

Wirkmechanismen der Placebo-Analgesie

Die aktuelle neurowissenschaftliche Forschung bestätigt, dass unsere Schmerzwahrnehmung mit Prozessen im Gehirn zusammenhängt. Der bekannte amerikanische Psychiater Norman Doidge¹ hat sich in seinen Büchern „Wie das Gehirn heilt“ und „Neustart im Kopf“ auch mit dem Phänomen Schmerzen beschäftigt. Er vertritt eine sehr weitgehende Position, die aber für das Verstehen der Placebo-Analgesie helfen kann. Unter Bezug auf den sogenannten Phantomschmerz meint Doidge, dass wir für das Empfinden von Schmerzen weder ein bestimmtes Körperteil noch Schmerzrezeptoren brauchen: „Das Einzige, was wir brauchen, ist ein Körperschema, eine mentale Abbildung unseres Körpers in unseren Gehirnkarten. Menschen, die noch alle Gliedmaßen haben, werden sich dessen für gewöhnlich nicht bewusst, denn das Schema, das wir in unseren Körper hineinprojizieren, stimmt exakt mit diesem überein, sodass wir nicht zwischen dem Körper und seiner Darstellung in unserem Gehirn unterscheiden können.“

Unter Bezug auf den indisch-amerikanischen Neurowissenschaftler Ramachandran meint Doidge, dass Schmerzen keineswegs nur eine reflexhafte Reaktion auf eine Verletzung an oder in unserem Körper darstellen. Vielmehr sammelt das Gehirn an verschiedenen Stellen im Körper Beweise, bevor es überhaupt das Schmerzempfinden auslöst. In den Worten von Ramachandran: „Schmerz ist eine Illusion“ und „unser Gehirn ist eine Maschine zur Herstellung von virtueller Realität“.² Schmerz ist also zu einem wichtigen Teil ein Konstrukt unseres Gehirns. Wie stark wir etwas als Schmerz wahrnehmen, hängt damit nicht zuletzt von unserem Gehirn und von unserer Psyche ab. Dabei spielen unsere aktuelle Stimmung und unsere seelische Grundverfassung, frühere Schmerzerfahrungen sowie auch unsere Einschätzung der Verletzung eine wichtige Rolle. Nicht zuletzt beeinflusst der Kontext die Schmerzverarbeitung, wie wir gerade am Beispiel des Händehaltens und der Empathie gesehen haben.

Wir gehen im Folgenden davon aus, dass die Wirkmechanismen der Placebo-Analgesie keineswegs nur psychologischer Art sind. Sie bilden vielmehr einen komplexen neurobiologischen Prozess, an dem kortikale, subkortikale und spinale Strukturen beteiligt sind.³ Schmerzempfinden wird nicht allein durch einen sensorischen Input erzeugt, sondern durch den Output des neuronalen Netzwerks im Gehirn. Zur näheren Erklärung eignet sich das sogenannte Neuromatrix-Konzept,⁴ das von dem kanadischen Psychologen und Schmerzforscher Ronald Melzack (1929-2019) sowie dem britischen Mediziner und Neurobiologen Patrick Wall (1925-2001) in den 1960er Jahren entwickelt worden ist. Die beiden Forscher gingen davon aus, dass sich im Gehirn eine Neuromatrix für die Schmerzwahrnehmung befindet. Diese Neuromatrix wird auch durch kulturelle, soziale, kontextuelle und emotionale Faktoren beeinflusst. Sie interpretiert eingehende Informationen zu Schmerzen und gibt diese an andere Ebenen weiter. Durch den Einsatz moderner bildgebender Verfahren wie die Positronen Emissions-Tomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) kann die Existenz dieser Schmerz-Neuromatrix bestätigt und sichtbar gemacht werden.⁵

Auf bildgebende Verfahren stützen sich auch die neueren Publikationen, die die Wirkmechanismen und Wirksamkeitsnachweise der Placebo-Analgesie belegen. Eine gute Zusammenfassung der gegenwärtigen Erkenntnisse bieten zwei neuere Überblicksartikel, auf die wir uns hier beziehen werden. Aus eher theoretischer Sicht hat der Neurowissenschaftler Falk Eppert vom Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften 2020 einen Artikel zu den „Neurobiologischen Grundlagen der Placebo-Analgesie“⁶ veröffentlicht. Die Psychologin Regine Klinger und die Neurologin Ulrike Bingel, beide von dem bereits erwähnten Forschungsverbund Behandlungserwartung (Treatment Expectation), haben 2019 aus eher therapeutischer Sicht einen Überblicksartikel zu „Placeboeffekten in der Schmerzmedizin“⁷ vorgelegt.

¹ Norman Doidge: Neustart im Kopf. Frankfurt 2014.

² Ramachandran zitiert bei Norman Doidge, a.a.O., S. 194.

³ Andrea S. Klahre: Placeboanalgesie gezielt nutzen, um die Schmerztherapie zu optimieren. In: Medscape, 28.11.2013. Online: <https://deutsch.medscape.com/artikel/4901690>.

⁴ Ronald Melzack: Das Rätsel des Schmerzes. Stuttgart 1993.

⁵ Eli, Ilana. Placebo/nocebo: the “biochemical” power of words and suggestions. *Journal of orofacial pain* vol. 24,4 (2010): 333-4.

⁶ Falk Eppert: Neurobiologische Grundlagen der Placebo-Analgesie In: *Der Schmerzpatient* 2020; 3: 158–165.

⁷ Regine Klinger, Ulrike Bingel: Placeboeffekte in der Schmerzmedizin. In: *Praktische Schmerzmedizin – Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*. Herausgegeben von Ralf Baron, Wolfgang Koppert, Michael Strumpf, Anne Willweber-Strumpf. 4.Auflage. Berlin, Heidelberg 2019. S. 27-36.

Klinger und Bingel beschreiben die Wirkmechanismen und Wirksamkeitsnachweise analgetischer Placebo-Effekte auf psychologischer und biologischer Ebene. Den Begriff Placebo-Analgesie definieren sie sehr weit. Sie beschränken ihn nicht auf den Einsatz von pharmakologisch wirkstofffreien Substanzen. Vielmehr verstehen sie ihn generell als „eine positive Veränderung im Körper aufgrund einer symbolischen Bedeutung, die einem Ereignis oder einem Objekt in einem heilenden Kontext zugeschrieben wird“. Analgetische Placebo-Effekte können im Kontext eines Schmerzmedikaments oder einer schmerztherapeutischen Behandlung auftreten. Sie erhöhen additiv das Wirkspektrum. Auf der psychologischen Ebene erfolgt dies durch Prozesse der klassischen Konditionierung sowie durch Erwartungsprozesse. Die Autorinnen weisen darauf hin, dass beide Wirkmechanismen interaktiv zusammenhängen. In aktuellen Studien spielen daher auch Prozesse des Lernens eine wichtige Rolle. Bei der klassischen Konditionierung dient das Placebo-Präparat als wirkstofffreies „Vehikel“ eines Medikaments und wird durch Aussehen, Farbe und Geschmack zu einem konditionierten Stimulus. Für die Aufrechterhaltung von Placebo-Effekten spielt die Konditionierung eine wichtige Rolle. Die Erwartung des Patienten alleine scheint nicht auszureichen. Er benötigt langfristig positive Erfahrungen. Ein Placebo-Effekt, der sich allein auf Erwartung bezieht, kann sich ohne positive Erfahrungen wieder reduzieren oder sogar verschwinden. Positive Lern- beziehungsweise Selbstwirksamkeitserfahrungen sind Teil des Wirkmechanismus auf der psychologischen Ebene.

Klinger und Bingel gehen weiter davon aus, dass Placebo-Analgesie nicht rein psychologisch über Einbildung wirkt. Es geht vielmehr um einen komplexen neurobiologischen Vorgang, bei dem der Mechanismus körpereigener Schmerzhemmung eine Rolle spielt. Unsere „innere Apotheke“ kann durch Erwartung und Konditionierung getriggert werden, so dass schmerzhemmende oder schmerzlindernde Stoffe freigesetzt werden. Durch die bereits genannten bildgebenden Verfahren kann gezeigt werden, dass es tatsächlich zu einer verminderten Aktivität in den Arealen des Gehirns kommt, die für das Schmerzempfinden relevant sind. Während der Placebo-Analgesie kommt es also zu einer Ausschüttung körpereigener Opiate. Allerdings scheinen neurobiologisch nicht alle Patienten in der Lage zu sein, einen Placebo-Effekt zu generieren. So zeigte sich bei Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung ein erheblich reduzierter Placebo-Effekt.

Klinger und Bingel beschreiben weiter, dass die Effektstärken der Placebo-Analgesie sehr hoch sind. Analgetische Placebo-Effekte sind evidenzbasiert und damit eine „klinisch relevante Größe“. Allerdings sehen die Autorinnen analgetische Placebo-Effekte nur als ein „Additiv“ zu einer medikamentösen oder psychologischen Schmerztherapie. Vor diesem Hintergrund sehen sie die Nutzung ethisch nicht nur als unbedenklich an, sondern halten sie geradezu für geboten: „Fällt diese Komponente weg, dann wird den Patienten die volle Wirksamkeit ihres Schmerzmittels vorenthalten.“ Die Autorinnen heben außerdem hervor, dass ein Medikament so wahrnehmbar wie möglich verabreicht werden sollte. Auf diese Weise können nämlich auch Placebo-Effekte besser ausgeschöpft werden. Patienten sollten möglichst verständliche Informationen darüber erhalten, wie ein Medikament wirkt. Dies gilt auch für die offene Placebo-Gabe. Auch diese kann wirksam sein, wenn den Patienten Informationen über die Placebo-Behandlung gegeben werden. Dazu gehört zum Beispiel der Hinweis, dass durch die Forschung bewiesen ist, dass Placebos wirken und auf welche Weise Placebo-Effekte entstehen. Es sollte erklärt werden, wie das körpereigene System der Schmerzhemmung wirkt und wie die „innere Apotheke“ genutzt wird. Wichtig ist auch der Hinweis, dass eine positive Einstellung zu Placebos helfen kann, aber nicht Voraussetzung ist. Auch bei der Gabe von Placebos ist schließlich eine gewissenhafte, regelmäßige Einnahme von großer Bedeutung. Die Autorinnen betonen unter Bezug auf Studien, dass die offene Gabe von Placebos in Kombination mit den genannten Instruktionen zu einer „signifikant stärkeren globalen Verbesserung der Symptomschwere nach drei Wochen“ führte.

Eine Ergänzung zu den Ausführungen von Klinger und Bingel bietet der Neurowissenschaftler Falk Eippert in seinem Überblicksartikel. Er beschreibt die Neuroanatomie der Schmerzverarbeitung. Dabei unterscheidet er einen zum Kortex aufsteigenden und einen vom Gehirn in die Peripherie absteigenden Ast. Der aufsteigende Ast meldet eine Verletzung in der Peripherie, zum Beispiel im Handbereich, über die bereits erwähnten Nozizeptoren. Die Information wird von dort in das Rückenmark weitergeleitet. Nach Verarbeitung wird sie dann zu den subkortikalen sowie schließlich zu den kortikalen Arealen des Gehirns beziehungsweise zu der Schmerz-Neuromatrix weitergeleitet. Nach der dortigen Verarbeitung leitet der absteigende Ast die Information dann wiederum zurück zum Rückenmark. Kognitive und emotionale Faktoren können „die dortigen spinalen Prozesse und dadurch letztendlich auch die Schmerzwahrnehmung signifikant beeinflussen“. Eippert beschäftigt sich ebenfalls mit den Opiat-ähnlichen Substanzen im menschlichen Gehirn sowie weiteren Neurotransmittern, die an Placebo-Effekten beteiligt sind. Als noch nicht hinreichend beforscht, nennt er den bekannten Neurotransmitter Dopamin und das als Bindungshormon bekannte Oxytocin. Hier sieht Eippert einerseits klare Hinweise, dass beide Botenstoffe bei Placebo-Effekten involviert sind. Andererseits nennt er auch Studien, die dies nicht stützen. Als Fazit hält er fest, dass

das „Faszinosum der Placebo-Analgesie“ durch die Fortschritte in der Forschung bereits gut zu erklären ist. Bekannt sind besonders die Transmittersysteme „als chemische Vermittler der Placebo-Analgesie“ sowie die Regionen des zentralen Nervensystems vom Großhirn bis zum Rückenmark. Dennoch sieht er offene Fragen, die durch zukünftige Forschung zu klären sind.

Zu einer ähnlichen Einschätzung kam bereits 2010 die Zahnmedizinerin Ilana Eli in ihrem Editorial „The ‚Biochemical‘ Power of Words and Suggestions“. Laut Eli sind wir noch weit von einem endgültigen Verständnis entfernt, „wie Emotionen, Kognitionen und Erwartungen oft genauso stark sind wie (oder manchmal sogar stärker als) körperliche Reize, individuelle Schmerzerfahrungen zu erzeugen oder zu blockieren“.⁸ Die Placebo-Analgesie bleibt wohl auch weiterhin zu einem großen Teil ein Faszinosum.

(<https://www.crotona.de/buchdetail.php?isbn=978-3-86191-241-5>)



Hartmut Schröder und Elisabeth Grunwald

Der Placebo- und Nocebo-Effekt | Illusion, Fakten und die Realität

Wie positive oder negative Gedanken die Gesundheit und unser Leben beeinflussen

Ein neuer Blick auf die Placebo-Forschung!
Welche Auswirkungen positive oder negative Gedanken
auf die Gesundheit und unser Leben haben!

Das Wort Placebo – zunächst ein Fachwort der medizinischen Forschung – ist aus dem Sprachgebrauch nicht mehr wegzudenken. Im Kontext von Studien bezeichnet es einerseits eine Scheinarznei bzw. ein Medikament ohne Wirkstoffe und wird andererseits im öffentlichen Verständnis mit Täuschung in Verbindung gebracht. Eine Wirkung kann ein Placebo eigentlich gar nicht haben, und in Studien ist er auch nur eine reine Messgröße. Das Wort Placebo-Effekt zeigt jedoch, dass es eine durch ein Placebo hervorgerufene physiologische Wirkung geben kann; und solch ein Placebo kann sogar nicht nur zu positiven Effekten führen, sondern er kann auch

negative (unerwünschte) Wirkungen erzeugen. Aus diesem Grund bildete sich in der Medizin ergänzend zum Begriff Placebo der Begriff Nocebo heraus. Die Wirkmechanismen sind durch die Forschung für beide Begriffe längst erfasst. Belegt ist ihre Existenz aber nicht nur für Medikamente, sondern auch für Operationen und andere medizinische Interventionen. Darüber hinaus wirken Placebos und Nocebos sogar außerhalb der Medizin: In der Musik und im Sport sowie ganz besonders in der Werbung und im Konsum. Die Bedeutung der Begriffe Placebo und Nocebo geht daher weit über die Medizin hinaus.

Die Autorinnen und der Autor schließen mit ihrem wegweisenden Buch eine große Lücke in der modernen Gesundheitsforschung. Sie zeigen Wege auf, um die Geist-Körper-Forschung auf eine neue Grundlage zu stellen.

Die Wissenschaft, aber vor allem auch jeder Einzelne, findet in diesem Werk wertvolle Ansätze, um die tiefgreifende Macht des eigenen Denkens neu zu bewerten. Jeder Gedanke beeinflusst das menschliche Wohlbefinden!

ISBN: 978-3-86191-241-5

176 Seiten

Preis: 17,95 €

⁸ Eli, Ilana. Placebo/nocebo: the “biochemical” power of words and suggestions. *Journal of orofacial pain* vol. 24,4 (2010): 333-4.