

PLAZEBOEFFEKT: MEHR NUTZEN

Physiologische und neuronale Mechanismen inerter Behandlungen besser verstehen und gezielt einsetzen

Der Placeboeffekt ist ein bekanntes Phänomen und mittlerweile selber Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex, eine wichtige Rolle spielen aber auch die damit verbundenen Erwartungen. Was bedeuten diese Erkenntnisse für die Praxis?

Fabrizio Benedetti

Der Placeboeffekt bezeichnet die Abnahme eines Symptoms oder die Veränderung physiologischer Parameter als Folge einer inerten Behandlung – das Placebo. Den Patienten wird typischerweise gesagt, dass sie eine aktive Therapie mit spezifischen Eigenschaften erhalten würden. Dieser Placeboeffekt, in der klinischen Forschung bis anhin überwiegend als Ärgernis betrachtet, ist nun selber Ziel wissenschaftlicher Forschung geworden. Konkret geht es darum, die physiologischen und neurobiologischen Mechanismen besser zu verstehen und den Einfluss komplexer geistiger Aktivitäten auf die verschiedensten Funktionen des menschlichen Körpers zu erforschen.

Placeboeffekt ist Kontexteffekt

Der Placeboeffekt ist im Grunde genommen ein Kontexteffekt! Der psychosoziale Kontext rund um jede medizinische Intervention spielt eine entscheidende Rolle: die Wortwahl des behandelnden Arztes oder Therapeuten, Interaktionen mit

medizinischem Personal, der Anblick medizinischer Apparate und viele andere sensorische Inputs. Heute wissen wir, dass der Kontext selbst durch mindestens zwei Mechanismen eine therapeutische Wirkung zu erzeugen vermag: bewusstenfähige Antizipation und unbewusste Konditionierung – bewusste antizipatorische Prozesse und unbewusste Konditionierungsmechanismen. Erwartung und bewusste Antizipation können den klinischen Nutzen einer Therapie massgeblich beeinflussen. Bei der unbewussten Konditionierung können kontextuelle Signale wie beispielsweise Farbe und Form einer Pille als konditionierende Reize wirken. Nach wiederholter Koppelung mit einem nicht konditionierten Stimulus – dem pharmakologischen Wirkstoff in der Pille – können allein die kontextuellen Signale eine klinische Verbesserung bewirken.

Placeboanalgesie

Die neuronalen Mechanismen des Placeboeffekts sind erst teilweise verstanden. Das meiste Wissen

Abbildung 1:
Aktivierte Hirnregionen
während Placeboanalgesie



stammt aus dem Bereich Schmerz und Analgesie. In jüngster Zeit haben Parkinson-Erkrankung, Immunantwort und hormonelle Reaktionen zu interessanten Plazebomodellen geführt. In jedem dieser Zusammenhänge scheinen verschiedene Mechanismen abzulaufen, sodass wir nicht von einem einzigen, sondern von vielen Plazeboeffekten reden müssen.

Was Schmerzen angeht, gibt es überzeugende experimentelle Belege dafür, dass die endogenen Opioidsysteme eine wichtige Rolle spielen. Es gibt konkrete Hinweise, dass Plazeboanalgesie durch eine «absteigende Schmerzmodulationsschaltung vom zerebralen Kortex zum Hirnstamm» erzeugt wird (*Abbildung 1*) und endogene Opiode als Neuromodulatoren verwendet. Die plazeboaktivierten endogenen Opiode wirken auf die Schmerzweiterleitung, darüber hinaus wirken sie auf Atemzentrum und Herz. Vor Kurzem wurde zudem die Beteiligung des endogenen Cannabinoidsystems in der Plazeboanalgesie nachgewiesen.

Plazeboimmunantwort und Neuroendokrinologie

Die Freisetzung von endogenen Stoffen nach einer Plazeboapplikation ist ein Phänomen, das nicht auf das Gebiet der Schmerzen beschränkt ist. Es kommt bei vielen Erkrankungen wie etwa dem Morbus Parkinson zum Tragen. Analog der Plazebo-Schmerztherapie erhalten Parkinson-Patienten eine inerte Substanz, gekoppelt mit der Information, dass es sich dabei um ein Anti-Parkinson-Medikament handelt. Dies bewirkt nachweislich eine Verbesserung ihrer motorischen Leistung. Die plazeboinduzierte Erwartung aktiviert in diesem Fall die endogenen Dopamine im dorsalen und im ventralen Striatum – einer interessanten Hirnregion, die in Belohnungsmechanismen involviert ist. Dies könnte als Hinweis verstanden werden, dass der Plazeboeffekt eine Art interner «Belohnungsmechanismus» ist. Die Plazebogabe bei Parkinson-Patienten wirkt zudem auf die Aktivität der Neuronen im Nucleus subthalamicus, einer Gehirnregion, die zum Schaltkreis der Basalganglien gehört und deren Aktivität bei der Parkinson-Krankheit (*Abbildung 2*) erhöht ist.

Plazeboantworten des Immunsystems beziehungsweise des endokrinen Systems können durch klassische Konditionierung hervorgerufen werden. Nach wiederholter Verabreichung aktiver Medikamente können – nach Ersatz des Verumwirkstoffes durch ein Plazebo – vergleichbare immunologische beziehungsweise hormonelle Reaktionen hervorgerufen werden. Für die typischen

konditionierten Arzneimittelwirkungen zeigt sich heute ein breites Anwendungsspektrum.

Nozebohyperalgesie

Der Nozeboeffekt oder die Nozeboreaktion ist ein Plazeboeffekt in umgekehrter Richtung. Vor allem aufgrund ethischer Bedenken ist der Nozeboeffekt anders als der Plazeboeffekt nicht im Detail untersucht worden. In der Tat ist der Nozeboeffekt per se stressbehaftet und beängstigend, da er negative Erwartungen einer klinischen Verschlechterung induziert. So kann zum Beispiel die Verabreichung einer inerten Substanz zusammen mit dem Hinweis auf einen möglichen Schmerzanstieg als Nebenwirkung effektiv einen Hyperalgesieeffekt auslösen. In diesem Fall spielt die Erwartungsangst eine fundamentale Rolle. Mittlerweile weiss man, dass eine Nozebohyperalgesie zumindest teilweise durch Cholecystokinin (CCK) vermittelt wird.

«WENN MAN ALL DIESE ASPEKTE BERÜCKSICHTIGT, STELLT DER PLAZEBOEFFEKT FÜR DIE AKTUELLE NEUROWISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG EINEN «SCHMELZTIEGEL AUS IDEEN UND KONZEPTEN» DAR.»

Aus diesen jüngsten Erkenntnissen über die Mechanismen des Plazeboeffekts ergeben sich eine Reihe praktischer Implikationen. Zum Beispiel ist eine gewisse Vorsicht bei der Interpretation klinischer Studien notwendig. Wenn man die komplexe Kaskade biochemischer Ereignisse berücksichtigt, die nach Plazebogabe stattfindet, kann de facto jedes Medikament, das in einer klinischen Studie getestet wird, mit den gleichzeitig ausgelösten Erwartungen und Plazebomechanismen interferieren. Dies kann die Interpretation der Studienergebnisse verfälschen. Fast alle Analgetika und Opiode interferieren mit Neurotransmittern. Weil wir a priori nicht wissen, welche Substanzen auf plazeboaktivierte endogene Opiode, Endocannabinoide oder Dopamin wirken, bedarf es neuer Studiendesigns, um plazeboaktivierte Stoffwechselforgänge zu umgehen. Dies kann durch eine versteckte Verabreichung der Medikamente erreicht werden.

Plazebo ohne Plazebo

Tatsächlich ist es möglich, durch die versteckte Verabreichung von Medikamenten die psychologische Plazebokomponente gezielt zu «eliminieren».

ren» und so die pharmakodynamischen Charakteristika einer spezifischen Therapie «frei von psychologischer Beeinträchtigung» zu analysieren. Die typischen biochemischen Abläufe, die durch eine Placebogabe ausgelöst werden, können unterbunden werden, indem Medikamente durch eine versteckte Infusion maschinell verabreicht werden, ohne dass die Patienten dessen gewahr werden. Die versteckte Arzneimittelinfusion erfolgt durch eine computergesteuerte, vorprogrammierte Infusionspumpe, die das Arzneimittel zum gewünschten (dem Patienten nicht bekannten) Zeitpunkt appliziert. Es ist dabei entscheidend, dass der Patient nicht weiss, dass ein Medikament injiziert wird. Nur so kann jegliche Erwartung umgangen werden. Die computergesteuerte Infusionspumpe kann ein Medikament verabreichen, ohne dass ein Arzt oder eine Krankenschwester im Raum sein müssen und ohne dass der Patient sich der medikamentösen Behandlung bewusst wird.

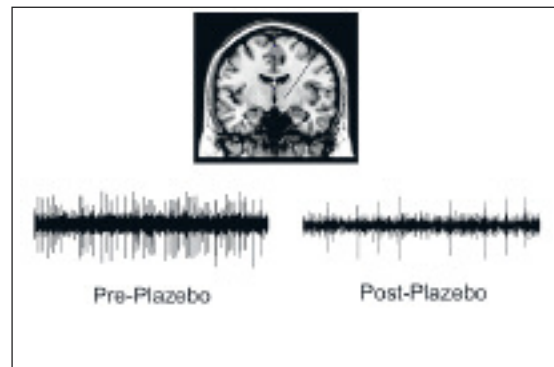
Die Analyse verschiedener Behandlungen unter verschiedenen Bedingungen hat gezeigt: Eine offene und vom Patienten erwartete Therapie, die vor seinen Augen durchgeführt wird, ist wirksamer als eine versteckte und unerwartete Therapie. Während die versteckte Injektion die reale pharmakodynamische Wirkung einer Substanz aufzeigt – ohne psychologische «Beeinträchtigung» –, stellt die offene Injektion die Summe der pharmakodynamischen Wirkung und der psychologischen Behandlungskomponente dar. Letzteres kann sozusagen als Placebokomponente der Therapie gewertet werden, obwohl es streng genommen nicht als «Placeboeffekt» bezeichnet werden kann, da ja kein Placeboscheinmedikament verabreicht wurde. So kann durch eine versteckte Applikation von Medikamenten der Placeboeffekt untersucht werden, ohne dass man ein Placebo verabreichen muss.

Bilanziertes Placebotestverfahren

Der Einfluss psychologischer Faktoren auf die Wirkung von Arzneimitteln wird auch durch das «bilanzierte Placebotestverfahren» aufgezeigt. Dabei werden vier Gruppen von Patienten gebildet:

1. Patienten erhalten das Medikament und werden informiert, dass es sich um das Verummedikament handelt;
2. Patienten erhalten das Medikament und werden informiert, dass es sich um ein Placebo handelt;

Abbildung 2:
Intraoperative Aufnahme eines einzelnen Neurons vor und nach Placebogabe beim Parkinson-Patienten



3. Patienten erhalten ein Placebo und werden informiert, dass es sich um ein Placebo handelt;
4. Patienten erhalten ein Placebo und werden informiert, dass es sich um ein Medikament handelt.

Auf diese Weise ist es möglich, zu beurteilen, wie verbale Suggestion die Wirkung von Medikamenten beeinflusst. So kann beispielsweise in der Gruppe 2 der Glaube, ein Placebo erhalten zu haben, die Wirkung des Arzneimittels verringern. Dieses Design ist in verschiedensten klinischen Anwendungsgebieten zum Einsatz gekommen – beispielsweise in der Alkoholforschung, bei der Raucherentwöhnung oder der Untersuchung von Amphetamineffekten.

Wenn man all diese Aspekte berücksichtigt, stellt der Placeboeffekt für die aktuelle neurowissenschaftliche Forschung einen «Schmelztiegel aus Ideen und Konzepten» dar. Diese reichen von «Belohnungs- und Angstmechanismen» bis hin zu «Lerneffekten», von «psycho-neuro-immunoendokrinen Interaktionen» bis hin zur «Top-down-Modulation von Schmerzen».

Die aktuellen Konzepte tragen dazu bei, die komplexen Funktionen des Gehirns, die Interpretation klinischer Studien sowie die Arzt-Patienten-Beziehung besser zu verstehen.

Kontakt:

Prof. Dr. med. Fabrizio Benedetti
Abteilung für Neurowissenschaften
Universität Turin Medical School und
National Institute of Neuroscience
Turin, Italien
E-Mail: fabrizio.benedetti@unito.it

Weiterführende Literatur:

Benedetti F (2014): Placebo-Effekte. 2nd Edition. Oxford University Press.
Benedetti F (2011): Das Gehirn des Patienten. Oxford University Press.
The Patient's Brain: The neuroscience behind the doctor-patient relationship. Oxford University Press.



FABRIZIO BENEDETTI, der Arzt und Physiologe aus Turin gilt als Europas innovativster Schmerzforscher. Mit seinen Studien schreibt er medizinische Geschichte und zeichnet eine detaillierte psycho-neuro-biologische Landkarte der Placeboeffekte bezüglich Schmerz, Kognition und Bewegung.