referenz der Placeboforschung (vgl. Perry, 2012; Smith).

Bei Placeboeffekten handelt es sich also um eine nicht durch pharmakologische Präparate, sondern durch beispielsweise Placebotabletten, Erwartungen oder Erfahrungen hervorgerufene Besserung von Symptomen, Verbesserung der Wirkung von wirkstoffversetzten Medikamenten und weiteren nachweisbaren Phänomenen in der Medizin. Um das Leitthema „Placebo, aktuelle und perspektivische Einsatzgebiete im klinischen Alltag“ in dieser Arbeit zu diskutieren, wird mit einer Erläuterung der benötigten Fachbegriffe und verschiedenen Formen von Placebos begonnen. Anschließend erfolgt eine ausführliche Erklärung der individuellen Wirkungsweisen des

Placeboeffekts. Daraufhin wird das gegensätzliche Phänomen zum Placeboeffekt, der sogenannte Noceboeffekt, als wichtiger Teil zum Verständnis der komplexen Thematik dargestellt. Im weiteren Verlauf geht es um den Einsatz von Placebos und / oder Placeboeffekten im klinischen Alltag mit einem Fokus auf der Placeboanalgesie (Schmerzreduktion durch Placeboeffekte), der Behandlung von Depressionen und der Verwendung von Placebos als Wirkverstärker von immunsuppressiv wirkenden Medikamenten. In dem darauffolgenden Kapitel wird die ethische Vertretbarkeit von Placebotherapien diskutiert und Lösungsmöglichkeiten, wie der Einsatz von Placebos und Placeboeffekten als wirkverstärkende Therapie durch Ergänzung von Medikamenten, Open-label-placebos und der Klassischen Konditionierung von Placeboeffekten, vorgestellt. Zusätzlich dazu wird in diesem Rahmen das Konzept des Patientengesprächs als ausschlaggebender Faktor für Placebo- und Noceboeffekte weiter ausgeführt. Darauf folgt eine Evaluation der potentiellen Auswirkungen auf die gegenwärtige und zukünftige Medizin beziehungsweise Forschung, mit einer kritischen Auseinandersetzung der Aussagekraft der aktuellen Forschungslage rund um Placebo- und Noceboeffekte. Schlussendlich folgt ein Fazit der erläuterten Erkenntnisse und ein Ausblick auf zukünftige Forschungsfragen und Gebiete der Placeboforschung.

1.0 Formen von Placebos

Bevor die verschiedenen Formen von Placebos im Folgenden genauer analysiert werden, soll zunächst der grundlegende Begriff des Placebos erläutert werden. Der Begriff *Placebo* wird abgeleitet vom lateinischen *placebo*, was so viel bedeutet, wie „ich werde gefallen“. Bei Placebos handelt es sich um sogenannte Scheinmedikamente, also um Darreichungsformen, wie zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Dragees oder Infusionen ohne Wirkstoff, die das zu behandelnde Krankheitsbild maßgeblich beeinflussen könnten. Diese „weder spezifisch[en] noch charakteristisch[en], sondern äußerst vielfältig[en]“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.22) Placeboeffekte können sich auf psychische und körperliche Symptome auswirken und den Verlauf von Erkrankungen positiv beeinflussen. Dabei können Placebos manchmal nur zu geringen Veränderungen führen, aber es sind auch deutliche Symptomverbesserungen von bis zu 60% möglich (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.22). Weiterhin können Placeboeffekte auch ohne die Gabe von Placebos, also wirkstofffreien Präparaten wie beispielsweise

Zuckerpillen oder Kochsalzinfusionen allein durch Erwartungen, soziale Prozesse und Lerneffekte auftreten (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang).

Grundsätzlich wird in der Placebo-Literatur zwischen der Placeboreaktion bzw. synonym Placeboantwort (Placeboresponse) und dem Placeboeffekt unterschieden. Dabei umfasst die *Placeboantwort*, die als „Bruttoeffekt nach Gabe eines Placebos“ (Ludwig & Schuler, 2019, S.46) bezeichnet wird, drei wesentliche Komponenten. Dazu gehören als erstes im Rahmen einer Behandlung auftretende unspezifische Effekte, wie zum Beispiel der Hawthorne-Effekt. Dieser bezeichnet ein psychologisches Phänomen, das zu einer individuellen Verbesserung des Krankheitsbildes durch die alleinige Teilnahme an einer klinischen Studie führt. Die zweite Komponente stellt die mögliche spontane Besserung des Krankheitsbildes bei akuten Erkrankungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, die Besserung des Krankheitsbildes durch den natürlichen Krankheitsverlauf und statistische Artefakte (Regression zur Mitte), siehe Abbildung 1 (vgl. Neumaier, 2017, S.26, 27 / Meissner & Linde, 2013, S.8). Zuletzt gibt es dann die tatsächlich durch die Placebogabe als Scheinmedikament oder Placeboprozedur ausgelösten Veränderungen (vgl. Ludwig & Schuler, 2019, S.46).

Der oben genannte *Placeboeffekt* wird im Gegensatz zur Placeboantwort, als „Nettoeffekt nach Gabe eines Placebos abzüglich unspezifischer Effekte“ (Ludwig & Schuler, 2019, S.46) bezeichnet. Folglich setzt er sich ausschließlich aus den gesamten Veränderungen abzüglich der unspezifischen Effekte zusammen und ist somit zwangsläufig weniger signifikant als die Placeboantwort (Abbildung 1) (vgl. Ludwig & Schuler, 2019, S.46).

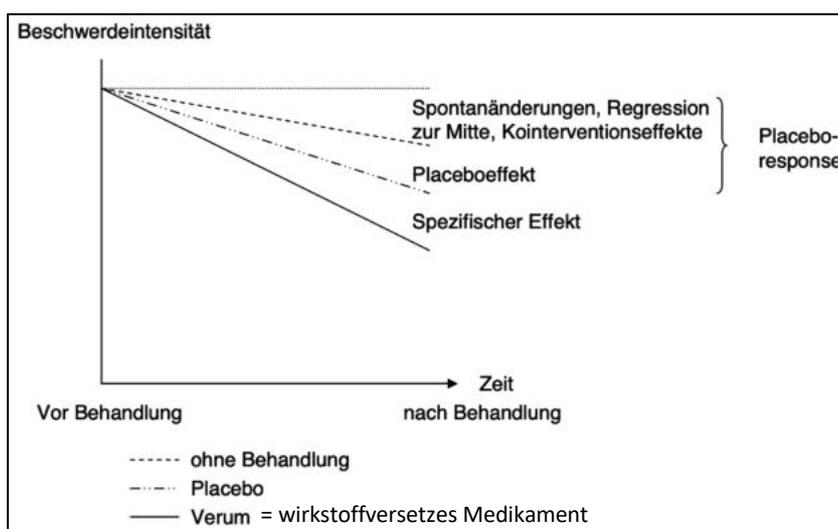


Abbildung 1 Schematischer Unterschied Placeboantwort und Placeboeffekt (Ludwig & Schuler, 2019)

1.1 Echte / Reine Placebos

Die sogenannten echten oder reinen Placebos bezeichnen die allgemein bekannte Form von Placebos. Es handelt sich dabei um Tabletten, Kapseln, Dragees oder Infusionen ohne pharmakologischen Wirkstoff, die durch ihr Aussehen, ihren Geschmack und ihre Auflösung bei der Einnahme nicht von dem echten Medikament (mit entsprechendem Wirkstoff) zu unterscheiden sind. Beispiele für reine Placebos sind unter anderem Milchzuckertabletten und Kochsalzinfusionen, -spritzen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.28).

1.2 Aktive Placebos

Eine weitere Form des Placebos ist das aktive Placebo. Diese spezielle Form erschwert für den Patienten die Unterscheidung der wirkstofflosen Placebos von den wirkstoffversetzten Medikamenten durch die Erzeugung der medikamenttypischen Nebenwirkungen. Das bedeutet, dass dem Placebo Wirkstoffe beigesetzt werden, die keine Besserung des jeweiligen Krankheitsbildes bewirken können, die aber für typische Nebenwirkungssymptome des spezifischen nachgebildeten Medikaments sorgen. Dabei wird beispielsweise in placebokontrollierten Schmerzstudien durch die Zugabe von Benzodiazepin, welches selbst nicht schmerzlindernd wirkt, eine leichte Benommenheit hervorgerufen, die typisch für Opioide enthaltende Medikamente ist (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.29).

1.3 Pseudoplacebos / Unreine Placebos

Überdies gibt es die ebenfalls mit pharmakologisch aktiven Substanzen versetzten Pseudoplacebos, die auch als unreine Placebos bekannt sind. Diese speziellen Wirkstoffe sind zwar aktiv, allerdings können sie bei der mit dem Placebo zu behandelnden Krankheit oder Beschwerde keine Wirkung haben. Sie sind folglich entweder zu niedrig dosiert oder unpassend zum jeweiligen Krankheitsbild. Ein Beispiel dafür wäre die Verschreibung von Antibiotika für Patienten mit einer durch Viren hervorgerufenen Erkrankung oder eine Verschreibung von Vitaminen, ohne einen diagnostizierten Vitaminmangel (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.31). Diese Art von unpassenden Pseudoplacebos sollte allerdings nicht verwendet werden, da beispielsweise

unnötige Nebenwirkungen und Belastungen des Körpers, der Organe, sowie speziell im Fall von Antibiotika Resistenzen auftreten können (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang).

2.0 Wirkungsweisen von Placeboeffekten

Die Wirkungsweisen hinter dem Placeboeffekt sind laut Prof. Dr. Bensons Aussage im Interview „erst in den letzten 20-30 Jahren systematisch besser untersucht worden“.

Grundsätzlich wirken Placeboeffekte bei subjektiven Empfindungen wie Schmerz oder Luftnot sehr gut und können dabei durch Erwartungen und Lernprozesse einfach beeinflusst werden. Aber auch objektiv messbare Werte wie Immunparameter oder Hormone, als Indikatoren autonomer Körperfunktionen, können über Placeboeffekte beeinflusst werden. Bei diesen objektiven Parametern sind Placeboeffekte allerdings im Gegensatz zu subjektiven Parametern nicht durch Erwartungshaltung, sondern nur durch körperliche Lernprozesse möglich (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Die Komplexität der Placeboeffekte und deren verschiedene Wirkungsweisen begründen sich auf den vielen beeinflussenden Faktoren. Dazu gehören beispielsweise persönliche Erfahrungen mit dem verwendeten Arzneimittel, allgemeine Einstellung des Patienten gegenüber Arzneimitteln, Angst der Patienten vor Nebenwirkungen, Überzeugungskraft des Therapeuten, Form und Farbe sowie Preis des Arzneimittels, Zahl der verabreichten Placebotabletten, -spritzen, Applikationsweg, Behandlungsumgebung, sowie kultureller und soziologischer Hintergrund des Patienten (vgl. Ludwig & Schuler, 2019, S.47).

2.1 Erwartungs- und Lernprozesse

Die ausschlaggebenden „Wirkmechanismen des Placebo-Effekts zeichnen sich insbesondere [in der] Konditionierung und [der] Erwartungshaltung der Patienten ab“ (Hauck, 2019, S.14). Dabei kann zwischen den Lernerfahrungen (klassische Konditionierung nach Pawlow) und der suggestiven Erwartungshaltung von Ärzten sowie Patienten unterschieden werden (vgl. Hauck, 2019, S.14-15). Zusätzlich spielen soziale Prozesse, also die Aneignung von Erfahrungen und Erwartungen am Beispiel anderer, eine Rolle. Das heißt, dass beispielsweise die Beobachtung einer Person, die nach der Gabe eines Schmerzmittels nahezu schmerzfrei ist, zu einer Wirkverstärkung des eigenen Schmerzmittels durch den Placeboeffekt führen kann (vgl. Benson, Interview, 2022,

Anhang). Die „Erwartung auf Befindlichkeit, physiologische Prozesse und End-Organfunktionen“ (Bingel, Schedlowski, 2019, S.30) hingegen kann beispielsweise im Patientengespräch oder durch das Lesen von Informationen beeinflusst werden. Wenn diese dann positiv und groß genug sind, können die entsprechenden Symptome positiv beeinflusst werden (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Die assoziativen Lernprozesse der klassischen Konditionierung im Sinne der „pharmakologischen Konditionierung“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.129) erklären einen weiteren großen Teil der Placeboeffekte. „Hierbei führt die wiederholte Assoziation eines neutralen Stimulus (z.B. Aussehen und Geschmack einer Tablette) als konditionierter Reiz (CS) mit der pharmakologischen Wirkung des Präparates (z.B. Schmerzlinderung = unconditionierter Reiz, US) zur sog. *konditionierten Reaktion*, welche nach wiederholter Kombination zwischen CS und US auch allein durch das wirkstofffreie Präparat (CS) ausgelöst werden kann“ (Bingel, Schedlowski, 2019, S.30-31). Dabei steht CS für den sogenannten *conditioned stimulus* und US für den *unconditioned stimulus*.

2.2 Neurobiologische Mechanismen

Die messbaren Auswirkungen dieser Erwartungs- und Lernprozesse können aufgrund von bildgebenden Verfahren hirnelektrophysiologisch und anatomisch lokalisiert, sowie von Verumeffekten unterschieden werden. Dabei können bei Placebo-Maßnahmen je nach Effekt unterschiedliche Hirnareale betroffen sein. Bei Scheinanalgetika scheint (laut MRT-Untersuchungen) die Aktivität der sich im Rückenmark befindlichen Neuronen, die auf die Verarbeitung von Schmerzreizen spezialisiert sind (Nozizeptoren), gehemmt zu werden. Sogar messbare Effekte der Schmerzverarbeitung im Zentralnervensystem (erste Stufe der Schmerzverarbeitung) sind möglich (vgl. Hauck, 2019, S.17). Dabei scheinen die intakten Funktionsabläufe eines Teils der Großhirnrinde (präfrontaler Cortex), der für Lernprozesse, Gedächtnisinhalte und emotionale Bewertung zuständig ist, eine Voraussetzung für die Entwicklung von Placeboeffekten zu sein. Diese Erkenntnis konnte durch die gewollte Störung dieses Hirnareals und bei Alzheimerpatienten im fortgeschrittenen Stadium, bei denen der präfrontale Cortex degeneriert ist, durch die Ausbildung von nur sehr eingeschränkten oder gar keinen Placeboeffekten festgestellt werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.130). Zusätzlich können die neurobiologischen Mechanismen hinter der Placeboanalgesie mit einer Aktivierung der

körpereigenen Systeme und Ausschüttung von endogenen Opioiden, auch Endorphine genannt, Dopamin und Cannabinoiden weiter erklärt werden. Wobei der Einfluss von Dopamin entweder als direkt schmerzlindernd oder als indirekter Einfluss über das Belohnungssystem noch ungeklärt ist (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.132-133). Weiterhin kann der Neurotransmitter Dopamin bei dem Placeboeffekt von Morbus Parkinson mit einer erhöhten Konzentration des dorsalen und ventralen Striatums (Teile des Gehirns) bei einer Placebogabe in Verbindung gebracht werden (vgl. Hauck, 2019, S.17).

2.3. Non-Responder und Variabilität der Placeboantworten von Patienten

Die Fragestellung über die verschiedene Größe von Placeboeffekten bei Patienten, beziehungsweise über die sogenannten Non-Responder ist aktuell eine populäre Forschungsfrage unter Placeboforschern, kann aber bislang noch nicht grundsätzlich beantwortet werden (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). „Im Rahmen der personalisierten Medizin wird dies zurzeit intensiv erforscht“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.137). Laut Prof. Dr. Sven Benson liegt die Schwierigkeit darin, dass „es nicht den einen Placeboeffekt gibt, sondern ganz viele“. Außerdem können sehr viele unterschiedliche Aspekte neben der Erwartung, dem Lernen und den sozialen Prozessen Einfluss auf die Placeboantwort haben (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Bei den namentlichen Non-Respondern handelt es sich um Patienten, die nur schwache oder gar keine Reaktionen auf die Placebogabe vorweisen. Dabei ist ausschlaggebend, wodurch sich diese Personen von den auf Placebos ansprechenden Respondern unterscheiden. Auf diese Fragestellung gibt es bisher allerdings nur Theorien. Eine davon besagt, dass „Theoretisch [...] alle Menschen Placeboeffekte entwickeln [können]. Dafür müsste allerdings das Gehirn funktionieren, insbesondere das Frontalhirn, das das Verhalten steuert, und andere tiefer gelegene Hirnareale. Ist die Kommunikation zwischen diesen Hirnarealen gestört, können sich keine Placeboeffekte mehr entfalten.“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.26). Ein weiterer Forschungsansatz betrachtet die genetische Ausstattung, beziehungsweise einen bestimmten Polymorphismus (häufige Genvariante innerhalb einer Population), der auch an anderen Stellen, wie bei der Schmerzempfindlichkeit eine Rolle spielt (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Als Beispiel dafür kann eine bestimmte genetische Variante in dem Enzym (Catechol-O-

Methyltransferase / COMT) angeführt werden, das die Signalvermittlung von Nervenbotenstoffen wie Dopamin und Opioiden im Gehirn beeinflusst. Bei dieser konnte „in PET-Untersuchungen [...] ein Zusammenhang zwischen einer Genvariante (Polymorphismus) in einem μ -Opiatrezeptor (OPRM1/A118G) und der Placeboanalgesie beobachtet werden“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.136). Gleichzeitig scheint diese Variante auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom zu stärkeren Placeboeffekten zu führen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.136).

Zusätzlich erwähnte Prof. Dr. Benson im Interview die Möglichkeit der verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften, wie beispielsweise Optimismus als Faktor für die Variabilität der auftretenden, bzw. nicht auftretenden Placeboeffekte (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang).

3.0 Der Noceboeffekt

Im Gegensatz zum positiven, meist erwünschten Placeboeffekt steht der negative, unerwünschte *Noceboeffekt* als Problem im klinischen Alltag. Das Wort *nocebo* kommt, wie auch der Begriff *placebo*, aus dem lateinischen und bedeutet so viel wie „Ich werde schaden“ (vgl. Isawa, et al., 2020, S.1). Dieses Phänomen äußert sich beispielsweise in einer Verschlechterung der zu behandelnden Symptome, in vermehrt auftretenden Nebenwirkungen sowie in einer Wirkungslosigkeit von pharmakologisch aktiven Medikamenten und wird allein durch negative Erwartungen oder Vorerfahrungen des Patienten „aber nicht durch die medizinische (pharmakologische) Behandlung selbst“ (Bingel & Schedlowski, 2019, S.30) hervorgerufen. Die mithilfe des Beipackzettels „aus juristischer und versicherungsrechtlicher Sicht“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.117) nachvollziehbare Absicherung der Medikamentenhersteller löst dabei in der täglichen klinischen Praxis viele unerwünschte Wirkungen aus und gilt damit als häufigster Auslöser von Noceboeffekten. Als weiteres Beispiel dafür lassen sich die in placebokontrollierten Studien als normal geltenden Beschwerden über Nebenwirkungen in der Placebogruppe anführen. In placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika klagten Placeboprobanden beispielsweise über pharmakologisch nicht mögliche Nebenwirkungen wie Gedächtnisprobleme und Magersucht. Aber auch bei Tumorpatienten unter Chemotherapie können Noceboeffekte wie Unwohlsein und Übelkeit schon auf dem Weg zum nächsten Behandlungszyklus durch Gerüche, die Sicht

des Krankenhauses oder allein durch den Gedanken an die bevorstehende Behandlung ausgelöst werden.

Aufgrund des Ausmaßes dieses bislang wenig erforschten Phänomens, suchen der Gesetzgeber sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland seit Längerem eine Lösung für die korrekte Aufklärung von Patienten, ohne die Herbeiführung von negativen Konsequenzen des Noceboeffekts (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.108-118). Außerdem wird eine Möglichkeit zur Neutralisierung dieser Phänomene, ähnlich wie beim Placeboeffekt erhofft, da diese die Erforschung von neuen Medikamenten (vor allem von Präparaten das zentrale Nervensystem betreffend) deutlich erschweren und die Ergebnisse verzerren können (vgl. Isawa, et al., 2020, S.1).

3.1 Physiologische Erklärung der Wirkungsweisen von Noceboeffekten

Die physiologische Erklärung von Noceboeffekten lässt sich in der Schmerztherapie auf die durch negative Erwartungen, bestehend aus „Erfahrungen in der Vergangenheit, das Beobachten von [...] Therapiemisserfolg bei anderen Personen sowie die direkte Information und Aufklärung durch den Arzt“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S. 115)) hervorgerufene Ausschüttung von bestimmten Neurotransmittern zurückführen. Es können dabei beispielsweise erhöhte Werte des Botenstoffs Cholezystokinin festgestellt werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.115). Das Cholezystokinin kann chemische Angstsignale in übertriebene Schmerzreaktionen übersetzen und spielt deswegen nicht nur bei der Stimulation von Darmbewegungen, sondern auch bei Angst- und Panikreaktionen eine Rolle (vgl. Lehnen-Beyel, 2006). Weiterhin kann es sinkende Werte der Endorphine Endocannabinoide und Dopamin verursachen, die zu einem gesteigerten Schmerzempfinden beitragen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.115).

Ein weiterer biochemisch messbarer Noceboeffekt ließ sich in Fabrizio Benedettis Studie zum Noceboeffekt feststellen. Er lud zwei Gruppen Studierende in sein Matterhorn-Laboratorium auf 3500 m Höhe ein. In dieser Höhe wird durch den niedrigen Sauerstoffgehalt über Cyclooxygenasen (Enzyme) die Prostaglandinsynthese (Hormon, das z.B. an der Schmerzvermittlung beteiligt ist) verstärkt, was zu einer Erweiterung der Gefäße und somit zu Kopfschmerzen führen kann. Eine Gruppe wurde über dieses

Phänomen aufgeklärt und 31 von 36 Personen klagten am Tag der Ankunft über Kopfschmerzen. In der anderen, uninformierten Gruppe berichteten nur 20 von 38 Studierenden über Kopfschmerzen. Bei der Nocebogruppe wurde daraufhin im Speichel eine signifikante Menge an Prostaglandinen nachgewiesen. Beredetti und seine Kollegen zogen darauf den Schluss, dass „die Kopfschmerzen [...] nicht von nichts [kommen], sondern daher, dass die negativen Erwartungen die Prostaglandin-Synthese angestoßen haben“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.112).

3.2 Auswirkungen von Noceboeffekten

Die Noceboeffekte können, wie bereits erwähnt, beispielsweise Nebenwirkungen von Medikamenten verschlimmern oder Nebenwirkungen bei Placebos (also pharmakologisch nicht wirksamen Stoffen) hervorrufen. Dabei können diese negativen Phänomene nicht nur durch das im späteren Verlauf genauer erläuterte Patientengespräch, vorherige Behandlungsverläufe und ähnlichem, sondern auch durch online-Informationen und ungenaue Erklärungen im Internet entstehen (vgl. Isawa, et al., 2020, S.4). Dies ist im Zeitalter der Digitalisierung und mit Zugang zu vielen verschiedenen Suchmaschinen, wie Google, verständlicherweise ein verbreitetes Problem. Zusätzlich kann hierbei die Rolle der sozialen Medien betont werden. Beispielsweise nahm in Neuseeland plötzlich, nach einem negativen Bericht über ein Thyroxinpräparat (Schilddrüsenhormon), die Anzeige von Nebenwirkungen bei den zuständigen Behörden stark zu (vgl. Hansen, Zech, & Benson, 2020, S.6). Laut Isawa et al. könne so zum Beispiel durch eine sehr genaue Erklärung der Nebenwirkungen die Stärke dieser ansteigen. Im Gegensatz zu Placeboeffekten ist das Gebiet der Noceboeffekte hingegen noch deutlich weniger erforscht, doch konnte in einigen Studien die Existenz und Schwere dieses Phänomens festgestellt werden. In einer Studie mit Brustkrebspatienten konnte beispielweise bei Patienten, die negative Erwartungen über Nebenwirkungen äußerten, eine höhere Rate an spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen, ein früheres Auftreten der Nebenwirkungen und eine erhöhte Verweigerung der Einnahme des Präparats festgestellt werden (vgl. Isawa, et al., 2020, S.4). In der folgenden Abbildung 2 sind beispielhaft Noceboeffekte erkennbar, wie sie sich in der Placebogruppe von Medikamentenstudien aus Neurologie und Psychiatrie als

Nebenwirkungs- und Abbruchraten feststellen lassen (vgl. Hansen, Zech, & Benson, 2020, S.2).

Erkrankung	Quelle	Nebenwirkungsrate (%)	
		In der Placebogruppe	
Parkinson-Krankheit	[16]	64,7	8,8
Alzheimer-Krankheit	[16]	57,8	6,6
<i>Multiple Sklerose</i>			
Symptomatische Therapie	[16]	25,3	2,1
Immunmodulierende Therapie		74,4	2,3
Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie	[31]	42	2,1
Amyotrophe Lateralsklerose	[16]	78,3	8,4
Restless-legs-Syndrom	[16]	45,4	2,1
Myasthenia gravis	[28]	80	2,4
Epilepsie	[16]	76,8	3,2
Fibromyalgie	[16]	59,9	9,6
<i>Migräne</i>			
Akuttherapie	[16]	18,5	0,3
Prävention		42,8	4,8
Depression	[16]	57,0	4,0
Schizophrenie	[24]	66,3	7,2

Abbildung 2 Noceboeffekte in Medikamentenstudien aus Neurologie und Psychiatrie (Hansen, Zech, & Benson, 2020)

Jedoch wirkt sich der Noceboeffekt nicht nur in einer Ausbildung oder Verschlimmerung von Nebenwirkungen, sondern auch in einer möglichen Wirkungslosigkeit von pharmazeutischen Präparaten aus. Bei einer Placebo-, Nocebestudie des potenten Schmerzmittels Remifentanyl konnte zum Beispiel bei negativer Erwartung der Probanden (Information über Unterbrechung der Schmerzmittelinfusion) trotz fortlaufender Medikamenteninfusion die Wirkung des Analgetikums fast vollständig aufgehoben werden. Auf diese Studie wird im weiteren Verlauf der Facharbeit in den Kapiteln Placeboeffekte als Wirkverstärker und Placeboanalgesie beispielhaft weiter eingegangen. Gleichwohl konnte diese Auswirkung des Noceboeffekts auch bei der Gabe von Rizatriptan bei Patienten mit Migräne in Studienumgebung festgestellt werden, nachdem ihnen die Information, es handele sich um ein Placebo, gegeben worden war (vgl. Hansen, Zech, & Benson, 2020, S.3). Behandelnde Ärzte und Therapeuten sollten

auf Grund dessen vor allem im Patientengespräch auf die Vermeidung und Minimierung von Noceboeffekten achten, um so eine möglichst effiziente Behandlung zu ermöglichen.

4.0 Einsatz von Placebos / Placeboeffekten im klinischen Alltag

Der Einsatz von Placebos in klinischen Studien dient hauptsächlich zur Prüfung neuer Wirkstoffe. Dabei darf der Placeboeffekt nicht bedeutender als der Effekt des zu prüfenden Wirkstoffes sein, da der neue Wirkstoff sonst möglicherweise keine Arzneimittelzulassung bekommen könnte. Um die Studien möglichst objektiv zu gestalten, werden die Patienten randomisiert (zufällig) der Verum- oder Placebogruppe zugeteilt. Dabei kann dann weiterführend zwischen *einfach blinden* (Patienten wissen nicht, was sie bekommen, der Versuchsleiter weiß es aber) und *doppelblinden* (Patienten und beteiligte Ärzte/ Wissenschaftler wissen nicht, wer Placebos/Verum bekommt) Studiendesigns unterschieden werden. Diese „doppelt verblindete[n] randomisierte[n], placebokontrollierte[n] Studien gelten als besonders glaubwürdig und als der *Goldstandard* bei der Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten oder medizinischen Maßnahmen“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.141). Allerdings kann die Aussagekraft von klinischen Studien durch unterschiedliche Patienteninformation, Kommunikation und Erwartungen der Probanden beeinflusst werden und somit die Wirkung des getesteten Medikaments stark gesteigert, aber auch geschwächt werden. Aufgrund dieser Ungenauigkeit versuchen Wissenschaftler mit neuen Ideen den „Störfaktor“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.32) des in diesem Fall unerwünschten Placeboeffekts zu verringern oder ganz zu eliminieren, um die eigentliche Wirkung des Präparats zu erforschen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.32, S. 148). Als Lösungsansatz dafür bietet sich die Möglichkeit des *4-Gruppen-Designs*, welches allerdings einen ausschlaggebenden finanziellen und zeitlichen Mehraufwand mit sich bringt. Dabei wird in der 1. Gruppe der Effekt einer offenen Placebogabe getestet, bei dem die Patienten die Information erhalten, dass es sich um ein Placebo handelt. In der 2. Gruppe wird dahingehend die reine pharmakologische Wirkung durch die Verabreichung des Verums mit der Information, es wäre ein Placebo, getestet. Der durch Erwartung ausgelösten Placeboeffekt wird in Gruppe 3 getestet, indem den Probanden das Placebo unter der Information, es wäre das Medikament, verabreicht wird. Zuletzt wird in der 4. Gruppe die Wechselwirkung zwischen Medikamentenwirkung und

Placeboeffekt geprüft, indem die Patienten das Medikament mit der Information, es handle sich um das Verum, bekommen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.148-149). Natürlich muss erwähnt werden, dass diese sogenannten placebokontrollierten Studien bei neuen Krebsmedikamenten oder neuen Verfahren für ähnlich schwerwiegende Erkrankungen aufgrund von ethischen und juristischen Gründen nicht eingesetzt werden, sondern in ihrer Testphase mit bereits zugelassenen oder angewandten Medikamenten verglichen werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.136). Um diese und weitere Forderungen an den Einsatz von Placebos in klinischen Studien gerecht zu werden, wird generell für jede Studie die Zustimmung einer Ethikkommission benötigt, die insbesondere auf den Schutz der Patienten achtet (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.152).

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werde ich mich nun allerdings auf den gewünschten Placeboeffekt als Therapieansatz fokussieren. Dabei werde ich auf den bekanntesten Bereich des Placeboeinsatzes, der Schmerztherapie, sowie auf die Therapie von Depressionen als subjektive Symptome und die wirkverstärkende Placebothherapie bei unterdrücktem Immunsystem (durch Immunsuppressiva) als messbares, objektives Gebiet eingehen.

4.1 Optimierte Therapieeffekte bei Schmerzen (Placebo-Analgesie)

Das System des Schmerzes als sehr subjektives Phänomen kann generell besonders ausgeprägte Placeboantworten hervorrufen und ist aufgrund der „nachgewiesenen Auslösbarkeit von Placeboeffekten, der großen klinischen Relevanz und der experimentellen Zugänglichkeit in der Placeboforschung bisher das am besten untersuchte System“ (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.3). Ein Beispiel für diese erwartungsgesteuerte Placeboanalgesie, beziehungsweise den erhöhten Effekt des Schmerzmedikaments, stellt eine Studie mit dem potenten Opioid Remifentanyl dar. Die erste Säule der Abbildung 3 stellt dabei die Baseline, also den Schmerz ohne den Einfluss von Medikamenten dar. Die zweite Säule verdeutlicht weiterhin den reinen Verumeffekt, also den Schmerz nach der Infusion von Remifentanyl ohne Erwartungen an eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Symptome. Allerdings kann anhand von Säule 3 der Abbildung 3 dort die Placeboanalgesie als Placeboeffekt bei positiver Erwartung, durch gezielte Information zur Infusion eines hochpotenten

Schmerzmedikaments, erkannt werden. Überdies ist aber auch ein Noceboeffekt bei negativer Erwartung durch die vermeintliche Unterbrechung der Schmerzmittelinfusion in der vierten Säule festzustellen, der die Wirkung des starken Schmerzmittels trotz fortgesetzter Infusion fast vollständig aufhebt, siehe Vergleich zur Baseline (vgl. Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.2).

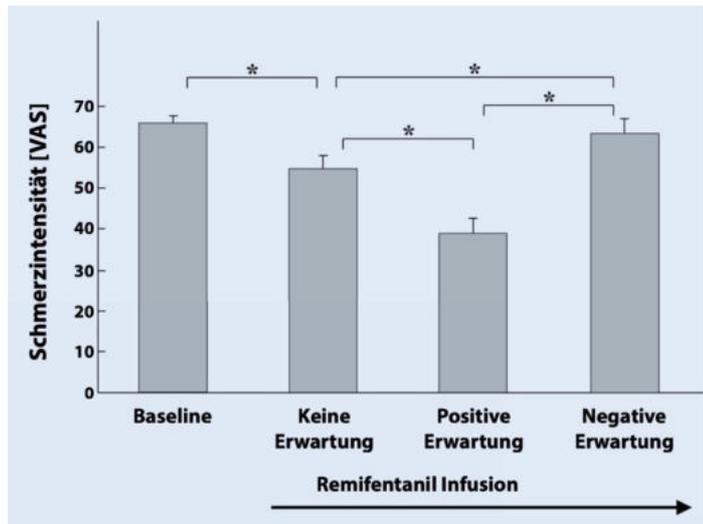


Abbildung 3 Placeboanalgesie bei potentem Schmerzmittel (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022)

Die Placeboanalgesie wirkt nachweisbar sowohl aufgrund der Hemmung der sensorischen Schmerzverarbeitung (Verarbeitung nozizeptiver Reize), als auch im absteigenden schmerzhemmenden System. Dabei ist die höhere Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC), der für die Repräsentation von Zielen und Erwartungen zuständig ist, kurz vor der Applikation eines Schmerzreizes zu beachten. Laut Asan et al. kodiert der dlPFC wahrscheinlich die Aspekte der positiven Erwartungshaltung. Während des Schmerzreizes hingegen konnte vermehrte Aktivität im rostralen anterioren cingulären Cortex (rACC) festgestellt werden und „über Verbindungen zum Hirnstamm und von dort absteigenden Bahnen wurde [...] die synaptische Weiterleitung der aus der Peripherie einkommenden nozizeptiven Signale direkt auf Rückenmarkssegmentebene gehemmt“ (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.3) und so eine *Top-Down-Regulation* hergestellt. Diese beiden genannten Hirnzentren (dlPFC und rACC) werden dabei durch eine Opioidaktivierung gereizt. So können „endogene Opioid[e] [...] also als der neurochemische Generator der oben beschriebenen Top-Down-Regulation identifiziert werden“ (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.4). Diese neurobiologischen und neurochemischen Reaktionen auf das Placebo stimmen dabei

tatsächlich mit den Prozessen überein, die nach der Gabe von echten, opioidhaltigen Schmerzmitteln festgestellt werden konnten. Das daraus folgende Ergebnis „Die Erwartung einer Schmerzlinderung wirkt also in der Endstrecke über die Ansteuerung derselben Mechanismen, die auch nach potenten analgetischen Effekt von Opioiden vermitteln“ (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.4) stellt trotzdem nicht die einzige Erklärung für die empfundene Schmerzlinderung dar. Eine weitere Rolle spielt bei der Placeboanalgesie vermutlich außerdem das Dopaminsystem und weitere höhere assoziative Hirnregionen, auf die ich allerdings aufgrund der schwachen Forschungsgrundlage nicht eingehen werde. Das Dopaminsystem betreffend scheinen Persönlichkeitseigenschaften wie Neugierde, Antrieb und Empfänglichkeit für Belohnungen, die mit der Funktion von Dopamin verbunden sind, zuträglich für eine Placeboanalgesie zu sein. Zusätzlich wird die Anatomie des Belohnungssystems (mesolimbisches System) als Faktor für die Wirksamkeit der Schmerzlinderung angesehen. Dabei scheint bei einem größeren Nucleus accumbens (NAc), Bereich des mesolimbischen Systems, eine wirksamere Placeboanalgesie möglich zu sein. Die genauen Mechanismen auf diesem Gebiet sind allerdings noch nicht vollständig erforscht und müssen durch weitere Studien, beispielsweise durch Hemmung der Dopaminübertragung und Überwachung der placeboassoziierten positiven Erwartung, genauer charakterisiert werden (vgl. Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.5-6). Überdies bieten die Substanz Oxytocin und verschiedene endogene Cannabinoide weitere Forschungsansätze im Bereich der Placeboanalgesie, die in Zukunft weiter verfolgt werden sollten. Durch diese zukünftige Erkenntnis der Einflüsse von Neurotransmittern auf die Ausbildung und Stärke von Placeboantworten soll die individualisierte Pharmakotherapie dem Patienten zum maximalen Therapieerfolg verhelfen können (vgl. Asan, Bingel, & Kunkel, 2022, S.6-7). Zusätzlich wäre der Einsatz von „Placeboeffekten durch eine gezielte ärztliche Aufklärung und Information“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.61) zur Steigerung der Wirkung (teilweise Verdopplung) von potenten Schmerzmitteln möglich und könne so den Einsatz von nicht notwendigen Opiaten und damit deren Nebenwirkungen reduzieren. Außerdem könnte dadurch beispielsweise das große Problem des Suchtpotentials vieler Schmerzmittel teilweise eingegrenzt werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.61).

4.2 Anwendung in der medizinischen Psychologie (Depressionen, Angst)

In der Behandlung von Depressionen mithilfe von Antidepressiva scheint der Placeboeffekt laut einer Meta-Analyse (96 Studien aus 25 Jahren) generell mit einem Anteil von bis zu 70% einen Großteil der Wirkung zu bestimmen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.68). Trotz der Subjektivität von Ängsten und Depressionen konnte eine systemspezifische Aktivierung neurobiologischer Parameter beispielsweise bei Placebo-Anxiolytika (Wirkstoffklasse zur Verminderung übermäßiger oder krankhafter Ängste) festgestellt werden. Dabei geht die Gabe dieser Placebos mit Veränderungen in denselben zentralen Netzwerken, wie bei der Verabreichung von Diazepam (kann auch als Anxiolytikum verwendet werden) einher. „Wobei das Ausmaß dieser Aktivierungsänderung in Arealen der Emotionsregulation sowohl mit der Behandlungserwartung als auch mit der tatsächlichen angstlösenden Wirkung korreliert“ (Bingel, Schedlowski, 2019, S.33). Vergleichbares konnte bei der Wirkung von Placebos als Ersatz für SSRI Fluoxetine (Antidepressiva) bei Patienten mit Depressionen gezeigt werden. Dabei „beeinflusst sogar die individuelle genetische Ausstattung in relevanten Neurotransmittersystemen das Ansprechen auf Placebobehandlungen von Angst und Depression“ (Bingel, Schedlowski, 2019, S.34).

Allerdings ist bei der Behandlung von Depressionen auch der unerwünschte und schadende Noceboeffekt aufgrund der erwarteten Nebenwirkungen von Antidepressiva naheliegend und sollte von den zu behandelnden Ärzten sehr ernst genommen werden. Die hohe Anfälligkeit von depressiven Patienten für den Noceboeffekt liegt dabei laut Placeboforscher Prof. Winfried Rief aufgrund der negativen Erwartungen als Teil der psychischen Krankheit nah (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.111). Diese überdurchschnittliche Anfälligkeit lässt sich deutlich in placebokontrollierten Antidepressivastudien erkennen, in denen die Patienten vorab über mögliche Nebenwirkungen des Antidepressivums aufgeklärt wurden. Ein Viertel der Placebogruppe klagte anschließend über die spezifischen Nebenwirkungen und die Quote der Studienabbrecher aufgrund der Nebenwirkungen war mit 25% genauso hoch, wie bei den Verumpatienten (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.111).

Wie in einer umfassenden Analyse (500 Studien mit mehr als 100.000 Patienten) veröffentlicht wurde, zeigen die medikamentösen Antidepressiva zwar statistisch gesehen eine signifikant bessere Wirkung, doch profitierten nur etwa doppelt so viele Patienten

vom Antidepressivum wie vom Placebo. Aufgrund dessen und wegen der häufig starken Nebenwirkungen dieser Medikamente, wie Benommenheit oder Schwindel, als auch wegen der noch unklaren Langzeiteffekte liegt eine erneute Evaluation der Placebo- oder Medikamentengabe im Einzelfall nahe (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S. 181-182).

4.3 Placebos bei unterdrücktem Immunsystem

In diesem Kapitel wird der Einsatz von Placebos anstelle, beziehungsweise als Ergänzung von Immunsuppressiva näher erläutert. Dieser Therapieansatz wird aktuell noch nicht routinemäßig angewendet, sondern findet ausschließlich im Rahmen von Studien statt. Doch birgt er ein großes, bedeutendes Zukunftspotential. Im klinischen Alltag ist der Einsatz von Immunsuppressiva bei Organtransplantierten und Patienten mit chronischen oder entzündlichen Autoimmunerkrankungen lebenslang nötig. Diese Medikamente haben jedoch häufig starke Nebenwirkungen (vgl. Kirchhof, et al., 2018, S.1). Es können Herzkreislauferkrankungen, erhöhter Blutdruck, sowie Nieren- und Nervenschäden hervorgerufen werden. Durch gelernte (bzw. konditionierte) immunsuppressiv wirkende Placeboantworten könnte so die Dosis der Medikamente und folglich die Nebenwirkungen reduziert werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.87).

Im Folgenden wird dieser Forschungsansatz anhand der Studie über gelernte, immunsuppressiv wirkende Placeboantworten bei nierentransplantierten Patienten von Julia Kirchhof, Liubov Petrakova, Alexandra Brinkhoff, Sven Benson, Justine Schmidt, Maike Unteroberdörster, Benjamin Wilde, Ted J. Kaptchuk, Oliver Witzke und Manfred Schedlowski genauer erläutert. Diese Studie ist deswegen hervorzuheben, da die insgesamt 30 Patienten (mit stabilen Nierenfunktionen für min. 6 Monate) bereits vor Beginn der Studie mit Immunsuppressiva (Calcineurininhibitoren) behandelt wurden. Die Placebothherapie als Wirkverstärker griff somit in eine bereits laufende medikamentöse Therapie ein. Abbildung 4 stellt den Ablauf der Studie dar. Am ersten Tag der Studie (Baseline) wurde bei den Patienten mithilfe von Blutabnahmen nach der Medikamenteneinnahme die Immunfunktion (Teilungsfähigkeit von speziellen weißen Blutkörperchen) und mehrere neuroendokrinen Parameter / verschiedene Hormone gemessen. In der Akquisitionsphase (Anlernungsphase: Tag 2-4) nahmen die Teilnehmer ihre Routinemedikamente zusammen mit einem grün gefärbten, geschmacklichen

Stimulus zweimal am Tag (12 Stunden Rhythmus) für 3 Tage ein. In der folgenden Pause (2 Tage) wurde die Medikamenteneinnahme nicht mit dem Stimulus kombiniert. In den darauffolgenden sogenannten Evokationstagen (Tag 7-8) erfolgte zusätzlich zur morgendlichen und abendlichen Medikamenteneinnahme eine Einnahme von jeweils 2 Placebotabletten zusammen mit demselben grün gefärbten, geschmacklichen Stimulus, sowie eine erneute Blutabnahmen am letzten Evokationstag.

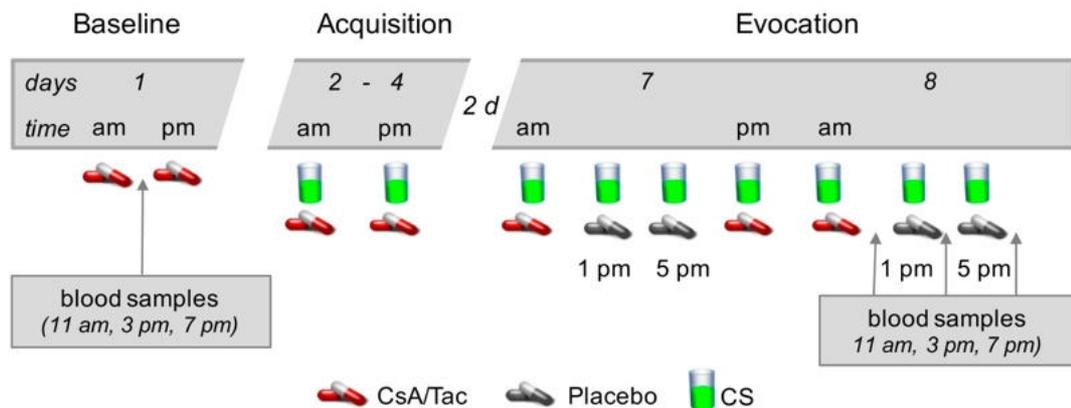


Fig. 3. During baseline measures (day 1; without any drug-cue association), blood samples were taken at three different times: 2, 6, and 10 h after morning (9 AM) drug intake. During the acquisition days 2-4, the immunosuppressive drug intake (CsA or Tac) at 9 AM and 9 PM was combined with the CS (green-colored, new-tasting drink). During evocation days (study days 7 and 8), the morning and evening drug intake was again combined with the CS. In addition, patients received placebo pills 4 h (at 1 PM), as well as 8 h (at 5 PM), together with the CS. At the second evocation day, blood samples were taken at three times: 2, 6, and 10 h after morning drug intake (9 AM).

Abbildung 4 Studienaufbau Immunsuppressiva (Kirchhof et al., 2018)

Die entnommenen Blutproben wurden daraufhin analysiert und verglichen. Grundsätzlich konnte eine signifikant größere Hemmung der T-Zellen-Teilungskapazität nach Einnahme der Medikamente am zweiten Evokationstag erkannt werden, was zu einer erhöhten Effektivität der Immunsuppressiva ohne Dosiserhöhung führte (Abbildung 5). Zusätzlich stellt sich der Trend einer konditionierten Hemmung der γ -IFN (Gamma-Interferone) 10 Stunden nach Medikamenteneinnahme als weiterer positiver Forschungsansatz dar (Abbildung 5). Bei dem Botenstoff IL-2 (Interleukin 2) und den Hormonen Noradrenalin und Adrenalin konnten keine weiteren Erkenntnisse gewonnen werden, da sich keine signifikanten Unterschiede oder Trends abzeichneten (Abbildung 5&6). Hingegen zeigte sich ein Trend in Form einer Absenkung des Kortisol-Blutspiegels 6 Stunden nach Medikamenteneinnahme am 2. Evokationstag (Abbildung 6). Weiterhin konnten keine Unterschiede zwischen den immunologischen oder endokrinen Parametern von weiblichen und männlichen Patienten festgestellt werden. Laut den Autoren der Studie fußt die oben genannte gelernte Placeboantwort auf die Kommunikation zwischen

dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem, sowie auf die Fähigkeit des Organismus physiologische Prozesse mithilfe von Konditionierung zu lernen (vgl. Kirchof, et al., 2018). Genauer werden im Gehirn Verknüpfungen zwischen den für Geschmackswahrnehmung zuständigen Arealen und den für das Lernen zuständigen Arealen (z.B. Amygdala, Inselcortex) hergestellt. Bei einer erneuten Aussetzung des Geschmackreizes, „wird das gelernte Signal über das sympathische Nervensystem an die Immunzellen in den Immunorganen wie der Milz und den Lymphknoten weitergegeben“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.134) und die Immunabwehr wird unterdrückt.

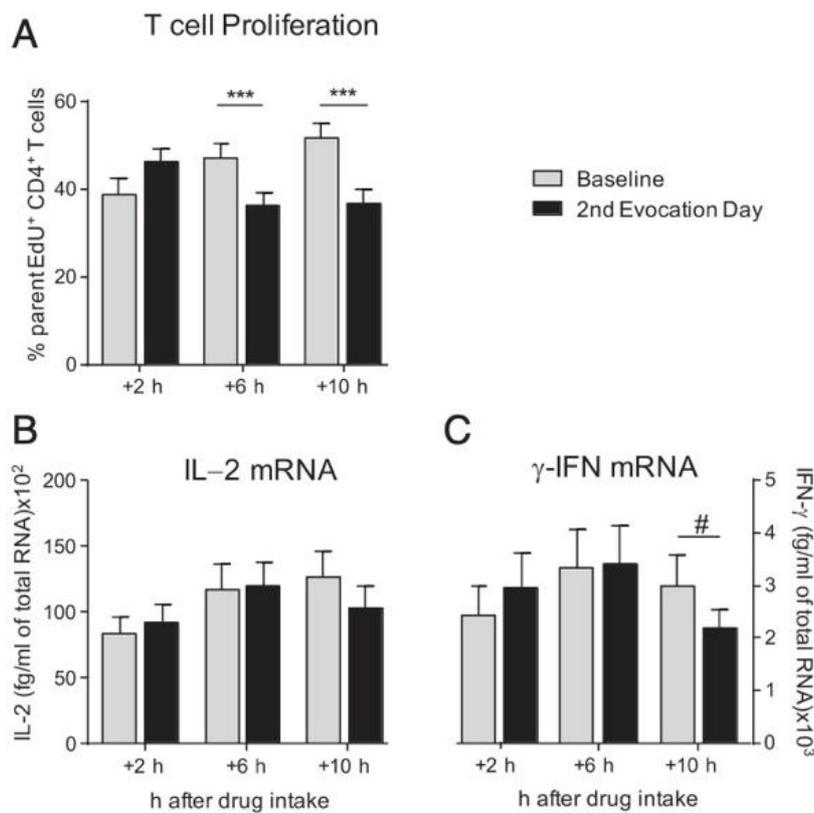


Fig. 1. Proliferation of CD4⁺ T cells (A), IL-2 (B), and γ-IFN mRNA (C) expression in CD3⁺ cells 2, 6, and 10 h after morning drug intake at baseline and during the second evocation day (data are shown as means ± STE). ****P* < 0.001; #*P* = 0.07.

Abbildung 5 Botenstoffe im Studienverlauf (Kirchof et al., 2018)

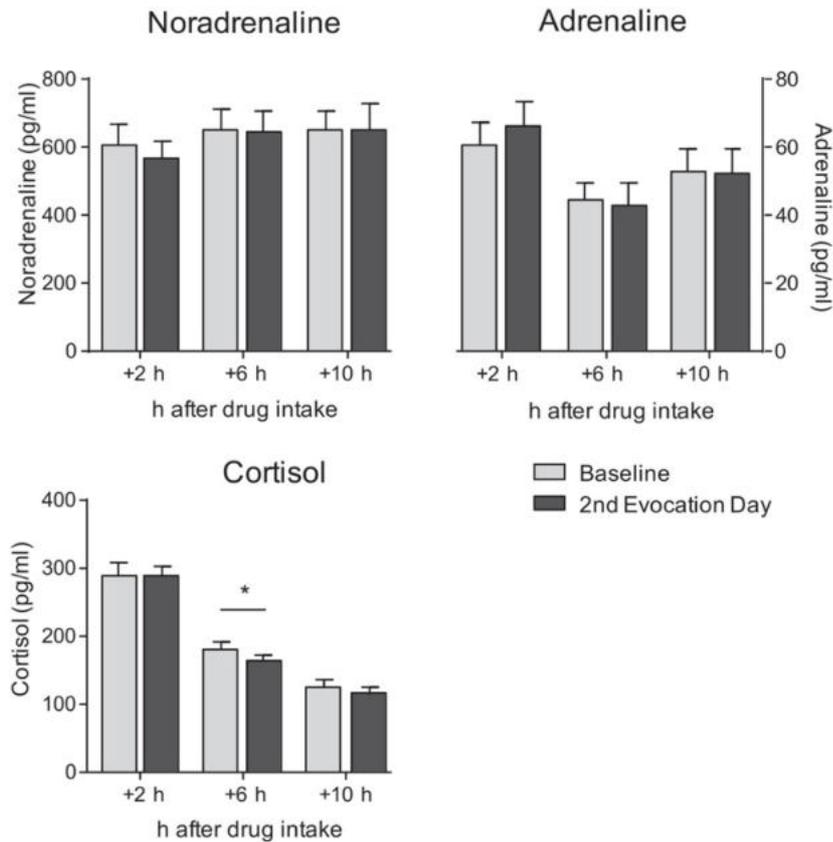


Fig. 2. Noradrenaline, adrenaline, and cortisol plasma levels (picograms per milliliter) 2, 6, and 10 h after morning drug intake at baseline and during the second evocation day (data are shown as means \pm STE). * $P = 0.06$.

Abbildung 6 Hormonspiegel im Studienverlauf (Kirchhof et al., 2018)

Allerdings sind die genauen Mechanismen hinter diesem Phänomen der erlernten Immunantwort noch unklar und müssten in weiteren Studien erforscht werden. Weiterhin sind Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten und anderen Immunsuppressiva (z.B. für chronische Autoimmunkrankheiten) über längere Zeiträume nötig, um eine klinische Anwendung zu ermöglichen. Trotzdem sind die Ergebnisse dieser Studie, bestehend aus einer chemisch nachweisbaren Placeboantwort, als eine weitreichende Erkenntnis anzusehen, da sie damit der Annahme Placeboeffekte seien nur bei subjektiven Krankheitsbildern vorhanden, widersprechen (vgl. Kirchhof, et al., 2018).

5.0 Ethische Vertretbarkeit in der therapeutischen Praxis

Grundsätzlich gilt die Behandlung von Patienten mithilfe von Placebos ohne deren Wissen als ethisch nicht vertretbar, da das Vertrauensverhältnis zwischen Patienten und Ärzten gebrochen oder missbraucht wird (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Diesen

Standpunkt vertritt die gegenwärtige theoretische „Mainstream“-Medizin im angloamerikanischen, wie im deutschen Sprachraum, wobei zusätzlich zum Vertrauensbruch eine gravierende Verletzung des Selbstbestimmungsrechts angeführt wird (vgl. Schöne-Seifert, 2019, S.71). Allerdings lässt sich aus anonymen Umfragen (insbesondere aus den USA) feststellen, dass fast alle befragten Hausärzte oder Fachärzte bereits Placebos verschrieben haben, ohne die Patienten davon in Kenntnis zu setzen (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Zusätzlich fordern Gegenstimmen, wie die Bundesärztekammer, im Gegensatz dazu eine ethische Vertretbarkeit der verdeckten Placebogabe, wenn keine geprüften wirksamen (Pharmazeutika-)Therapien vorhanden sind, es sich um relativ geringe Beschwerden handelt, der ausdrückliche Wunsch der Patienten nach einer Behandlung vorliegt und eine Aussicht auf Erfolg nach einer Placebobehandlung gegeben ist. Dann sei die ethische Behandlung mit Placebos vertretbar (vgl. Schöne-Seifert, 2019, S.72). Um das Problem der ethischen und rechtlichen Vertretbarkeit einer dem Patienten unbewussten Placebogabe zu umgehen, bieten sich drei bereits in der Praxis genutzte Therapiemöglichkeiten an. Dazu gehören die Placebogabe oder die Nutzung des Placeboeffekts als Wirkverstärker zusätzlich zum wirkstoffversetzten Medikament, das Konzept der Open-label-placebos (offene Placebo Gabe) und das Training des Placeboeffekts. Weiterhin sollte die ethisch und rechtlich gerechtfertigte Ausnahme der verdeckten Placebogabe in Medikamentenstudien erwähnt werden, da die Teilnehmenden dort über ihre 50-zu-50-Prozentchance auf ein Verum oder ein Placebo aufgeklärt werden (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang).

5.1 Placeboeffekte als Wirkverstärker

Grundsätzlich wirken bei der Einnahme von wirkstoffversetzten Medikamenten immer zwei Effekte: der pharmakologische, durch den Wirkstoff hervorgerufene Effekt und der Placeboeffekt. Dieser spezifische Placeboeffekt, der ohne die Gabe von physischen Placebos (z.B. Tabletten) wirkt, kann durch die Beeinflussung der psychosozialen Behandlungskomponente nachgewiesen werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.58-59). Aus dem Interview mit Prof. Dr. Sven Benson wird deutlich, dass diese Nutzung des Placeboeffekts als Verstärkung von wirkstoffversetzten Medikamenten, wie Schmerzmittel oder blutdrucksenkenden Mitteln, als sehr wichtige, alltägliche, klinische Anwendung ernstgenommen werden sollte. Selbst bei stark wirksamen Schmerzmitteln,

die beispielsweise nach Operationen verabreicht werden, kann durch das Wissen über die Verabreichung dieser Medikamente eine positive Erwartung entstehen, die zu einer Maximierung und möglichen Verdopplung der Wirkung führt (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Dabei stellt sich heraus, dass die „Versteckte Medikamentengabe (Der Computer verabreicht das Medikament. Der Patient weiß nicht, wann das geschieht.)“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.59) im Gegensatz zur „Offene[n] Medikamentengabe (Der Arzt verabreicht das Medikament)“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.59) eine deutlich niedrigere Schmerzlinderung aufweist. Der Unterschied zwischen der Höhe der Schmerzlinderung lässt sich also auf die Placeboanalgesie zurückführen. Diese Signifikanz der offenen, erwarteten Medikamentengabe im Gegensatz zur verdeckten, unerwarteten zeigt sich auch bei post-operativen Patienten mit starken Ängsten (hohe state anxiety scores auf der State-Trait Anxiety Inventory-State (STAI-S) scale) in der Studie von Benedetti et al., die mit Diazepam behandelt wurden. Einigen Patienten wurde dabei das Medikament offen verabreicht, den anderen verdeckt. Etwa 2 Stunden nach der Injektion konnte eine stark signifikante Reduktion der STAI-S Skala in der Gruppe der offenen Medikamentengabe festgestellt werden (Abbildung 7a). Hingegen schien das unbewusst verabreichte Diazepam fast ineffizient gewesen zu sein (Abbildung 7a). Über dies konnte auch bei der Unterbrechung der Diazepamverabreichung ein deutlicher Unterschied erkannt werden. Dabei führte die Unterbrechung der offenen Medikamentengabe 4 bis 8 Stunden nach dem Medikamentenstopp zu stark ansteigenden Ängsten, wohingegen bei dem verdeckten, dem Patienten unbewussten Medikamentenstopp, keine signifikanten Veränderungen des Angstzustandes deutlich wurden (Abbildung 7b). Dieses Phänomen erklären die Forschenden anhand der Erwartung der Angstrückkehr nach Medikamentenabsetzung bei der offenen Unterbrechung. Dieser Unterschied zwischen der offenen und der verdeckten Medikamentengabe kann also als Placeboeffekt gewertet werden, obwohl kein wirkliches Placebo verabreicht wurde (vgl. Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011, S.652, S.657).

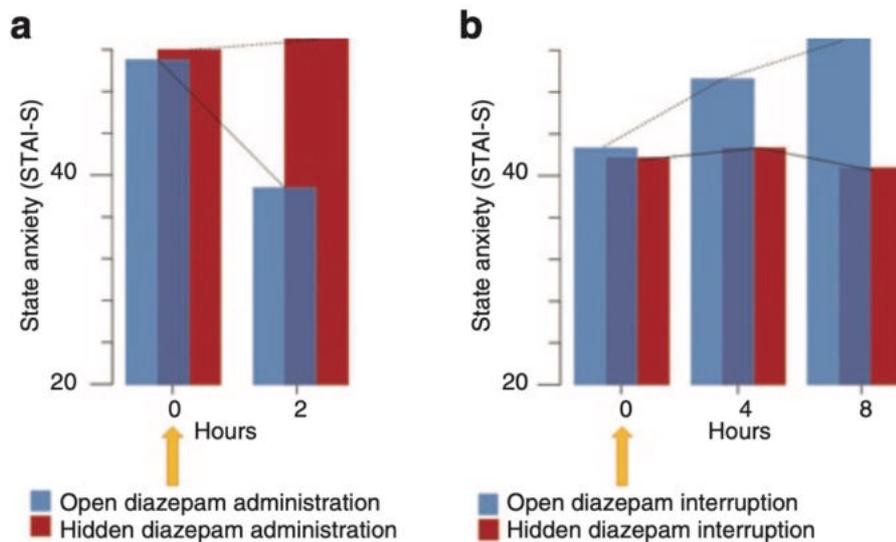


Abbildung 7 Offene vs. verdeckte Medikamentengabe (Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011)

Als aussagekräftiges Experiment für die Bestätigung dieses Sachzusammenhangs kann außerdem die Studie der Neurologin Ulrike Bingel mit ihrem Forscherteam aus dem Jahr 2011 angeführt werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.60-61). Dabei wurden 22 jüngeren, gesunden, weiblichen und männlichen Testpersonen mithilfe einer Heizplatte viermal unter verschiedenen Bedingungen Hitzeschmerzen zugefügt. Danach musste die Intensität dieser Schmerzen mithilfe einer Skala von 0 bis 100 angegeben werden. Zusätzlich wurden die Gehirnaktivitäten als Zeichen der Schmerzverarbeitung der Testpersonen während des Experiments mithilfe einer MRT-Untersuchung (Magnet-Resonanz-Tomografie) des Schädels analysiert. Im ersten Durchlauf erhielten die Probanden eine intravenöse Kochsalzlösung und bewerteten den Schmerz mit 66 Punkten. Dabei konnte Aktivität im zentralen Schmerzzentrum erkannt werden. Im zweiten Durchlauf wurde ihnen, ohne ihr Wissen, das starke Opioid Remifentanyl injiziert, doch die Schmerzintensität sank nur auf 55 Punkte, die Aktivität im Schmerzzentrum nahm ab. Im dritten Durchgang wurde die Injektion des Opioids angekündigt, der Wert sank auf 39 Punkte und die gemessene Schmerzaktivität nahm zusätzlich ab. Im vierten Durchgang bekamen die Probanden allerdings die Information, dass sie nun kein Remifentanyl mehr bekämen, obwohl es weiterhin injiziert wurde. In diesem Durchgang stieg die angegebene Schmerzintensität der Testpersonen auf 64 Punkte an und es konnte eine gesteigerte Aktivität im Hippocampus (Hirnareal zuständig für Gedächtnis und Angst) festgestellt werden, obwohl das Schmerzmittel gegeben wurde. Dabei erkennt man im dritten Durchlauf deutlich den Placeboeffekt der positiven

Erwartungshaltung mit einem Abfall der angegebenen und gemessenen Schmerzintensität, sowie im vierten Durchgang den Noceboeffekt durch die negative Erwartungshaltung und einem Anstieg der verspürten Schmerzintensität durch „neurobiologische Prozesse, die im Gehirn gesteuert werden“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.60-61). Die wichtigsten beschriebenen Forschungsergebnisse dieser Studie werden in Abbildung 8 aus dem Artikel *Hidden Administration of Drugs* vereinfacht dargestellt (vgl. Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011).

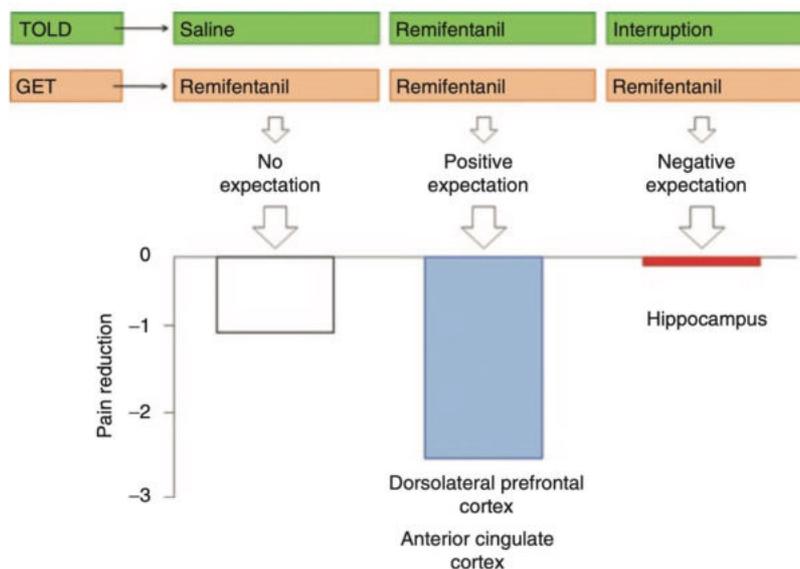


Abbildung 8 Positive und negative Erwartungen bei Schmerz (Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011)

5.2 Open-label-placebos

Als weiterer ethisch vertretbarer Therapieansatz mithilfe von Placebos lässt sich die Open-label-placebo-Therapie anführen. Das Konzept der Open-label-placebos beläuft sich auf die offene, dem Patienten genau erläuterte Verabreichung von Placebos. Dabei ist die „plausible Begründung über Wirkmechanismen“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.78) ein entscheidender Faktor für die Entwicklung eines Placeboeffekts. Die erste Studie, die die Gabe von Open-label-placebos als eindrucklich wirksam belegt (Harvard Medical School 2010) wurde inzwischen durch weitere Studien in den Bereichen Depression, Migräne, chronische Rückenschmerzen und therapiebedingte Müdigkeit von Krebspatienten bestätigt (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.80). Diese offen gegebenen Placebos können sogar genauso gut wirken, wie die typischen verdeckt verabreichten Placebos. Insbesondere bei chronischen Schmerzkrankungen ohne

Therapieerfolge in der Vergangenheit kann Patienten dann die Wirkung der Placebos mit Hilfe von Formulierungen wie: „Das ist etwas, das hat keinen bestimmten Wirkstoff, aber aus Studien ist bekannt, dass es vielen Menschen hilft und die Selbstheilungskräfte anstößt“ verschrieben werden. Bei einer tatsächlichen Verbesserung des chronischen Schmerzes können die Patienten dann zusätzlich, durch die Erläuterung ihrer Selbstheilung vom Arzt, zu weiteren Therapien motiviert werden (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang). Eine weitere Bestätigung der Wirksamkeit von ethisch vertretbaren Open-label-placebos stellt eine Studie zur Behandlung von allergischer Rhinitis von Michael Schaefer, Tamay Sahin und Benjamin Berstecher dar. In dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung aller Symptome (Nase, Augen, Atmung, Mund, Haut) im Gegensatz zur Kontrollgruppe (ohne jegliche Behandlung, aber mit derselben ärztlichen Betreuung) festgestellt werden (vgl. Schaefer, Sahin, & Berstecher, 2018, S.9). Diese Erkenntnisse können in Abbildung 9 anhand von Angaben vor der Behandlung (pre) und nach der Behandlung (post) erkannt werden.

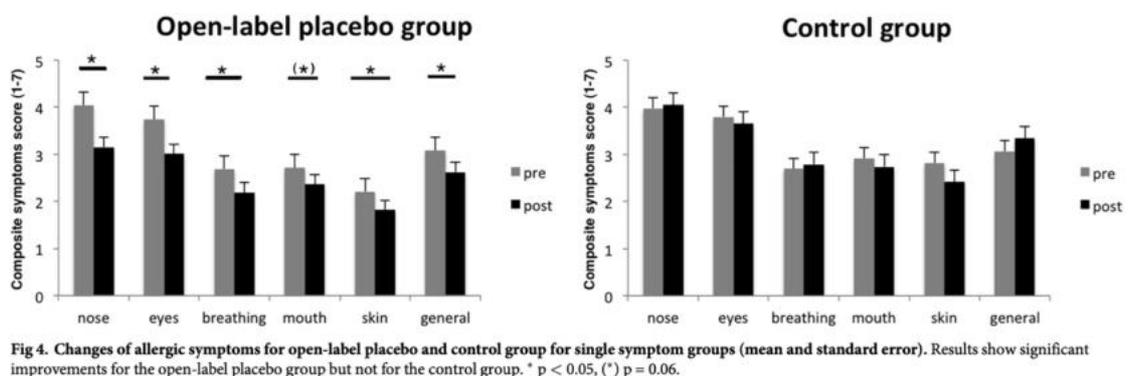


Abbildung 9 Open-label-placebos bei allergischer Rhinitis (Schaefer, Sahin, & Berstecher, 2018)

Bei einer zukünftigen aussagekräftigen Studiengrundlage könnte dieses Konzept als Therapieoption oder als Wirkverstärker zusammen mit einer etablierten Behandlung eingesetzt werden. So würden Nebenwirkungen durch Dosisreduktion des Wirkstoffes abgemildert werden und die Gesundheitskosten könnten gesenkt werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.80)

5.3 Placeboeffekte durch klassische Konditionierung

Eine weitere Möglichkeit des ethischen Einsatzes von Placebos im klinischen Alltag bietet die Wirkungsweise des Placeboeffekts durch Lerneffekte. Das sogenannte Training des Placeboeffekts beläuft sich auf das Prinzip der klassischen Konditionierung

beziehungsweise assoziativen Lerneffekten. Dabei wird beispielsweise ein speziell aussehendes oder schmeckendes Getränk mit einem bestimmten Medikament verabreicht und damit kognitiv verknüpft. Dies führt nach einiger Zeit zu einer sogenannten *gelernten Placeboantwort* und somit zu einer Ausschüttung von Stoffen, die die Wirkung des Medikaments bei Placebogabe simulieren. Das Prinzip der gelernten Placeboantwort lässt sich in der Schmerzbehandlung zum Beispiel durch Ausschüttung körpereigener Opioiden und beim Training des Immunsystems (wie zum Beispiel in der bereits erläuterten Studie zum immunsuppressiven Einsatz von Placebos bei Nierentransplantierten) gut anwenden. Die dadurch mögliche *placebokontrollierte Dosisreduktion* erwies sich bereits bei Patienten mit Psoriasis (Schuppenflechte), Hausstauballergie, Aufmerksamkeits-(hyperaktivitäts)defizitsyndrom [AD(H)S] und Autoimmunerkrankungen erfolgreich. Teilweise konnte sogar trotz Halbierung der Medikamentendosis und mit Wissen des Patienten (Open-label-Placebo) die Wirkung aufrechterhalten werden (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.85-86). Dabei gibt es im Hinblick auf den Zusammenhang der Placeboeffekte mit der klassischen Konditionierung zwei wesentliche, wissenschaftlich vertretene Perspektiven. Die eine besagt, dass Placeboeffekte nur durch den Mechanismus der Erwartungen ausgelöst werden und die klassische Konditionierung daher nur eine Methode zur Erwerbung oder Veränderung dieser ist. Im Gegensatz dazu steht allerdings die Perspektive, die den Prozess der klassischen Konditionierung als eigenständiges Phänomen der Placeboeffekte beschreibt. Diese wird durch Studien bestätigt, die ohne das Wissen der Patienten, also ohne Erwartungen und nur durch unbewusste Konditionierung Placeboeffekte vorweisen konnten. Aufgrund dessen kann auch das Assoziative Lernen grundsätzlich in zwei Prozesse bestehend aus bewusstem Lernen (Erwartung und Konditionierung) und unbewusstem Lernen (Konditionierung ohne Erwartungen) aufgeteilt werden (vgl. Babel, 2019, S.3-4). Allerdings ist laut Klinger et al. eine präzise Trennung dieser Faktoren aufgrund der schweren klinischen Durchsetzbarkeit nicht nötig. Ihre Studie über Erwartungshaltung und klassische Konditionierung bei Patienten mit atopischer Dermatitis (chronische, juckende Entzündung der oberen Hautschichten) und Patienten mit gesunder Haut ergab hingegen einen großen Einfluss der klassischen Konditionierung auf die Langzeiterhaltung von bereits eingetretenen Placeboeffekten der Studienteilnehmer. Diese für den klinischen Alltag und die tatsächliche Nutzung der

Placeboeffekte als Therapie(-ergänzung) relevante Erkenntnis kann somit also als ein ausschlaggebender Faktor für den Einsatz der ethisch vertretbaren Form der klassischen Konditionierung zur Ausbildung von Placeboeffekten angesehen werden (vgl. Klinger, Soost, Flor, & Worm, 2006, S. 37-38). Allerdings fehlt aktuell noch eine ausreichende wissenschaftliche Grundlage zur Klärung der längst möglichen Einsatzzeit der durch klassische Konditionierung möglichen placebokontrollierten Dosisreduktion, sowie der Wiederholbarkeit dieses psychobiologischen Therapieansatzes (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.85-86).

5.4 Patientengespräch mit großer Wichtigkeit

Das Patientengespräch beziehungsweise die Patienten-Arzt-Beziehung bekommt im Angesicht der Placebo- und Noceboeffekte eine ganz neue Bedeutung. Aufgrund der mit der Krankheit beziehungsweise den Symptomen verbundenen und den Krankheitsverlauf beeinflussenden Ängsten, Sorgen und eventuell negativen Vorerfahrungen entsteht bei dem Patienten eine Phase der Unsicherheit und Verwundbarkeit (vgl. Blasini, Peiris, Wright, & Colloca, 2018, S.5). Das Patientengespräch mit zentraler Bedeutung als entscheidende Kommunikation der Chancen und Risiken und somit als einer der ausschlaggebenden Faktoren für die Entwicklung von durch Erwartungen hervorgerufenen Placeboeffekten im besten Fall, aber auch als Faktor für Noceboeffekte im schlechten Fall sollte deswegen in Zukunft stärker gewichtet werden (vgl. Schöne-Seifert, 2019, S.70). Das sogenannte Aufklärungsdilemma mit der Aufklärungspflicht und der Selbstbestimmung des Patienten auf der einen Seite und dem Wohlergehen auf der anderen lässt sich also einfach nachvollziehen (vgl. Schöne-Seifert, 2019, S.95). Wichtig ist, dass zum Wohl des Patienten keine Tatsachen verändert oder Risiken verschwiegen werden. Anstatt dessen kann eine verständliche und detaillierte Erklärung der Mechanismen der Therapie und eine Balance der Nebenwirkungen durch Therapievorteile den Placeboeffekt fördern, sowie den Noceboeffekt verhindern (vgl. Blasini, Peiris, Wright, & Colloca, 2018, S.10). Dabei sollten möglichst angstmachende Unklarheiten, ungeschickte Formulierungen, negatives „Framing“, missverständliche oder dramatisierende Ankündigungen und das Ausstrahlen von Unsicherheit oder Überlastung unterlassen werden (vgl. Schöne-Seifert, 2019, S. 70). Weiterhin sollten Wiederholungen der Risikoaufklärung (z.B. erst durch einen Chirurgen, dann durch einen

Anästhesisten) vermieden werden, um den Lernprozess des Noceboeffekts nicht zu verstärken. Dabei sollte der Fokus des Aufklärungsgesprächs auf die positiven Fakten gelenkt werden, beispielsweise die Erwähnung von einer 95% -Verträglichkeit, anstatt von einer 5%- Unverträglichkeit. Weiterhin gilt es, eine Aufklärung über die Nebenwirkungen am Anfang und am Ende des Gesprächs zu vermeiden, dies bezeichnet man als positives „Framing“. Darüber hinaus sollten die Kontextfaktoren bestehend aus einem zugewandten, freundlichen und emphatischen Umgang mit dem Patienten beachtet werden, da diese durch die daraus entstehenden Erwartungseffekte ohne die täuschende Gabe von Placebos zu einem ähnlichen Placeboeffekt führen können (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S. 163). Eine große Rolle im Patientengespräch spielt weiterhin die non-verbale Kommunikation, bestehend aus Körpersprache, Mimik und aktivem Zuhören, die Glaubwürdigkeit oder Zweifel an der Kompetenz des Behandelnden wecken könnten und so zu der Ausbildung von Placeboeffekten/Noceboeffekten führen könnten (vgl. Blasini, Peiris, Wright, & Colloca, 2018, S.9). Trotzdem sollte die zu starke Verbindung und Empathie zu den Patienten auf der Seite der Behandelnden vermieden werden, um eine hohe emotionale Verwundbarkeit zu verhindern, die eventuell zu emotionaler Instabilität führen könnte. Dies sollte vor allem aufgrund der hohen Burn-out-Raten von Ärzten in den USA von über 50% beachtet werden. Allerdings bedeutet das nicht, dass eine emotionale Gleichgültigkeit vorherrschen sollte, sondern stattdessen eine gewisser Mittelgrad bestehend aus Empathie und Professionalität (vgl. Blasini, Peiris, Wright, & Colloca, 2018, S.5).

6.0 Potentielle Auswirkungen auf die aktuelle und zukünftige Medizin/Forschung

Im Folgenden geht es um die potentiellen Auswirkungen von Placebotherapien auf die gegenwärtige, beziehungsweise zukünftige klinische Medizin und somit um die Auswirkungen der bereits erläuterten Forschungsergebnisse. Aktuell werden Placeboeffekte noch nicht spezifisch und routinemäßig in der klinischen Praxis genutzt. Doch „erste Studien und Therapieansätze zeigen das große Potential in der medikamentösen Behandlung“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.58). Scheinbar wirken Placeboeffekte dabei „auf subjektive Symptome wie Schmerz, Angst oder Depressivität stärker als auf körperliche Funktionen wie den Blutdruck oder Immunzellen“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.68). Allerdings sind

Placeboeffekte auch in diesen Gebieten nachweisbar (z.B. immunsuppressive Wirkung bei Zustand nach Nierentransplantation). Zusätzlich ergaben einige klinische Studien eine Vergrößerung des Placeboeffekts mit andauernder Studienlänge (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.68). Laut des Arbeitskreises „Placebo in der Medizin“ des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer sei deswegen aus ethischer Sicht „die bewusste Anwendung von Placebos und Pseudoplacebos in der therapeutischen Praxis [...] durchaus vertretbar“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.81-82). Weiterhin fordert der Arbeitskreis eine Vermittlung des nötigen Wissens für Ärzte in der Ausbildung sowie in Fort- und Weiterbildungen, um den Patienten eine bestmögliche und auch nebenwirkungsarme Behandlung zu gewährleisten (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.82).

Dabei dürfen allerdings die Grenzen von Placebos nicht vergessen werden, „sie lassen keine Tumore schrumpfen, Blinde sehen oder Gelähmte laufen“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.84), aber sie bieten Möglichkeiten für eine Reduktion von wirkstoffversetzten Medikamenten, der Maximierung von Medikamentenwirkungen und der Behandlung von schwer therapierbaren Krankheitsbildern wie beispielsweise Reizdarm oder Schmerzen (im unteren Rückenbereich). Hingegen ist die Frage darüber, wie bereit Patienten sind, sich mit einer offenen Placebogabe therapieren zu lassen, noch nicht ausreichend erforscht und somit eine Annahme der Therapiemöglichkeit von Patienten im klinischen Alltag unklar. Zu dieser Fragestellung werden laut Prof. Dr. Sven Benson allerdings aktuell von seinen Kolleginnen und Kollegen in der Neurologie Daten erhoben. Doch bieten die Placeboeffekte auch Möglichkeiten für eine Motivierung der Patienten durch eine Erläuterung der körpereigenen (Selbstheilungs-)Prozesse, wie beispielsweise die Änderung der Informationsverarbeitung bei der Schmerzverarbeitung im Gehirn durch die Freisetzung von endogenen Opioiden oder bestimmten Neurotransmittern (vgl. Benson, Interview, 2022, Anhang).

Die Erforschung der Placeboeffekte hingegen gestaltet sich aufgrund von ethischen und juristischen Vorgaben in Gebieten wie beispielsweise der Chemotherapie sehr schwierig und erschwert somit die Erkenntnissuche (vgl. Bingel, Schedlowski, 2019, S.32). Zusätzlich ist der bereits erläuterte Vergleich von Medikamenten mit Placebos in klinischen Studien nur unter der Voraussetzung möglich, dass die Probanden durch die Vorenthaltung der pharmakologisch aktiven Substanzen keinen Schaden nehmen. Dies

wird beispielsweise durch eine kurze Studiendauer oder nicht-schwerwiegende Erkrankungen sichergestellt, was allerdings eine Langzeiterforschung der Placeboeffekte fast unmöglich macht (Ludwig & Schuler, 2019, S. 49). Überdies ist eine Durchführung von mehr dreiarmligen Studien, beziehungsweise Studien die zusätzlich zur Placebogruppe und Verumgruppe auch eine unbehandelte Kontrollgruppe aufweisen, erforderlich, um die Größe der Placeboeffekte genauer abschätzen zu können. Aufgrund von erneuten ethischen Problemen und der nicht möglichen Verblindung der Patienten (Verzerrung der Studienergebnisse, mangelnde Akzeptanz der Probanden), stellt sich dieser Lösungsansatz zur Erforschung der Placeboeffekte wiederum als sehr problematisch dar (vgl. Meissner & Linde, 2013, S.43).

Laut dem Placeboforscher Prof. Winfried Rief muss trotzdem eine zukünftige Reintegration der Placeboeffekte sowie *Placebo-nahen Interventionen* wie Homöopathie, Akupunktur und naturheilkundliche Ansätze in der Medizin stattfinden. Diese Herausforderung einhergehend mit vielfältigeren Studienplänen, der Untersuchung von Placebolangzeiteffekten und Medikamentenwechselwirkungen könnte so zu einer effizienteren und erfolgreicherer Behandlung von Patienten führen. Seiner Aussage nach, wird dadurch „der in der Medizin oft nur als Störvariable betrachtete *Faktor Mensch* [...] wieder ernst genommen“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.183).

6.1 Aussagekraft der aktuellen Forschungslage

Die wissenschaftliche Aussagekraft der Placebo- und Noceboforschung als neuartiges Gebiet der Forschung lässt sich teilweise kritisieren. Dabei müssen einige Aspekte gesondert betrachtet werden. Aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl an Studien wirken einige wissenschaftlich aktive Autoren an mehreren Studien gleichzeitig mit, was die Unabhängigkeit der Studienergebnisse und deren Darstellung beeinflussen könnte. Zusätzlich werden Aspekte wie das Alter, das Geschlecht, der Ansatz oder die genaue Umsetzung (Aufbau der Studie, Betreuung der Patienten, Art der Placebogabe, usw.) in META-Analysen (statistische Verfahren, die die Ergebnisse mehrerer Studien zur selben Fragestellung zusammenfassen und daraus ein aussagekräftigeres Ergebnis errechnen) häufig nicht getrennt. Dadurch können wichtige Aussagen der individuellen Studien verloren gehen. Einen weiteren Faktor stellt die Subjektivität einiger Placebostudien sowie die fehlende Langzeitbeobachtung und insbesondere die teils sehr geringe Anzahl

an teilnehmenden Patienten dar (vgl. Wernsdorff, Loef, Tuschen-Caffier, & Schmidt, 2021). Durch statistische Phänomene wie die Regression zur Mitte, den Spontanverlauf und den bereits anfangs erläuterten Hawthorne-Effekt als Teile der Placeboantwort ist die Größe des tatsächlichen Placeboeffekts in Studien überdies schwer zu extrahieren und somit die Aussagekraft des daraus resultierenden Studienergebnisses fraglich (vgl. Schöne-Seifert, 2019, S.64). Schlussendlich muss stets die klinische Relevanz der auftretenden Phänomene beurteilt werden, selbst wenn statistisch signifikante Effekte auftreten, da diese durch wirksamere, pharmakologische Medikamente in Frage gestellt werden können (vgl. Mühlhauser, 2019, S.114).

7.0 Fazit

Zusammenfassend ist der Einsatz von Placebos nach Betrachtung und erneuter Evaluation aller von mir bereits erläuterten wissenschaftlichen Erkenntnisse, Ansätze und Theorien definitiv nicht nur im aktuellen klinischen Alltag einsetzbar, sondern auch als Therapieansatz der Zukunft anzusehen. Trotz rechtlicher und ethischer Bedenken, Vorgaben und der aktuellen Gesetzgebung kann durch die Nutzung von Open-label-placebos, Placebos als Wirkverstärker zusätzlich zu pharmakologisch wirksamen Medikamenten und der Konditionierung von Placeboeffekten der Einsatz von Placebos und Placeboeffekten in der Praxis gerechtfertigt werden.

Weiterhin könnte ich mir die Einführung eines Ausweises oder Dokuments (ähnlich wie ein Organspenderausweis) vorstellen. Darin könnten Patienten den behandelnden Ärzten beispielsweise ihr Einverständnis über eine Verordnung von verdeckten Placebos oder eingeschränkter Aufklärung über Nebenwirkungen von Medikamenten oder medizinischen Behandlungen zur Verhinderung oder Verminderung von Noceboeffekten, unter den von ihnen angegebenen Bedingungen geben. Infolgedessen könnte der Behandelnde dann ohne direkte Aufklärung des Patienten eine Placebobehandlung anordnen, ohne strafrechtliche Folgen oder ein ethisches Dilemma befürchten zu müssen.

Überdies sollte meiner Meinung nach ein gezielter Einsatz von Placeboeffekten in individuell erforschten und wissenschaftlich fundierten Fachbereichen erfolgen. Dabei wird wahrscheinlich in einigen medizinischen Gebieten eine Verdrängung dieses Phänomens als alleiniger Therapieansatz durch die deutlich bessere Wirkung von

wirkstoffversetzten Medikamenten entstehen. Dies betrifft vor allem akute und lebensbedrohliche Erkrankungen, wie beispielsweise Krebs, bei denen ein Zeitverzug oder mögliche Noceboeffekte nicht zu verantworten sind. Trotzdem könnte in subjektiven und psychologisch betonten Feldern, wie der Schmerztherapie oder ähnlichem, der standardisierte Einsatz von Placebos als erster Behandlungsversuch möglich werden. Wenn sich durch die Placebothherapie daraufhin keine oder nur eine unzureichende Besserung der Symptome einstellt, kann letzten Endes immer noch eine medikamentöse Behandlung gestartet werden, die dann möglicherweise im weiteren Verlauf durch Placebos als Wirkverstärker ergänzt wird. Dieser Ansatz könnte zu einer Verminderung von unerwünschten und gesundheitsschädigenden Nebenwirkungen und zu einer Motivation der Patienten durch die Erläuterung ihrer Selbstheilungskräfte führen. In diesem Zusammenhang möchte ich zusätzlich auf die Möglichkeit des Placeboeinsatzes als Norm zur Effizienzsteigerung und der Maximierung von Medikamentenpotentialen von jeglichen durchgeführten Therapien hinweisen. Aus diesem Ansatz würde sich ebenfalls eine langfristige Verminderung von schädlichen Nebenwirkungen der Patienten durch eventuelle Konditionierung von Placeboeffekten und daraus resultierender Dosisreduktion ergeben.

Im gesellschaftlichen Sinne wäre außerdem eine Entlastung der Krankenkassen durch den kostengünstigeren Einsatz von Placebos anstelle oder als Ergänzung von kostenintensiven Medikamententherapien vorstellbar. Der ausschlaggebende Faktor dieser kostengünstigen Therapie, sowie der problemlosen Lagerung von Placebos in Form von beispielsweise Zuckertabletten, könnte außerdem bei der Behandlung von Patienten in sämtlichen Regionen der Welt, auch ohne funktionierende Kühlketten, eine unkomplizierte Therapiemöglichkeit bieten. In einer solchen Situation könnten schwerwiegende Erkrankungen natürlich nur deutlich eingeschränkt behandelt werden, doch auch schon eine Besserung einzelner Symptome, wie beispielsweise die Schmerzempfindung, kann als Therapieerfolg angesehen werden. Hier möchte ich nochmals an die Entdeckung des Placeboeffekts von Henry K. Beecher im 2. Weltkrieg als schmerzlindernde Notlösung für verwundete Soldaten erinnern.

Aufgrund dessen sollte die Forschung über Placebo-, sowie Noceboeffekte in den kommenden Jahren vertieft und bestenfalls staatlich unterstützt werden, da sich aufgrund der geringen Gewinnspanne kaum private Pharmazieunternehmen als Geldgeber für

diesen Forschungsbereich finden werden. Dabei sollten einerseits bei neuartigen Medikamentenstudien die Placebo- und Noceboeffekte minimiert werden. Andererseits sollte die Maximierung von Placeboeffekten als Therapieansatz durch eine genauere Erforschung der Wirkweisen (biologische Mechanismen) und den Unterschieden in der individuellen Ausbildungskapazität dieser (Genetik, Persönlichkeit, usw.) im Fokus der Studien liegen. Die Schlüsselrolle des Patientengesprächs muss dabei zukünftig mehr Beachtung bekommen. Ein logischer Schluss wäre zum Beispiel die Veröffentlichung von Ratgebern zur richtigen Durchführung von Patientengesprächen mit Formulierungen und Ratschlägen als Pflichtlektüre für behandelnde Ärzten und Therapeuten. Sinnvoll wäre auch ein im Studium beziehungsweise der Ausbildung integriertes Gesprächstraining und das Angebot von Gesprächsseminaren.

Weiterhin ist bei der Erforschung der erläuterten Phänomene auch die kritische Einschränkung der dazu benötigten Studien durch beispielsweise Ethikkommissionen unabdingbar. In Studien mit schwerwiegenden Erkrankungen ist vor allem die Verweigerung von medikamentösen Therapien in der Placebogruppe zu vermeiden, da dies zu langfristig negativen Auswirkungen der Patienten führen könnte und somit ethisch nicht vertretbar ist. Des Weiteren sollte die künstlich hervorgerufene Ausbildung von Noceboeffekten zu Studienzwecken stark eingeschränkt werden, um Langzeitschäden und unnötige Schmerzen zu verhindern.

Als kleinen Zusatz möchte ich an dieser Stelle nochmals die Ergebnisse der Placeboforschung als Hinweis auf die Relevanz der zwischenmenschlichen Beziehungen vor allem im medizinischen Kontext hervorheben. Beispielsweise stellt der Ärztemangel ein Problem dar, weil durch ärztlichen Zeitmangel die Qualität des Arzt-Patientengesprächs leidet. Außerdem liegt aufgrund der schnell fortschreitenden Digitalisierung und dem stetig steigenden Einfluss von maschineller Medizin, wie zum Beispiel von Operationsrobotern, die präzisere minimalinvasive Eingriffe als menschliche Chirurgen vornehmen können oder automatischer maschinengesteuerter Medikamentengabe, die Verdrängung von menschlicher ärztlicher Behandlung eigentlich nah. Im Gegensatz dazu resultieren Placeboforschungen in Ergebnissen, die die Wichtigkeit der persönlichen Patienten-Arzt-Behandlung betonen. Somit wird die Ersetzung von menschlichen Ärzten durch Roboter oder ähnlichem als dem Patienten schadend hervorgehoben. Das Gebiet der Medizin wird somit wahrscheinlich auch in

Zukunft noch ein sehr menschenbasiertes Fachgebiet bleiben und nicht vollumfänglich, sondern vermutlich nur in Teilgebieten von künstlicher Intelligenz übernommen werden.

8.0 Ausblick

Als Abschluss werde ich nun einige Ansätze zur zukünftigen Placeboforschung aufführen. Dazu gehört beispielsweise die Untersuchung der verschiedenen Placebointerventionen, wie Scheinakupunktur mit Placebonadeln oder Scheinoperationen und deren daraus entstehenden Placeboeffekten oder Noceboeffekten (vgl. Meissner & Linde, 2013, S.43).

Außerdem sollte das bereits erwähnte Gebiet der Individualität von Placeboeffekten oder Noceboeffekten beachtet werden. Diese Fragestellung gilt laut Bingel et al., als „heiliger Gral“ (Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S. 42) der Forschung, da die Vorhersagung der Effekte durch psychologische oder körperliche Merkmale in der bestmöglichen Behandlung durch Kombination von Placeboeffekten und Medikamenten resultieren würde. In diesem Kontext könnten bereits gefundene Ansätze, wie bestimmte Genpolymorphismen und physikalische Veränderungen bei Non-Respondern vertieft werden. Weiterhin ist die Erforschung der Langzeitwirkung von Placeboeffekten als ausschlaggebender Faktor für eine tatsächliche Behandlung unumgänglich. Zusätzlich bietet sich die Möglichkeit der Erforschung weiterer Kontextfaktoren wie kultureller und sozialer Einflüsse auf den Therapieerfolg, sowie die generelle Einstellung von Patienten gegenüber Placebotherapien.

Einen weiteren interessanten Forschungsansatz bietet überdies die Dopingproblematik im Leistungssport mehr in einem sozio-kulturellen als in einem direkt medizinischen Kontext. Eine für wettkampforientierte Sportler erschreckende Studie des Forschers Benedetti zum Thema Doping mithilfe des Placeboeffekts ergab dabei neue Ansätze. Eine Konditionierung der teilnehmenden Sportler mit Morphin, durch das der Schmerz beim Gewichtheben unterdrückt wird und somit die Leistungsgrenze überschritten werden kann, führte in seiner Studie zu einer späteren Leistungssteigerung der Gewichtheber ohne den direkten Einfluss von Morphin. Bei einer möglichen Replikation dieser Dopingmethode könnte dann selbst eine genaue Überwachung der Sportler von der Dopingpolizei keine Einschränkung darstellen (vgl. Bingel, Schedlowski, & Kessler, 2019, S.201-202).

Aufgrund des zunehmend verbreiteten und erstzunehmenden Problems psychischer Krankheiten wie beispielsweise Depressionen sollte auch in diesen sehr subjektiven Bereichen weitere Forschung betrieben werden. Dies liegt vor allem in der bereits bestätigten Wirksamkeit von Placebos bei Depressionen und den oftmals gravierenden Nebenwirkungen von Medikamenten wie Antidepressiva, die möglicherweise zukünftig vermieden bzw. reduziert werden könnten.

In Zukunft sollte es aber vor allem darum gehen, die Placebothherapie und die Nutzung der Placeboeffekte sowie Vermeidung von Noceboeffekten aus ihrem jetzigen Schattendasein zu befreien und ihre potentielle Wirkung vollständig auszunutzen. Dazu muss eine strukturierte, faktenbasierte und anerkannte wissenschaftliche Grundlage geschaffen werden. Nur unter dieser Voraussetzung können behandelnde Ärzte von der Effektivität dieser meist unterschätzten und oftmals nicht ernst genommenen medizinisch-psychologischen Nische überzeugt werden. Denn diese Erkenntnisse legen eine grundlegende Veränderung des medizinischen Vorgehens nahe und widersprechen scheinbar teilweise den traditionellen Ansichten der evidenzbasierten Schulmedizin. Doch bei einer ausreichenden Faktenlage der biochemischen und neurobiologischen Vorgänge könnten auch zweifelnde Ärzte und Verfechter der Ausnutzung jeglicher Möglichkeiten von pharmakologisch wirksamen Medikamenten von der Relevanz dieses Forschungsgebiets überzeugt werden.

Literaturverzeichnis

- Asan, L., Bingel, U., & Kunkel, A. (17. März 2022). Neurobiologische und neurochemische Mechanismen der Placeboanalgesie. *Schmerz*.
- Babel, P. (25. June 2019). Classical Conditioning as a Distinct Mechanism of Placebo Effects. *Frontiers in Psychiatry*.
- Beecher, H. K. (24. December 1955). The powerful placebo. *JAMA*.
- Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (November 2011). Hidden Administration of Drugs. *Clin Pharmacol Ther*.
- Bingel, U., Schedlowski, P., & Kessler, H. (2019). *Placebo 2.0 Die Macht der Erwartung*. rüffer & rub.
- Bingel, U., & Schedlowski, M. (2019). *Placebo- und Nocebo-Antworten: Psychologische und neurobiologische Grundlagen und Implikationen für die Klinik*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
- Blasini, M., Peiris, N., Wright, T., & Colloca, L. (18. October 2018). The Role of Patient-Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. *Int Rev Neurobiol*.
- Hansen, E., Zech, N., & Benson, S. (29. Juli 2020). Nocebo, Aufklärung und Arzt-Patienten-Kommunikation. *Nervenarzt*.
- Hauck, E. (2019). *Grundlagen und Grenzen einer Nutzung der Wirkprinzipien der Placeboeffekte in der medizinischen Behandlung - Einführung*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
- Isawa, M., M.Kajiyama, Tominaga, K., Nakada, H., Aomori, T., & Mochizuki, M. (18. August 2020). Review of clinical studies on the nocebo effect. *Pharmazie*.
- Kirchhof, J., Petrakova, L., Brinkhoff, A., Benson, S., Schmidt, J., Unteroberdörster, M., Wilde, B., Kaptchuck, T., Witzke, O., Schedlowski, M. (7. March 2018). Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *PNAS*.
- Klinger, R., Soost, S., Flor, H., & Worm, M. (21. August 2006). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *PAIN*.

- Lehnen-Beyel, I. (23. November 2006). *wissenschaft.de*. Von <https://www.wissenschaft.de/erde-umwelt/warum-der-placebo-effekt-auch-weh-tun-kann/> abgerufen: 10.04.2022
- Ludwig, W.-D., & Schuler, J. (2019). *Nutzung der Wirkprinzipien von Placebos in der Pharmakotherapie*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
- Mühlhauser, I. (2019). *Anforderungen aus der Sicht der Evidenzbasierten Medizin*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
- Meissner, K., & Linde, K. (31. März 2013). *Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten*. Von Bundesärztekammer: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiy776LrJ73AhVWaM0KHRgAD3cQFnoECBAQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.bundesaerztekammer.de%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2Fdownloads%2FPlaceboeffekte-Linde.pdf&usg=AOvVaw0hbu-IP_-U abgerufen: 18.04.2022
- Neumaier, U. (2017). *Die Rache der Placebos. Zur Wirksamkeit des Unwirksamen in der evidenzbasierten Medizin und in der Wissenschaftsforschung*. Bielefeld: transcript Verlag.
- Perry, S. (31. May 2012). *BrainFacts.org*. Von <https://www.brainfacts.org/archives/2012/the-power-of-the-placebo> abgerufen: 22.04.2022
- Schöne-Seifert, B. (2019). *Placebo- und Nocebo-Effekte in der klinischen Behandlung: Begriffliche und ethische Überlegungen*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
- Schaefer, M., Sahin, T., & Berstecher, B. (7. March 2018). Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PLOS ONE*.
- Smith, H. M. (kein Datum). Von Britannica: <https://www.britannica.com/biography/Henry-Knowles-Beecher> abgerufen: 22.04.2022

Wernsdorff, M. v., Loef, M., Tuschen-Caffier, B., & Schmidt, S. (16. Februar 2021).
Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-
analysis. *Sci Rep*.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Schematischer Unterschied Placeboantwort und Placeboeffekt (Ludwig & Schuler, 2019)</i>	6
<i>Abbildung 2 Noceboeffekte in Medikamentenstudien aus Neurologie und Psychiatrie (Hansen, Zech, & Benson, 2020)</i>	14
<i>Abbildung 3 Placeboanalgesie bei potentem Schmerzmittel (Asan, Bingel, & Kunkel, 2022)</i>	17
<i>Abbildung 4 Studienaufbau Immunsuppressiva (Kirchhof et al., 2018)</i>	21
<i>Abbildung 5 Botenstoffe im Studienverlauf (Kirchhof et al., 2018)</i>	22
<i>Abbildung 6 Hormonspiegel im Studienverlauf (Kirchhof et al., 2018)</i>	23
<i>Abbildung 7 Offene vs. verdeckte Medikamentengabe (Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011)</i>	26
<i>Abbildung 8 Positive und negative Erwartungen bei Schmerz (Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011)</i>	27
<i>Abbildung 9 Open-label-placebos bei allergischer Rhinitis (Schaefer, Sahin, & Berstecher, 2018)</i>	28

Anhang

Telefonisches Interview mit Prof. Dr. Sven Benson am 12.04.2022:

Sven Benson ist Professor für Didaktik in der Medizin am Universitätsklinikum Essen der Universität Duisburg-Essen. Nach einer Berufsausbildung zum Krankenpfleger studierte er Psychologie an der Universität Trier. Er schloss 2008 die Promotion und 2013 die Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen ab. 2015 wurde er zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Seit 2021 ist er Leiter des neu gegründeten Instituts für Didaktik und curriculare Entwicklung in der Medizin. (<https://medizinische-psychologie.uk-essen.de/index.php/de/ueber-uns/team/das-team/36-mitarbeiter/59-sven-benson-prof-dr>)

Sven Benson: Klinik Essen, Benson.

Lara Schmitz: Guten Tag, hier ist Lara Schmitz.

Sven Benson: Hallo Frau Schmitz.

Lara Schmitz: Erstmal vielen Dank für Ihre Zeit.

Sven Benson: Ja gerne, ich bin ja neugierig.

Lara Schmitz: Ja, und da wollte ich Sie direkt einmal fragen, ob es okay ist, wenn ich das Telefonat aufnehme, damit ich das dann hinterher abtippen kann und dann benutzen kann für meine Facharbeit.

Sven Benson: Klar, also wenn Sie das zum Abtippen benutzen, sozusagen, dann ist das vollkommen okay, als Gedankenstütze.

Lara Schmitz: Ja, vielen Dank.

Sven Benson: Klar, das können Sie machen.

Lara Schmitz: Okay, also ich habe mir ein paar Fragen aufgeschrieben und die würde ich Ihnen einfach stellen, wenn das okay ist?

Sven Benson: Ja klar, aber ich bin vorher noch neugierig. Sie machen das jetzt im Rahmen einer Facharbeit und die schreiben Sie über das Thema Placeboeffekte, oder?

Lara Schmitz: Genau, das ist sozusagen im Rahmen der Schule, also für mein Abitur muss sozusagen eine Facharbeit geschrieben werden, generell, und da habe ich mir das Thema halt herausgesucht, weil ich das sehr interessant finde. Und da das halt nur literaturgestützt ist, weil ich natürlich keine eigenen Experimente machen kann, dachte ich, ein Interview mit einem Experten wäre sehr interessant. Nochmal zusätzlich zu den Büchern.

Sven Benson: Prima, alles klar. Ja dann legen Sie gerne los und ich gucke mal, wie gut ich antworten kann und im Zweifelsfall einfach nachfragen.

Lara Schmitz: Ja, vielen Dank. Also, meine erste Frage wäre, inwiefern die Wirkungsweisen der Placebos schon erforscht sind, also das heißt, inwiefern diese nachweisbar sind oder ob nur bestimmte Teilgebiete betroffen sind? Oder ob generell schon Erklärungsansätze dafür gefunden wurden?

Sven Benson: Also, man weiß inzwischen tatsächlich sehr viel über Placeboeffekte. Angefangen hat man zu forschen systematisch ausgehend von den Befunden eines späteren Anästhesisten, also Narkosearztes. Auf den sind Sie bestimmt schonmal gestoßen beim Recherchieren. Das war ein gewisser Professor Beecher. Der hat im 2. Weltkrieg als Militärarzt gearbeitet und hat dann gesehen, wenn er nicht ausreichend Medikamente zur Verfügung hatte, um verwundete Soldaten zu behandeln, deren Schmerzen zu bekämpfen hat er sich quasi gerettet, indem er einfach eine wirkstofffreie Kochsalzlösung als Infusion gegeben hat. Die hatte ja überhaupt keinen Effekt, aber er konnte trotzdem sehen, dass bei vielen Soldaten, wenn die dann dachten, sie kriegen jetzt ein stark wirksames Schmerzmedikament, dass bei denen tatsächlich die Schmerzen besser wurden. Und das war für ihn der Anlass, systematisch zum Placeboeffekt zu forschen. Dann in

den folgenden Jahren nach dem 2. Weltkrieg und er war eben derjenige, der zum einen mit zu dem Standard beigetragen hat, dass wir Medikamentenstudien ja bis heute, ganz standardmäßig, gegen Placeboarme machen. Also sprich, dass neue Medikamente vergleichen gegen ein wirkstofffreies Placebo in der Annahme natürlich, dass das Medikament dann besser wirkt. Inzwischen beschäftigt man sich aber auch mit dem Placeboeffekt dahingehend, dass man sagt, okay, wenn man jetzt sieht, dass so eine Placebogabe in Medikamentenstudien hilft, dann stellt sich ja die Frage, was für Mechanismen stecken da dahinter. Das ist so in den letzten ungefähr 20-30 Jahren erst systematisch besser untersucht worden und inzwischen weiß man, dass es zum einen Erwartungen sind, die die Menschen ausbilden. Das bedeutet, dass im Gespräch beispielsweise oder durch das Lesen von Informationen Erwartungen ausgebildet werden, an die Wirkung. Wenn diese positiv und groß sind, dann ist es wahrscheinlich, dass die Symptome entsprechend positiv beeinflusst werden. Das Zweite, was hilft, sind Lernprozesse, also wenn ich beispielsweise die Erfahrung mache, dass mir ein bestimmtes Medikament gut hilft, immer wenn ich Kopfschmerzen habe nehme ich eine Ibuprofen und das wirkt wunderbar, dann würde ich quasi lernen, dass die Einnahme dieser Tablette meine Symptome lindert. Diesen Lernprozess könnte ich dann nutzen, indem ich dann beispielsweise das Medikament austausche gegen ein wirkstofffreies Placebo. Es wäre wahrscheinlich, dass dann tatsächlich auch, obwohl jetzt ja gar kein pharmakologischer Effekt da ist, trotzdem eine Wirkung da ist. Was auch noch eine Rolle spielt, sind soziale Lernprozesse, also das heißt, man kann sich das auch abgucken von anderen Leuten. Das heißt, wenn Sie jetzt beispielsweise beobachten, da bekommt jemand ein Medikament und danach geht es dem total gut und die Schmerzen sind weg, dann wird das dazu beitragen, dass sich eben bei Ihnen auch so ein Placeboeffekt einstellt und eben dann auch ein Medikament besser gegen Schmerzen wirken würde, als wenn Sie das nicht beobachtet hätten. Also das sind so die Mechanismen, die dahinterstehen. Jetzt gibt es unterschiedliche Erkrankungen und Organsysteme, wo man schon geschaut hat, ob Placeboeffekte funktionieren. Man weiß, dass Placeboeffekte beispielsweise beim Schmerz sehr gut funktionieren, aber auch bei anderen Symptomen also beispielsweise bei Luftnot und ähnlichen Symptomen. Also das heißt, viele dieser subjektiven Empfindungen, die wir als Symptome haben, die kann man gut steuern. Es gibt aber auch Befunde, dass man wirklich auch objektiv messbare Werte, also zum Beispiel Immunparameter oder Hormone beeinflussen kann über Placeboeffekte. Wobei es so ist, dass die subjektiven Symptome, also so etwas wie Schmerz oder Atemnot, gut durch Erwartungen beeinflusst werden können. Also wenn Ihnen jetzt jemand sagt, so sie bekommen ein hochwirksames Medikament, das wird gegen die Schmerzen wirken, dann werden die Schmerzen wahrscheinlich besser. Wenn ich Ihnen jetzt sage, dass Ihre T-Zellenaktivität, also die Aktivität von einer bestimmten Immunzelle, wird jetzt besser, dann wird da wahrscheinlich nichts passieren. Also die Erwartungen machen nichts an solchen Parametern wie Hormonen oder Immunbotenstoffen. Aber diese Lernprozesse, die Klassische Konditionierung, also der klassisch konditionierte Placeboeffekt, das funktioniert tatsächlich auch bei hormonellen oder bei Immunreaktionen. Also es gibt eine Reihe von Studien, die das Zeigen.

Lara Schmitz: Ja genau, da hatte ich mir auch Ihre beziehungsweise die Studie angeguckt, in der Sie mitgearbeitet hatten. Mit den Nierentransplantationen.

Sven Benson: Ja genau, richtig. Das ist so ein Beispiel, wie diese Lernprozesse quasi dann funktionieren und dann eben auch solche Immunprozesse beeinflussen können. Hat das schonmal so die erste Frage beantwortet?

Lara Schmitz: Ja, also ich finde diese Unterscheidung zwischen den Lernprozessen und der Erwartungshaltung sehr gut. Die nächste Frage ist, ob Sie schon wissen, ob es teilweise Erklärungsansätze gibt, warum manche Patienten nicht auf den Placeboeffekt reagieren, beziehungsweise keine Placeboreaktionen bei ihnen auftreten? Und ob man das irgendwie an bestimmten biologischen Merkmalen festmachen kann?

Sven Benson: Das ist eine richtig gute Frage. Ich glaube, wenn Sie die Frage beantworten könnten, da würden Sie sich berühmt mit machen. Nein, also es versuchen tatsächlich ganz viele Kolleginnen und Kollegen zu verstehen, wer besser auf Placebos reagiert und letzten Endes findet man nicht so richtig, woran das liegt. Das liegt natürlich daran, dass es nicht den einen Placeboeffekt gibt, sondern ganz

viele. Also Erwartung, soziale Prozesse und Lernen und ganz viele unterschiedliche Symptome und Organsysteme, die man beeinflusst. Das spielt natürlich eine Rolle. Und zum anderen können es natürlich unglaublich viele Aspekte sein, die so eine Placeboantwort beeinflussen. Beginnend bei tatsächlich der genetischen Ausstattung, also es gibt Hinweise, dass ein bestimmter Polymorphismus, der aber auch an anderen Stellen öfter auftaucht, wenn es um so etwas geht, wie Schmerzempfindlichkeit oder ähnliches. Dass der eine Rolle spielt und es gibt Hinweise, dass bestimmte Persönlichkeitseigenschaften, beispielsweise Optimismus, als Persönlichkeitseigenschaft eine Rolle spielen. Aber letzten Endes ist es so, dass man das nicht vernünftig beantworten kann. Also es gibt so ein paar Ideen, aber man hat nicht so richtig die Faktoren festmachen können, bislang. Also woran das liegt, obwohl das total spannend wäre.

Lara Schmitz: Okay, ja, ich hatte dazu nämlich auch noch nicht so viel gefunden und dachte mir, da frage ich einfach mal nach.

Sven Benson: Ja, ne das ist eine total gute Frage, nur ist es ganz schwer zu beantworten, also man weiß es einfach nicht.

Lara Schmitz: Ja okay. Und dann hätte ich natürlich nochmal die Frage, was Sie persönlich davon denken, ob Placebos oder die Placebothherapie ein Potential in der tatsächlichen klinischen Anwendung, im aktuellen beziehungsweise im zukünftigen Bereich hat und inwiefern das ethisch machbar ist?

Sven Benson: Auch das ist eine gute Frage. Zum einen ist es so, dass tatsächlich, wenn man so anonyme Umfragen macht, bei Ärztinnen, bei Ärzten, also jetzt bei Hausärzten oder Fachärzten. Und die fragt, „Hast du schonmal ein Placebo gegeben, wenn du nicht mehr weiterwusstest?“, also ich sag mal, da kam jetzt ein Patient mit einer Grippe und der wollte unbedingt irgendwie etwas verschrieben haben. Man hat sich gedacht, mein Gott, das geht auch nach einer Woche von alleine weg, aber jemand besteht unbedingt darauf, sagen fast alle „Ja“. Das sind insbesondere Daten aus den USA, die man hat, also das heißt, Placebos werden manchmal eingesetzt. Oder noch schlimmer, manchmal werden auch Medikamente dann verschrieben, die eigentlich gar nicht passen. Also ich sag mal so, dass jemand eine Virusinfektion hat und ein Antibiotikum verordnet bekommt, weil halt jemand unbedingt eine Tablette haben möchte. Das ist natürlich nicht gut und soll so auch nicht sein. Generell gilt, die Behandlung mit Placebos, wenn Patientinnen, Patienten das nicht wissen, ist ethisch nicht vertretbar, weil letzten Endes ist es ja ein großes Vertrauensverhältnis, das man hat, wenn man als Patient zu einer Ärztin, zu einem Arzt geht. Und das sollte auch nicht gebrochen oder missbraucht werden, selbst wenn man sagt, ja Placebos helfen doch und dann gebe ich das einfach und dann geht es dem Patienten doch besser. Das bedeutet ja trotzdem, dass man den Patienten letztendlich anlügt und ihn täuscht. Deswegen ist die Behandlung mit Placebos erstmal sehr kritisch zu sehen. Aber es gibt Ausnahmen, in den Medikamentenstudien wissen die ja, die Leute, die teilnehmen, es gibt eine 50-zu-50-Chance, ich bekomme das Medikament oder ein Placebo. Das heißt, sie sind darüber aufgeklärt und man hat in den letzten Jahren einige Studien durchgeführt, die ganz spannend sind. Nämlich, man hat sogenannte Open-label-Placebos gegeben, also das heißt, man hat den Leuten einfach gesagt, dass sie ein Placebo bekommen. Und man konnte sehen, dass diese offen gegebenen Placebos letzten Endes genauso gut wirken, wie verdeckt gegebene Placebos, wo man einfach eine Pille unterjubelt und behauptet, das wäre ein echtes Medikament. Das heißt, das ist ein ganz interessanter Ansatz, der ist insofern schon mal verstanden, dass man weiß, bei insbesondere chronischen Schmerzerkrankungen, zum Beispiel chronischen Rückenschmerzen, scheint das ganz gut zu funktionieren. Man weiß aber nicht so richtig, wie lange das funktioniert. Also das heißt, ob man das irgendwie auch für 1 Jahr machen kann, oder ob es dann irgendwann seine Wirksamkeit verliert. Aber man kann das natürlich auch ganz gut benutzen, so eine offene Placebogabe, wenn jemand chronische Schmerzen hat, über viele Jahre und sagt, mir hilft ja gar nichts und ich weiß mir gar nicht mehr zu helfen. Dann gibt man eben so ein Placebo und sagt, das ist etwas, das hat keinen spezifischen Wirkstoff, aber aus Studien ist bekannt, dass es vielen Menschen hilft und die Selbstheilungskräfte anstößt. Dann wird tatsächlich auch der chronische Schmerz besser, dann kann man natürlich für den Patienten ganz schön auch ableiten und sagen, guck mal, du hast dir ja selber geholfen. Und daraus kann man vielleicht nochmal eine

Möglichkeit ableiten, dass eben Patienten dann auch eher wieder motiviert sind in einer Therapie mitzumachen und vielleicht auch wieder mehr Sport zu machen, damit einfach die Schmerzen besser werden. Also so kann man das ganz gut nutzen. Und ein anderer Punkt im Hinblick auf die Nutzung von Placeboeffekten ist, die passieren ja nicht nur, wenn man ein echtes Placebo gibt, also ein wirkstofffreies Präparat, also beispielsweise eine Zuckerpille. Sondern die wirken ja auch, wenn man echte Medikamente gibt. Das ist, glaube ich, so das Wichtigste, dass man eben diesen Placeboeffekt auch nutzen kann, bei echten Medikamenten. Also wenn man Schmerzmittel gibt, beispielsweise oder ein Blutdruckmedikament oder was auch immer eben auch diese Erwartungs- und diese Lerneffekte zu nutzen, um eben das Maximum an Wirkung rauszuholen. Und da gibt es wiederum Studien, die zeigen, dass sogar richtig stark wirksame Medikamente, die man beispielsweise im Rahmen einer Operation gibt, also sehr stark wirksame Schmerzmittel, dass selbst deren Wirkung noch verstärkt werden kann dadurch, dass die Patienten wissen, dass sie jetzt ein hochwirksames Schmerzmittel bekommen, diese positive Erwartung haben. Da kann man sehen, dass sich der Effekt zum Teil nochmal verdoppelt. Also das heißt, da kommt richtig was dazu, durch diese positiven Erwartungen.

Lara Schmitz: Sehr interessant. Ja, dazu hatte ich nochmal eine Frage. Und zwar, wie die Reaktion von Patienten auf PlacebotheraPIen ist, also im Nachhinein. Entweder bei Studien, wenn ihnen dann gesagt wurde, sie haben ein Placebo bekommen, oder generell als Vorschlag für einen Therapieansatz. Wie da so die Reaktionen sind, ob das beispielsweise eher sehr skeptisch ist?

Sven Benson: Ja, also es ist tatsächlich so, wenn man im Rahmen einer Studie ein Placebo gibt und Probanden wissen, dass sie entweder ein echtes Medikament oder ein Placebo bekommen können. Dann ist es teilweise schon eine überraschte Reaktion, wenn die Leute denken, ich hatte das echte Medikament und es war aber doch ein Placebo. Also das heißt, das ist ja dann tatsächlich eine Überraschung, die man aber auch nutzen kann. Wie ich eben sagte, dass man Patienten ja auch daran klarmachen kann, guck mal alleine dadurch, dass du dich im Geiste eingestellt hast darauf, dass es dir besser geht, ist es dir besser gegangen. Das ist ja nicht die Zuckertablette gewesen, sondern letzten Endes deine Einstellung, deine Erwartung und damit angestoßen körpereigene Prozesse. Weil der Körper kann sich ja selber helfen, also sprich, wir können ja selber bestimmte Signale beeinflussen. Dahingehend, dass beispielsweise die Informationsverarbeitung, die Schmerzverarbeitung im Gehirn sich ändert oder indem beispielsweise endogene Opioide freigesetzt werden, oder bestimmte Neurotransmitter freigesetzt werden, die dazu führen, dass es einem besser geht. Und das kann man Patienten daran natürlich schön erklären, dass man sagt, das ist quasi eine Reaktion des eigenen Körpers und des eigenen Gehirns gewesen, was da passiert ist. Und was die Frage angeht, wie bereit ist jemand, diese offene Placebogabe mitzumachen, also wenn man Leuten das von vornerein sagt. Das ist tatsächlich was, das hat man sich noch nicht vernünftig angeguckt. Also ich weiß, dass Kolleginnen hier in der Neurologie gerade dieser Frage nachgehen und das jetzt erheben, aber das weiß man noch nicht so richtig.

Lara Schmitz: Okay, ja das wären jetzt erstmal alle meine Fragen gewesen.

Sven Benson: Okay, ja prima.

Lara Schmitz: Ja, auf jeden Fall vielen Dank für ihr Gespräch, es war sehr aufschlussreich. Ja, vielen Dank, dass Sie sich Zeit genommen haben.

Sven Benson: Ja gerne, dann wünsche ich Ihnen viel Erfolg beim Schreiben und sollte nochmal eine Verständnisfrage aufkommen, das passiert ja manchmal, wenn man aufschreiben muss, was man denkt, dann können Sie gerne nochmal kurz per E-Mail nachfragen.

Lara Schmitz: Das ist sehr freundlich.

Sven Benson: Ansonsten drücke ich die Daumen und hoffe, dass Sie eine gute Arbeit daraus machen, und freue mich, dass Sie an diesem Thema Interesse haben. Dann noch viel Erfolg.

Lara Schmitz: Vielen Dank, dann Ihnen noch einen schönen Tag.

Sven Benson: Wünsche ich Ihnen auch, tschüss Frau Schmitz.

Lara Schmitz: Tschüss.

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst, keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die angegebenen benutzt und die Stellen der Arbeit, die anderen Werken dem Wortlaut oder Sinn nach entnommen sind, in jedem einzelnen Fall unter Angabe der Quelle als Entlehnung kenntlich gemacht habe. Das Gleiche gilt auch für beigegebene Zeichnungen, Kartenskizzen und Darstellungen.

Unterschrift: