Facetten der Geschichte des «Placebo-Effektes»

Prof. em. Dr. med. Johann Steurer

Ein Placebo ist eine Behandlung oder Substanz ohne spezifischen Wirkstoff für die zu behandelnde Erkrankung. Placebo ist die wirkstofffreie beziehungsweise unspezifische Behandlung und wird auch als Scheinbehandlung bezeichnet. Der Placeboeffekt ist eine für den Patienten positive Veränderung seines Gesundheitszustandes. Der Placeboeffekt wird auch als Placebo-Antwort bezeichnet.

Wann und wo wird der Begriff Placebo erstmals erwähnt?

Nach heutigem Erkenntnisstand wird der Begriff Placebo erstmals im Psalm 116,9 erwähnt. Der Vers lautet: Placebo domine in regione viviorum (ich will Gott gefallen im Land der Lebendigen). Eine weitere Erwähnung findet der Begriff im Rahmen von Beerdigungen im 13. Jahrhundert. Damals wurden Personen angestellt mit dem Auftrag am Grab zu klagen und schmeichelnde Loblieder auf die Verstorbenen zu singen, also den Verstorbenen und deren Angehörigen zu gefallen. Diese Personen wurden 'Placebos' genannt. Im 14. Jahrhundert taucht der Begriff in den Canterbury Tales auf. Der Autor gibt einer Figur, dem unterwürfigen und allen schmeichelnden Diener, den Namen «Placebo». Also einer der gefallen will.

Zwei Episoden, die auf den Placeboeffekt – der Begriff wird aber nicht explizit erwähnt – im medizinischen Kontext hinweisen. Im Charmides, einem frühen Werk von Platon, unterhält sich Sokrates mit Charmides. Wegen Kopfschmerzen bat Charmides Sokrates um Rat. Dieser antwortete ihm, dass er von thrakischen Medizinern gehört habe, dass man von Kopfweh mit folgender Aktion befreien kann; man nehme ein Blatt einer Pflanze drücke es an den Kopf und sage dazu einen Spruch; drücke man nur das Blatt an den Kopf und sage den Spruch nicht, trete auch keine Wirkung ein. Erwartungen und Glauben, das impliziert Sokrates, kann heilende Wirkung haben.

Und Galen (129 bis 216 n.Chr.), dessen Theorien die Medizin über weit mehr als tausend Jahre prägten schrieb in einem seiner Werke, dass das Vertrauen in Arzneien und den Arzt wichtiger sei als der Wirkstoff an sich.

Im Rahmen der Medizin wird der Begriff Placebo nach heutigem Wissenstand erstmals 1772 von Cullen erwähnt[1]. Cullen war ein angesehener Arzt in Edinburgh und unterrichtete an der dortigen Universität (gab es da schon eine) Chemie sowie die Theorie und Praxis der Medizin. Einem Patienten, den er als sicher unheilbar beurteilte, verabreichte er eine Substanz (Senfpulver[2]) von der er überzeugt war, dass sie in der verabreichten Dosis keine Wirkung hat. Er schrieb ...

> «Ich habe nicht viel davon (*von der Substanz*) gehalten, aber ich habe es verabreicht, weil es notwendig ist, ein Medikament zu geben, und als das, was ich als Placebo bezeichne … eine Placebo-Behandlung, um dem Patienten eine Freude zu machen, jedoch ohne jegliche heilende Absicht oder Hilfe."

In einem Wörterbuch der Medizin erschien der Begriff Placebo 1785 im « A new Medical Dictionary» von G. Motherby (1). Er definierte Placebo folgendermassen: Eine gängige Methode oder ein gängiges Mittel, das eher dazu dient, für eine gewisse Zeit den Patienten zu unterhalten (amuse), als einem bestimmten Zweck zu dienen.

In einer wissenschaftlichen Zeitung erschien der Begriff im Lancet 1825 erstmals (2). Für die Behandlung von Augenentzündungen gab es noch andere Mittel, die sie damals einsetzen, wie zum Beispiel den «Mischauszug» von Sarsaparilla (Stechwindengewächs). Einige dachten, dass das ein Placebo war, andere hatten eine sehr hohe Meinung über dessen grosse Wirksamkeit.

Sowohl das von Cullen verabreichte Senfpulver als auch der Extrakt aus Sarsaparilla waren nach heutigem Verständnis kein Placebo-Präparat. Cullen setzte Senfpulver in einer Dosierung ein, die er selbst für therapeutisch unwirksam hielt, in höherer Dosierung ihr aber eine Wirkung zuschrieb. Der Artikel im Lancet brachte zum

---

[1] Gemäss einer anderen Quelle (Howick J. The power of placebos: how the science of placebos and nocebos can improve health care. Johns Hopkins University Press. 2023) erschien der Begriff erstmals in den Schriften des schottischen Geburtshelfers William Smellie 1752. «It will be convenient to prescribe some innocent placemus, that she may take between whiles, to beguile the time and please her imagination».

[2] Senfpulver wurde zur Anregung des Appetites (orale Einnahme) und in Fussbädern oder Wickeln zur Verbesserung der Durchblutung angewandt.

Ausdruck, dass die einen glaubten, Sarsaparilla sei wirksam und andere dachten es sein ein Placebo. Daraus ergibt sich eine grundlegende Frage: Woher wusste Cullen, dass Senfpulver überhaupt wirksam war, beziehungsweise auf welche Argumente stützte er diese Annahme? Allgemeiner formuliert: Auf welcher Grundlage beurteilten Ärzte die Wirksamkeit einer «medikamentösen Therapie» – von den Anfängen der Medizin bis zur Einführung quasi-randomisierter und randomisierter Studien vor etwa einem Jahrhundert?

Es gab zwei grundlegende Erkenntniswege: Theorie und Erfahrung. Während annähernd eineinhalb Jahrtausenden basierte die Medizin auf der Viersäfte -Theorie von Galen, die wiederum auf der Theorie des Hippokrates aufbaute. Der Kerngedanke der Theorie war: Krankheiten sind der Ausdruck eines Ungleichgewichts der Körpersäfte (gelbe Galle, schwarze Galle, Blut Schleim). Diese Säfte waren wiederum die Träger verschiedener «Qualitäten» (warm, kalt, trocken, feucht). Die schwarze Galle zum Beispiel trug die «Qualitäten» «kalt und trocken». Zuviel schwarze Galle wurde mit Niedergeschlagenheit und Melancholie in Zusammenhang gebracht. Eine Behandlung der Melancholie war nach dem Prinzip **„Gegensätzliches durch Gegensätzliches"**[3] zu behandeln. Um die schwarze Galle mit kalt und trockenen Qualitäten abzuleiten, wurden „warme" Abführmittel verschrieben und so das Gleichgewicht der Säfte und «Qualitäten wieder herzustellen. Heilmittel – vorwiegend Kräuter, Mineralien und Tierprodukte – wurden nach bestimmten Kriterien, zum Beispiel Süsse oder Bitterkeit einer Pflanze, einer der vier Qualitäten zugeordnet und je nach Ungleichgewicht der Säfte eingesetzt.

Der zweite Erkenntnisweg beruhte auf Erfahrung und dem daraus gewonnenen Erfahrungswissen. Besonders einfach und zuverlässig ließ sich die Wirksamkeit einer Substanz erkennen, wenn ihre Wirkung bald nach der Einnahme einsetzte und deutlich wahrnehmbar war. So wurden bereits seit früher Zeit – etwa 3000 v. Chr. – Opium und Cannabis zur Schmerzlinderung verwendet. Artemisinin und die Rinde des Chinabaums dienten der Behandlung fieberhafter Erkrankungen, während Brech- und Abführmittel zur Entleerung des Verdauungstrakts eingesetzt wurden. In all diesen Fällen trat die Wirkung rasch ein und war unmittelbar zu beobachten.

[3] Im Gegensatz zur später entwickelten Homöopathie dessen Prinzip «Gleiches mit Gleichem» (sim) zu behandeln lautete.

Bei hunderten und tausenden von sogenannten Heilmitteln[4] – z.B. im Papyrus Ebers oder anderen – war es schwierig bis unmöglich zu wissen, ob diese überhaupt eine positive Wirkung für die Patienten hatten oder, wie spätere Mediziner vermuteten, nur Schaden anrichteten.

Kritik an und Vorbehalte gegen die Medizin und Mediziner

Philosophen und Dichter übten schon früh Kritik an der Medizin und machten sich zum Teil lustig über die Mediziner – Medizinerinnen gab es keine oder nur sehr wenige. Ein paar Beispiele dazu.

Montaigne (1533-1592) warf Ärzten Arroganz, Unwissenheit und die Verschlimmerung von Leiden durch oft brutale Behandlungen vor. Die Medizin schien ihm mehr auf Vermutungen als auf echten Heilungserfolgen zu beruhen. Er verurteilte die oft wirren Mixturen der damaligen Apotheker. Wenn Medizin, dann sollte sie einfach und appetitlich sein; das Wohlbefinden stand für ihn im Vordergrund. Moliere (1622-1573) verspottete in seinen Komödien die Profitgier, die Unwissenheit und die zweifelhaften Heilmethoden (wie Klistiere und Aderlässe) der Mediziner. Voltaire (1694-1778) sah die Kunst der Medizin darin den Kranken so lange bei Stimmung zu halten, bis die Natur die Krankheit geheilt hat.

Nicht nur Dichter und Denker warnten vor der Medizin, Mediziner selbst waren kritisch gegenüber dem, was in der Medizin passierte. Dazu ein paar Zitate. Ein kritischer Geist, Oliver Wendell Holmes (1809 – 1894), er war Medizinier in Boston und schrieb[5] um 1860, dass die gesamte medizinische Praxis von Modeerscheinungen geprägt ist und man nahezu alle verwendeten Medikamente ins Meer werfen sollte. Das wäre, so schrieb er, für die Menschheit besser aber umso schlimmer für die Fische (3). R. Cabot (1868-1939), ebenfalls ein amerikanischer Arzt und Forscher (4), schrieb 1907, dass ein Arzt wissen sollte, … «was er verschreibt, und seinen Patienten keine Mixturen in den Rachen schütten, deren Inhaltsstoffe und Wirkungsweise ihm

[4] in Eber's Papyrus: Eidechsenblut, Schweinezähne, Krokodilexkremente, Eselhufpulver … oder Pulver vom Einhorn; Bezoar Steine (Kristallisierte Träne eines Rehs, das von einer Schlange gebissen wurde); Teriak; Pulverisierte ägyptische Mumie; Moos, gewachsen auf dem Schädel eines Gehängten; Bärenfett gegen Glatze; Fuchslunge gegen konsumierende Krankheiten

[5] «I firmly believe that if the whole materia medica, as now used, could be sunk to the bottom of the sea, it would be all better for mankind – and all the worse for the fishes.»

unbekannt sind». Weiter schreibt er, dass die ... «Industrie für ... Wundermittel ernsthaft geschwächt werden wird, wenn wir zwei Dinge tun: Aufhören, geheime Heilmittel zu empfehlen, die giftig oder wirkungslos sein könnten und aufhören, unsere Patienten mit Placebos zu täuschen» (4) Thomas Lewis berichtet im Buch «The Youngest Science: Notes of a Medicine-Watcher» (5) über die Erfahrungen, seines Vaters, der in den 1930- und 1940-iger Jahren Allgemeinarzt in USA war. Gemäss den Aussagen seines Vaters war «die Medizin trotz aller Fassade als gelehrter Beruf in Wirklichkeit ein von tiefer Unwissenheit geprägter Beruf ... Placebos waren lange Zeit die wichtigste Stütze der Medizin, die einzige Behandlungsmethode – und zwar über Jahrtausende hinweg.

Es gibt Aussagen noch weiterer Personen, die die Meinung vertraten, dass die medikamentöse Therapie bis weit in die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts bestenfalls vorwiegend aus der Verabreichung von Placebos bestand.

Der Placeboeffekt ist gross, der Placeboeffekt ist minimal

1955 erschien eine Publikation von H.K. Beecher mit dem Titel «The Powerful Placebo»(6). Beecher wurde im II. Weltkrieg als Anästhesist bei der US-Armee in einem Lazarett in Italien eingesetzt. Als das schmerzstillende Morphium knapp wurde verabreichte eine Krankenschwester einem Soldaten eine Kochsalzlösung (subkutan) und sagte ihm, dass dies ein schmerzstillendes Medikament sei. Danach sollen die Schmerzen deutlich nachgelassen haben. Diese Beobachtung, so die Erzählung, soll Beecher auf den Placeboeffekt aufmerksam gemacht haben. Er publizierte dann 1955 seine Forschungsergebnisse und berichtete, dass Placeboeffekte einen erheblichen Anteil (etwa 35 %) der therapeutischen Wirkung der meisten Medikamente, die er untersuchte, ausmachen. Diese Ergebnisse wurden in einer späteren Arbeit zu Recht infrage gestellt (7).

Eine Publikation der Ergebnisse einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie bestätigte den bedeutenden Effekt von Placebo (8). In dieser Studie wurde der Effekt eines Cholesterinsenkers (Clofibrat) bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (Myokardinfarkt) auf die Fünfjahres-Mortalität untersucht. Nach fünf Jahren waren die Mortalitätsraten 20 % in der Clofibrat-Gruppe und 20.9 % in der Placebogruppe.

In einem weiteren Schritt wurden die Mortalitätsraten zwischen den Teilnehmern mit hoher Einnahmequote (> 80 %) und denen unter 80 % verglichen (Tabelle).

INFLUENCE OF ADHERENCE TO TREATMENT AND RESPONSE OF CHOLESTEROL ON MORTALITY IN THE CORONARY DRUG PROJECT

THE CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP

	Clofibrat	Placebo
Anzahl Patienten	1103	2789
Mortalität 5 Jahre	20 %	20.9 %
>80 % Einnahme	15.0 %	15.1 %
< weniger	24.6 %	28.3 %

Gemäss diesen Ergebnissen, die aber nie in einer weiteren Studie bestätigt wurden, hat die regelmässige Einnahme eines Placebo-Präparates einen ausgeprägten Effekt – quantifiziert mit dem Unterschied in der Mortalitätsrate.

1994 erschien im Lancet von Peter Gøtzsche ein inhaltlich schwer verständlicher Artikel mit dem Titel «Is there logic in the placebo» (9)mit der Schlussfolgerung dass das Placebo-Konzept nicht auf logisch konsistente Weise definiert werden kann. Zu einem ähnlichen Schluss kam eine Publikation im British Medical Journal (10).

Um die Jahrtausendwende erschien dann eine Publikation im renommierten New England Journal mit der Konklusion, dass Placebos keinen oder nur einen sehr kleinen klinischen Effekt haben (11). Sie schrieben, Gøtzsche war einer der Autoren, dass es keine Rechtfertigung gab Placebos ausserhalb von klinischen Studien zu verwenden. Zu einer ähnlichen Konklusion kamen Kienle und Kiene in der Publikation in der sie die Ergebnisse der Studie von R. Beecher kritisch unter die Lupe nahmen (7).

Zahlreiche Studien liefern jedoch deutliche Hinweise auf einen positiven Placebo-Effekt bei verschiedenen Symptomen; die meisten untersuchten den Effekt auf Schmerzen und psychische Verstimmungen (12-15) . Placebos zeigen auch dann einen Effekt, wenn man die Patienten informiert, dass sie ein Placebo erhalten (16, 17). Ein bemerkenswerter Aspekt von Placebos ist, dass die «Wirksamkeit» von Placebos in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen hat (18). Das hat zur Folge,

dass potenzielle Studienteilnehmer mit einer starken Antwort auf ein Placebo von der Studie ausgeschlossen werden.

Einsatz von Placebo in klinischen Studien

Die erste klinische Studie, in der eine aktive Substanz gegen Placebo verglichen wurde, wurde 1944 publiziert (19). Untersucht wurde die Wirksamkeit von Patulin (ein Schimmelpilzgift mit antibiotischen Eigenschaften) bei Patienten mit grippalen Infekten. Heute werden alle neuen Medikamente, wenn ethisch vertretbar, in randomisierten Studien gegen ein Placebo getestet. Damit ist eine Verblindung der Studienteilnehmer und Studienmitarbeiter möglich. Verschiedene Verzerrungen der Studienergebnisse können damit verhindert werden.

Einsatz von Placebos in der medizinischen Praxis

Gemäss ethischen Richtlinien dürfen Placebos an Patienten nur dann verabreicht werden, wenn sie darüber informiert wurden, dass es sich um Placebos handelt. Patienten dürfen also nicht betrogen werden. Das Verabreichen als vermeintlich wirksames Medikament ist rechtlich problematisch und verstösst gegen das Selbstbestimmungs- und Aufklärungsrecht des Patienten (warum das Verschreiben von Globuli rechtlich unproblematisch ist, ist noch zu klären).

Trotzdem werden Patienten, ohne sie darüber explizit zu informieren Placebos verschrieben. M. Fässler et al. (20) haben in der Schweiz bei Grundversorgern eine Umfrage zu diesem Thema gemacht. Von den über 200 Medizinern, die an der Umfrage teilnahmen, antworteten 28 %, dass sie nie Placebos verschrieben haben. Die meisten (57 %), die ein Placebo verschreiben, verschreiben meist ein «unreines» Placebo[6] und 17 % reine Placebos. Zwei Drittel der Mediziner sagten den Patienten, dass es sich bei dem verschriebenen Präparat um ein Medikament/Therapie handle. Der Grossteil der Mediziner vertrat die Meinung, dass dies vertretbar sei, solange der Arzt und Patient partnerschaftliche zusammenarbeiten («can be used (placebos) as long as the physician and the patient work together in partnerschip»).

[6] Substanz mit pharmakologischer Aktivität, z.B. Vitamin C. Bei Verabreichung kann aber nicht damit gerechnet werden, dass diese Substanz einen therapeutischen Effekt hat bei der Krankheit und der Dosis.

Unter Medizinern wird die Frage, inwieweit Patienten über die Verabreichung eines Placebos aufgeklärt werden müssen, kontrovers diskutiert. An einer Tagung vertrat ein finnischer Mediziner vehement die Auffassung, dass der Patient klar darüber informiert werden müsse, dass es sich um ein wirkstoffloses Präparat handelt. Ein israelischer Kollege stellte hingegen das Wohl des Patienten in den Vordergrund: Sei der Arzt davon überzeugt, dass ein Placebo dem Patienten zugutekomme, müsse dieser seiner Ansicht nach nicht zwingend darüber informiert werden.

Text Ende

Referenzen

fertig

Referenzen

1. Motherby G. A New Medical Dictionary. London: Johnson J.; 1785.

2. Cooper A. Surgical Lectures. Lecture Twelfth. The Lancet. 1823;1(8):259.

3. Holmes O. Medical Essays, 1842-1882. Cambridge Mass.:: The Riverside Press; 1891.

4. Cabot RC. The physician's responsibility for the nostrum evil. Journal of the American Medical Association. 1906;47(13):982–4.

5. Thomas L. The Youngest Science: Notes of a Medicine-Watcher.: Penguin; 1995.

6. Beecher HK. The powerful placebo. J Am Med Assoc. 1955;159(17):1602–6.

7. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? J Clin Epidemiol. 1997;50(12):1311–8.

8. Coronary Drug Project Research G. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. N Engl J Med. 1980;303(18):1038–41.

9. Gotzsche PC. Is there logic in the placebo? The Lancet. 1994;344(8927):925–6.

10. Nunn R. It's time to put the placebo out of our misery. BMJ. 2009;338.

11. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. New England Journal of Medicine. 2001;344(21):1594–602.

12. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F, Pagnini F. Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. BMJ open. 2023;13(10):e077243.

13. Kaptchuk TJ, Hemond CC, Miller FG. Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. BMJ. 2020;370:m1668.

14. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. N Engl J Med. 2015;373(1):8–9.

15. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. N Engl J Med. 2020;382(6):554–61.

16. Kaptchuk TJ, Miller FG. Open label placebo: can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? BMJ. 2018;363:k3889.

17. Carvalho C, Pais M, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk TJ, Kirsch I. Open-label placebo for chronic low back pain: a 5-year follow-up. Pain. 2021;162(5):1521–7.

18. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. JAMA. 2002;287(14):1840–7.

19. Clinical Trial of Patulin in the Common Cold: Report of the Patulin Clinical Trials Committee, Medical Research Council. . The Lancet. 1944;244(6316):373–5.

20. Fassler M, Gnadinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. BMC Health Serv Res. 2009;9:144.