Nocebo, Aufklärung und Arzt-Patienten-Kommunikation

Kürzlich wurden deutsche Neurologen und Psychiater nach der Bedeutung von Placebo- und Nocebo-Effekten bei der Gabe von Antidepressiva gefragt [19]. Die meisten schätzten die Pharmakologie als am bedeutsamsten ein, nur 25 % glaubten, dass medizinische Aufklärung auch Nebenwirkungen auslösen kann. Dass ist eine Fehleinschätzung, wie Nebenwirkungen und Abbruchraten in den Placebogruppen von Zulassungsstudien zeigen. Sie ist gefährlich, denn solange sich Ärzte des eigenen Beitrags zu Nocebo-Effekten nicht bewusst sind, bleiben Patienten Negativeinflüssen unkontrolliert ausgesetzt.

» Zu viele Ärzte sind sich des eigenen Beitrags zu Nocebo-Effekten nicht bewusst

Als Nocebo-Effekt wurden ursprünglich die unerwünschten Wirkungen von Placebos bezeichnet, inzwischen fast alle psychobiologischen Phänomene, die zu einer Beeinträchtigung von Funktionen, Gesundheit und Wohlbefinden führen [8, 15]. Der Nocebo (lat. „Ich werde schaden“) als negativer Gegenpart zu Placebo (lat. „Ich werde gefallen“) weist zum großen Teil die gleichen Wirkmechanismen auf, nämlich Konditionierung und Erwartung. Als unhaltbar haben sich Definitionen als „unspezifische“ Therapie-wirkung oder „ohne naturwissenschaftlichen Nachweis“ erwiesen, weil Nocebo-Effekte ebenfalls spezifisch sind, d. h., es treten nicht irgendwelche, sondern genau die spezifisch besprochenen Nebenwirkungen auf, und sie sind inzwischen ex-

perimentell, neurophysiologisch und klinisch wissenschaftlich untersucht.

In diesem Beitrag sollen speziell Bedeutung und Auswirkungen von Nocebo-Effekten bei der Risikoaufklärung sowie ihr Auftreten in Neurologie und Psychiatrie beleuchtet werden. Nach der Darstellung ihrer Wirkmechanismen sollen Maßnahmen abgeleitet und dargestellt werden, mit denen ihre Auslösung bei der Risikoaufklärung vermieden oder zumindest verringert werden kann.

Aufklärung und ihre Risiken

Die medizinische Aufklärung soll den Patienten durch Information in die Lage versetzen, medizinischen Maßnahmen nach Abwägung von Nutzen und Risiko zuzustimmen. Gesetzgeber und Rechtsprechung gehen berechtigterweise davon aus, dass durch die im Patientenrechtegesetz, § 630 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BVG 2013) vorgeschriebene medizinische Aufklärung die Rechte des Bürgers gestärkt sind, indem er über vorgeschlagene Eingriffe und Maßnahmen informiert wird und diese dann geschützt vor Therapeutenwillkür ablehnen kann (Abwehrrecht; [6]).

Die aktuelle Herausforderung für Juristen und Ärzte ist, sich damit auseinanderzusetzen, dass von der medizinischen Aufklärung auch erhebliche ungünstige Auswirkungen und Nebenwirkungen ausgehen können [30]. Diese sind v. a. auf negative Erwartungen zurückzuführen und werden als Nocebo-Effekte bezeichnet [3, 15, 25]. Nocebo („Ich werde schaden“) steht unvereinbar dem hippokratischen Grundsatz (und Eid!) ge-

genüber: primum nihil nocere, d. h. vor allem nicht schaden. Bei der Risikoaufklärung steht der Arzt regelmäßig vor diesem ethischen Dilemma. Denn durch (falsches) Sprechen über ein Risiko kann genau dieses Symptom ausgelöst oder verstärkt werden. Erwartung und ausgelöste Nocebo-Effekte beeinflussen wesentlich die Compliance, d. h. die Einnahme der verordneten Medikamente oder die Einhaltung der Behandlungsempfehlungen. Erwartung und durch die Risikoaufklärung möglicherweise ausgelöste Angst, Stress und Hoffnungslosigkeit haben erheblichen Einfluss auf Behandlungsergebnis und Outcome [14].

» Erst wenn man Nocebo-Effekte und ihre Auslösung kennt, kann man sie erkennen, vermeiden oder neutralisieren

Eine aus Sorge des Arztes vor einem Aufklärungsversäumnis harte Aufklärung kann Patienten so verschrecken, dass sie eine medizinisch notwendige Behandlung verzögern oder verweigern. Für die genannten Folgen sind nicht die Notwendigkeit und Tatsache der medizinischen Aufklärung verantwortlich und auf den Prüfstein zu stellen, sondern die Art und Weise, wie sie durchgeführt wird. Allerdings: Erst wenn man Nocebo-Effekte und ihre Auslösung kennt, kann man sie auch im eigenen Umfeld erkennen und dann vermeiden oder neutralisieren.

Tab. 1 Nocebo-Effekte in Medikamentenstudien aus Neurologie und Psychiatrie. (Aus [16, 24, 28, 31])

Erkrankung	Quelle	Nebenwirkungsrate (%) In der Placebogruppe	Ausfallrate (%)
Parkinson-Krankheit	[16]	64,7	8,8
Alzheimer-Krankheit	[16]	57,8	6,6
Multiple Sklerose			
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
Migräne			
Akuttherapie	[16]	18,5	0,3
Prävention		42,8	4,8
Depression	[16]	57,0	4,0
Schizophrenie	[24]	66,3	7,2

Nocebo-Effekte durch Risikoauflklärung

Die detaillierte Beschreibung einer möglichen Nebenwirkung führt zu mehr beobachteten Fällen gerade dieser Nebenwirkung. Einige Beispiele [14, 15, 30]: In einer Studie zur Behandlung der instabilen Angina pectoris mit Acetylsalicylsäure brachen 6-mal mehr Patienten die Studie wegen gastrointestinaler Beschwerden ab, wenn sie über diese aufgeklärt waren. In einer Untersuchung über Beta-blocker wurden Erektionsstörungen bei 3 % der behandelten Männer beobachtet, allerdings nur, wenn man lediglich von einem „Medikament für ihr Herz“ gesprochen hatte. Wurde die Tablette als „Beta-blocker“ angekündigt, waren es 16 %. Wurde zusätzlich über Erektionsstörungen als mögliche Nebenwirkung der Medikation aufgeklärt, stieg die Zahl auf 31 %, d. h., das Risiko war 10-mal höher als ohne Aufklärung. In einer vergleichbar angelegten Studie wurden Erektionsstörungen bei 8 %, 13 % bzw. 32 % der Patienten beobachtet und die Ergebnisse damit bestätigt. Wurden Patienten über Kopfschmerzen nach einer Lumbalpunktion aufgeklärt, trat diese Nebenwirkung bei 47 % von ihnen ein; erfolgte keine Aufklärung, waren es nur 8 %.

Bei Nocebo-Effekten handelt es sich nicht um „unspezifische“ Wirkungen; die ausgelösten Nebenwirkungen spiegeln die Nebenwirkungen des Verummedikaments wider, sie folgen den Informationen bei der Aufklärung. Auch kognitive Bewertungsprozesse wie Attributionsprozesse tragen zu Nocebo-Effekten bei, indem z. B. vorbestehende Symptome bei Erwartung von Nebenwirkungen als solche gewertet und somit fehlinterpretiert werden [8].

» Bereits die Ankündigung einer therapeutischen Maßnahme kann Nocebo-Effekte induzieren

Neben diesen Studien über Nebenwirkungsraten mit und ohne Aufklärung werden Nocebo-Effekte auch in zahlreichen experimentellen Studien sowie in Zulassungsstudien belegt, in denen regelhaft auch in den Placebogruppen Nebenwirkungen auftreten und Patienten aufgrund vermeintlich medikamenteninduzierter Nebenwirkungen die Studienteilnahme abbrechen ([15, 16]; **Tab. 1**). Bereits jede Ankündigung einer therapeutischen Maßnahme kann als Aufklärung

angesehen werden und Nocebo-Effekte induzieren. So waren die Schmerzen signifikant stärker ausgeprägt, wenn eine Blutabnahme mit „Das sticht jetzt!“ angekündigt war statt mit „Achtung, ich fang jetzt an“ [23]. Wie stark und klinisch relevant Nocebo-Effekte sein können, zeigt ein Fallbericht über einen Patienten in einer Notaufnahme, der nach Einnahme von 29 Tabletten eines Antidepressivums in suizidaler Absicht vital bedroht war, aber stabilisiert werden konnte. Im Verlauf wurde klar, dass es sich bei den Tabletten um eine Studienmedikation handelte, er allerdings der Placebogruppe angehörte, die Tabletten also gar keinen Wirkstoff enthielten [15]. Bernard Lown berichtet in seinem Buch „Die verlorene Kunst des Heilens“ von einem Patienten, der in der Folge der Aufklärung für eine Herzschrittmacheranlage Arrhythmien und einen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitt und reanimiert werden musste [22].

Nocebo-Effekte in Neurologie und Psychiatrie

In **Tab. 1** sind Beispiele für Nocebo-Effekte aufgeführt, wie sie sich in der Placebogruppe von Medikamentenstudien als Nebenwirkungs- und Abbruchraten darstellen.

Doch Nocebo-Effekte treten nicht nur bei medikamentöser Therapie auf. Wenn bei Patienten mit Parkinson-Krankheit und Hirnschrittmacher die Stimulation nach Ankündigung auf 20 % gesenkt wurde, fiel die anschließende Verringerung der Bewegungsgeschwindigkeit um 58 % stärker aus als bei fehlender Ankündigung [9]. Bei der Ankündigung, dass die folgende Stimulation die Symptome verschlimmern würde, kam es zu einer 39 %igen Zunahme des Tremors [20]. Inzwischen wurden auch Placebo- und Nocebo-Effekte auf kognitive Funktionen nachgewiesen. In experimentellen Studien mit nichtinvasiver Hirnstimulation wurden subjektive und objektive Einschränkungen in Geschwindigkeit und Genauigkeit beobachtet, wenn die transkranielle Stimulation als „verschlechternd“ statt als „verbessernd“ angekündigt wurde, sowohl bei

tatsächlicher als auch bei vorgetäuschter Stimulation [27].

Nocebo-Effekte und Schmerz

Dass Schmerzerleben eng mit kognitiven und emotionalen Prozessen assoziiert ist, wird am Beispiel der Placebo-Analgesie und der Nocebo-Hyperalgesie in besonderer Weise anschaulich. Die Effektstärke von Nocebo-Effekten auf Schmerzen ist nach experimentellen Studien als groß einzuschätzen und mit der in Placebo-Studien vergleichbar [21]. In einer Reihe experimenteller Studien wurde die Bedeutung verbaler Informationen für die Schmerzwahrnehmung dokumentiert, indem – meist durch verbale Information – eine Zunahme der Schmerzintensität oder eine schmerzverstärkende Wirkung eines Medikaments (de facto eines Scheinmedikaments) suggeriert wurde. So führten z. B. in Untersuchungen zur viszeralen Nocebohyperalgesie Informationen über die schmerzverstärkende Wirkung einer verabreichten Infusion (tatsächlich einer reinen Kochsalzlösung) zu einer Zunahme der Schmerzen und einer stärkeren Aktivierung der Insula [10].

Negative Erwartungen können auch zu einer reduzierten Wirksamkeit von Schmerzmedikamenten sowie zu unerwünschten Nebenwirkungen führen [4]. So war der analgetische Effekt des Opioids Remifentanyl in einer experimentellen Studie fast vollständig aufgehoben, nachdem die Probanden die Information erhalten hatten, dass die Remifentanylinfusion gestoppt werde. Obwohl das Medikament de facto weiterhin verabreicht wurde und somit der pharmakologische Effekt gegeben war, entsprach das Ausmaß der Schmerzen annähernd einer Kontrollbedingung ohne Medikamentengabe [5]. Ein ähnlicher Effekt wurde in einer Studie zur Wirksamkeit von Rizatriptan bei Patienten mit Migräne beobachtet. Hier war der Medikamenteneffekt während einer Migräneattacke reduziert, wenn die Patienten fälschlicherweise vor der Einnahme die Information erhielten, dass es sich um ein Placebo handle [18].

Nervenarzt 2020 · 91:691–699 <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00963-4>
© Der/die Autor(en) 2020

E. Hansen · N. Zech · S. Benson

Nocebo, Aufklärung und Arzt-Patienten-Kommunikation

Zusammenfassung

Negative Vorerfahrungen, Beobachtungen und Erwartungen können Nocebo-Effekte bedingen. Diese sind für einen erheblichen Teil der Nebenwirkungen bei medizinischen Behandlungen verantwortlich und werden insbesondere bei der medizinischen Risikoaufklärung ausgelöst. Dies zeigen u. a. Studien, in denen eine Patientengruppe nicht oder abweichend aufgeklärt wurde. In Medikamentenstudien aus dem Bereich der Neurologie und Psychiatrie werden Nebenwirkungen und Studienabbrüche regelmäßig auch in Placebogruppen beobachtet. Die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen wurden insbesondere für Nocebo-induzierten Schmerz experimentell untersucht, wobei mittels funktioneller Bildgebung die spezifisch beteiligten Hirnareale identifiziert sowie Effekte im Dopamin-, Endorphin- und Cholecystokininsystem gezeigt wurden. Nocebo-Effekte sind spezifisch, d. h., es treten genau die Symptome auf oder werden verstärkt, über die im Rahmen der Aufklärung gesprochen wurde. Dennoch ist Aufklärung

unabdingbar. Sie kann jedoch deutlich weniger schädigend erfolgen, wenn auf unnötige Wiederholungen verzichtet wird, Missverständnisse erkannt und ausgeräumt werden, positive Formulierungen verwendet und mehrere Möglichkeiten aufgezeigt werden. Zudem sollte unbedingt zusammen mit dem Risiko etwas Positives genannt werden, etwa der Nutzen der betreffenden Therapie, die ergriffenen prophylaktischen Maßnahmen oder die frühe Erkennung und Behandlung einer sich entwickelnden Nebenwirkung. Der beste Schutz vor einem Aufklärungsschaden ist eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung. Mangelnde Kenntnisse und fehlende Maßnahmen gegen diese ernst zu nehmende Gefährdung von Patienten können nach heutigem Wissen als Behandlungsfehler angesehen werden.

Schlüsselwörter

Nocebo-Effekt · Medizinische Aufklärung · Klassische Konditionierung · Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen · Arzt-Patienten-Beziehung

Nocebo, informed consent and doctor-patient communication

Abstract

Negative previous experiences (conditioning), observational learning and expectations can trigger nocebo effects. They are responsible for a substantial proportion of the side effects of medical treatment, and are induced primarily by risk information for informed consent. This has been demonstrated in studies on patient groups with or without modified medical information. Drug trials in the field of neurology and psychiatry have regularly revealed side effects and drop-out also in placebo groups. The underlying neurobiological mechanisms were experimentally investigated especially for nocebo-induced hyperalgesia, whereby the specifically involved regions of the brain could be identified by functional imaging as well as changes in the dopamine, endorphin and cholecystokinin systems. Nocebo effects are specific, i.e. they are closely related to patient information and can induce or aggravate exactly the symptoms addressed. Nevertheless, informed consent is an essential part

of doctor-patient communication; however, information on risks can be markedly less damaging when unnecessary repetitions are avoided, misunderstandings are recognized or resolved and several different options are given. In addition, risks should always be named together with positive aspects, such as the advantages of the appropriate treatment, the prophylactic measures applied or the early detection and treatment of developing side effects. The best protection against harm caused by information on risks is a trustful doctor-patient relationship. Poor knowledge of nocebo effects or lack of countermeasures constitute a serious threat to patients and according to the current state of knowledge could be rated as medical malpractice.

Keywords

Nocebo effect · Informed consent · Classical conditioning · Drug-related side effects and adverse reactions · Physician–patient relations

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht eine Anzeige.

Infobox 1 Vermeidung von Aufklärungsschäden

- Keine Wiederholung ohne Bedarf
- Recht auf Nichtwissen (Aufklärungsverzicht)
- Missverständnisse vermeiden oder ausräumen
- Positive Formulierung
- Mehrere Möglichkeiten aufzeigen
- Risiko mit Positivem kombinieren
- Ärztlicher Beistand

Nocebomechanismen

Einige Mechanismen von Nocebo-Effekten sind inzwischen bekannt, v. a. aus Forschung zur Nocebohyperalgesie. Unter psychologischen Gesichtspunkten können Nocebo-Effekte wie Placebo-Effekte als Folgen von Lernprozessen verstanden werden, die auf eine vorausgegangene eigene Erfahrung (Konditionierung) zurückgehen oder von außen durch Beeinflussung (Suggestion) oder durch Beobachtung („observational learning“) ausgelöst werden [3, 15, 25]. Ein bekanntes Beispiel für eine klassische Konditionierung ist die antizipatorische Übelkeit, bei der eine zunächst chemotherapieinduzierte Übelkeit nach einigen Zyklen auch durch Kontextreize wie den Geruch von Desinfektionsmitteln ausgelöst werden kann [25].

Noch bedeutungsvoller sind die Erwartungsprozesse, wie sie besonders bei der Aufklärung angestoßen werden und die durch soziale Interaktion sowie durch Umgebungsfaktoren moduliert werden. Hier spielen zunehmend die öffentlichen und die „sozialen“ Medien eine Rolle. So nahm in Neuseeland die Anzeige von Nebenwirkungen durch ein Thyroxinpräparat bei den zuständigen Behörden massiv zu, nachdem negativ über das Präparat berichtet worden war.

» Negative Vorerfahrungen mit einer Therapie können sich ungünstig auf eine spätere Behandlung auswirken

In einem anderen Experiment wirkte ein als „Verum“ gekennzeichnetes Präparat besser als ein „Generikum“ gegen Hit-

zeschmerzreize, wobei in dieser Studie ausschließlich Scheinmedikamente eingesetzt wurden [25]. Vergleichbare negative Erwartungen sind vermutlich auch involviert, wenn nach dem Wechsel von Biologika auf Biosimilars vermehrt Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten auftreten [1]. Auch negative Vorerfahrung mit einer Therapie können sich ungünstig auf eine spätere Behandlung auswirken [21]. Ebenso tragen Symptome und Reaktionen, die bei Mitpatienten beobachtet oder von ihnen berichtet werden, zu den Erwartungen und ggf. zu Nocebo-Effekten bei.

Eine Nocebo-verstärkende Wirkung von Angst und negativen Emotionen ist sehr wahrscheinlich und wurde z. B. nach experimenteller Stressinduktion beobachtet [21]. Dies kann auch durch das Trance/Suggestions-Model erklärt werden, nach dem Angst und Stress – typische Bedingungen in vielen medizinischen Situationen – Patienten in einen natürlichen Trancezustand führen, in dem (ähnlich wie in Hypnose) Suggestionen viel stärker als normal wirksam sind [12]. In diesem besonderen Bewusstseinszustand mit einem mehr bildhaften und weniger rationalen Verständnis löst z. B. der Begriff „Zitronen“ einen vielfach stärkeren Speichelfluss aus als in einem Alltagsgespräch oder kann die Suggestion einer Dissoziation (an einen anderen Ort oder eines Körperteils) die Schmerzwahrnehmung ausschalten. Dieses Modell berücksichtigt und erklärt die Beobachtung, dass Patienten sich im medizinischen Kontext häufig „anders“ und „nicht normal“ verhalten und Trance-Zeichen wie katalaptische Körperhaltung (Angststarre) oder Altersregression aufweisen, z. B. wenn sich ein Manager „wie ein kleiner Junge“ benimmt. Dieser besondere Zustand des Patienten erfordert, aber ermöglicht auch eine besondere Form der Kommunikation [13].

Auf der neurobiologischen Ebene ist mittels funktioneller Magnetresonanztomographie dokumentiert, dass die Nocebo-Hyperalgesie mit einer verstärkten Aktivität („blood oxygen level-dependent response“ [BOLD]) in schmerzassoziierten Regionen und Netzwerken wie den somatosensorischen (S1,

S2), anterioren zingulären (ACC) und präfrontalen Kortex (PFC), der Insula sowie dem Rückenmark einhergeht [10, 21, 25]. Zudem wurden eine verstärkte Aktivität und funktionelle Konnektivität des Hippocampus und der Amygdala gezeigt [5]. Beachtenswert ist, dass beim noceboinduzierten Kopfschmerz dieselben Hirnareale aktiv sind. Er ist genauso „echt“ und nicht nur „eingebildet“ [3]. Neurobiochemisch ist bei Nocebo-induzierten Schmerzen eine verminderte Freisetzung von Dopamin und endogenen Opioiden nachgewiesen (korrespondierend mit einem Anstieg bei Placebo-Analgesie), zudem ein erhöhtes Cholecystkinin, das eine Hyperalgesie vermittelt [3, 25].

Maßnahmen gegen Nocebo-Effekte

Aus einem Verständnis von Nocebo-Effekten können Vorschläge abgeleitet werden, mit denen die medizinische Aufklärung weniger traumatisierend und weniger Nocebo-induzierend gestaltet werden kann (■ Infobox 1). Für ein patientenorientiertes und -verträgliches Gespräch sind neben Nocebo-Wirkungen auch viele andere Aspekte zu berücksichtigen [26]. So kann es sich letztlich negativ auswirken, wenn bei einer Behandlung nicht Placebo-Effekte genutzt werden [11].

Keine Wiederholung der Aufklärung

Es bedarf keiner Aufklärung mehr, wenn das Wissen bereits vorhanden ist. Da sich Nocebo-Effekte als Lernprozesse durch Wiederholungen verstärken, sind erneute Aufklärungen ohne Bedarf, etwa bei Wiederholungseingriffen bzw. -behandlungen oder bei Zuständigkeit verschiedener Fachdisziplinen (z. B. Aufklärung über Transfusionsrisiken durch den Chirurgen und den Anästhesisten), möglichst zu vermeiden. Es ist hilfreich, den Patienten nach vorausgegangenen Aufklärungen und nach seinem Wissen zu fragen, u. a. weil ein Risiko, das durch den Patienten selbst benannt wird, weit weniger angsterregend ist, als wenn es von einer ärztlichen Autoritätsperson ausge-

sprochen wird. Beim informierten Patienten, der keine weiteren Fragen hat, fehlt die Indikation für eine erneute Aufklärung.

Beispiel: „Bei Ihnen wird dieselbe Untersuchung wie vor 3 Wochen durchgeführt. Da wir unser Vorgehen nicht verändert haben, und wenn sich bei Ihnen nichts geändert hat, etwa bei Vorerkrankungen oder Medikamenten, können wir auf eine erneute Aufklärung verzichten, denn Sie erinnern sich ja noch an unser Gespräch und daran, dass Sie damals eingewilligt haben.“

Aufklärungsverzicht

Wie über jedes Risiko einer medizinischen Maßnahme von Bedeutung, so ist der Patient auch über das Risiko der Risikoauflklärung aufzuklären, da ein erheblicher Teil der Nebenwirkungen durch Nocebo-Effekte entsteht. Nur so kann der Patient sein Recht auf Unversehrtheit wahrnehmen, das neben dem Recht auf Autonomie und daher Aufklärung besteht, und sich ggf. durch Verzicht auf eine (ausführliche) Aufklärung (BGB § 630e Abs. 3) vor Aufklärungsschäden schützen [7].

Beispiel: „Eine relativ geringe Zahl von Patienten erfährt lästige, aber ungefährliche Nebenwirkungen der Behandlung. Aus der Forschung weiß man, dass Patienten, die über diese Art von Nebenwirkungen informiert werden, häufiger diese Nebenwirkungen erleben als Patienten, die nicht über diese Nebenwirkungen aufgeklärt wurden. Möchten Sie noch ausführlicher aufgeklärt werden“ [15]?

Vermeiden oder Ausräumen von Missverständnissen

Missverständnisse, die zu falschen Erwartungen führen, können Nocebo-Effekte wesentlich verstärken. So assoziiert ein Patient das Wort „Herzinfarkt“ möglicherweise mit dem Erlebnis, wie sein Nachbar im Garten zusammengebrochen ist und die Reanimation durch den Rettungsarzt erfolglos war. Herzinfarkt = Tod! Für diesen Patienten wäre es hilfreich zu erläutern, dass ein Herzinfarkt in einem Krankenhaus deutlich früher und besser behandelt werden kann:

Erste Zeichen im Elektrokardiogramm führen zur Kontrolle des Verdachts und bei Bestätigung unverzüglich zu Lyse, Stent oder Ballondilatation bzw. zu einem Bypass. Nachweislich ist das Outcome bei einem Herzinfarkt im Krankenhaus günstiger als im Garten oder Wald. Bernard Lown beschreibt, wie eine Patientin einen sehr ungünstigen Verlauf nahm, nachdem sie den Ausdruck „T.S.“ statt als „Trikuspidalklappenstenose“ als „terminale Situation“ interpretiert hatte [22].

Beispiel: Die einfache Frage am Ende des Gesprächs „Was von dem Gesagten hat Sie denn besonders beunruhigt?“ hätte die Verweigerung einer wichtigen Herzoperation vermieden, die zustande kam, weil die Patientin die Aufklärung über ein mögliches Erleben des Beatmungstubus bei der Narkoseausleitung als unabdingbare Begleiterscheinung verstanden hatte.

Positive Formulierung

Nocebo-Effekte können z. T. auch durch den gewählten Bezugsrahmen („Framing“) verringert werden, indem die Risikowahrscheinlichkeit positiv formuliert wird: „90 % der Patienten vertragen das Medikament gut“ statt „Bei 10 % tritt eine Nebenwirkung auf“ [2]. Dabei sollten Negationen („Bei 90 % tritt diese Nebenwirkung *nicht* auf“, „Die meisten Patienten haben *keine* Schmerzen“) vermieden werden, weil sich starke negative Suggestionen nicht mit einem „nicht“ auslöschen lassen [11].

Aufzeigen mehrerer Möglichkeiten

Nocebo-Effekte lassen sich auch reduzieren, indem negative Erwartungen bei Patienten wahrgenommen und thematisiert werden. Wenn der Arzt in der Aussage „Letztes Mal musste ich nach der Narkose erbrechen“ die negative Erwartung erkennt, kann er z. B. antworten: „Ich habe eine Menge Patienten getroffen, die das auch erzählt haben und die dann eine Narkose ohne Erbrechen hatten.“ Damit weist er auf einen anderen Ausgang hin. Solange der Patient nur die eine, negative, Möglichkeit vor sich sieht, ist die Wahrscheinlichkeit dafür recht hoch. Hat

der Patient mehrere Möglichkeiten vor Augen, verteilt sich die Wahrscheinlichkeit und die für den negativen Ausgang nimmt ab.

Beispiel: Auf die Symptomschilderung „Immer wenn ich aufstehe, habe ich diese furchtbaren Schmerzen“, in der sich die Extrapolation einer negativen Erfahrung in die Zukunft als negative Erwartung ausdrückt, antwortet der Arzt: „Aha, ich verstehe, *meistens*, wenn Sie aufstehen, haben Sie furchtbare Schmerzen.“ Durch das verbale Spiegeln und die Veränderung eines einzigen Wortes („meistens“ statt „immer“) werden mögliche Ausnahmen und damit Lösungsansätze ins Spiel gebracht [13].

Kombination von Risiken mit positiven Aspekten

In einer Studie über die Auswirkungen von Suggestionen auf die maximale Armmuskelkraft führte die Aufklärung „Wenn Sie wollen, können wir einen Schmerzkatheter legen, der hat das Risiko von Infektion, Allergie sowie von Gefäßverletzungen und Nervenverletzung“ zu einer deutlichen und signifikanten Schwächung („R“ in [Abb. 1](#)), während die erweiterte Aufklärung „Es gibt die Möglichkeit der örtlichen Schmerztherapie. Es besteht zwar ein Risiko von Infektion, Allergie, Gefäß- und Nervenverletzung, jedoch müssen Sie weniger Tabletten einnehmen, können sich besser bewegen, fühlen sich wohler und können vielleicht früher nach Hause“ („R+N“ in [Abb. 1](#)) keine Beeinträchtigung der Armmuskelkraft bedingte [29]. Nicht das Weglassen der Aufklärung, sondern die gleichzeitige Nennung des Nutzens der Therapie ohne Schönreden oder falsche Versprechungen wandte einen Nocebo-Effekt ab. Für das Prinzip, mit dem negativen Risiko gleichzeitig etwas Positives zu benennen, können auch die prophylaktischen Maßnahmen angesprochen werden, die ergriffen werden, um die Nebenwirkung zu reduzieren oder zu vermeiden. Es kann gleichzeitig die sorgfältige Überwachung während der Intervention thematisiert werden, die sofort erkennen lässt, wenn sich eine Nebenwirkung entwickelt, und dann oft rasche Gegenmaßnahmen erlaubt

Abb. 1 ▲ Auswirkung einer Aufklärung auf die maximale Muskelkraft bei Armabduktion. A Ausgangswert = 100 %, ns nicht signifikant, R Risikoauflklärung, R+N Risiken zusammen mit Nutzen der Therapie genannt (genaue Formulierung siehe Haupttext). (Nach [29])

und gute Behandlungsmöglichkeiten bietet. Manchmal kann auch die Möglichkeit zur aktiven Mitwirkung des Patienten angesprochen werden, z. B. Atemübungen zur Verminderung des Pneumonierisikos [13]. Eine potenzielle Erklärung für den positiven Effekt einer solchen Koppelung von negativen und positiven Informationen ist, dass bei begrenztem Fassungsvermögen dadurch weniger negative Erwartungen im „Erwartungsstopp“ verbleiben.

Beispiel: „Und wir werden die Haut an der Stelle der Punktion sehr sorgfältig desinfizieren, damit Sie keine Wundinfektion bekommen“. So könnte die Aufklärung über das Risiko einer Wundinfektion lauten.

Ärztlicher Beistand

Der beste Schutz des Patienten vor einem „Aufklärungsschaden“ ist eine gute, vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient. Während ursprünglich die schlechte Information von Patienten zur Aufklärungspflicht führte, stellt heute gerade die Informationsflut – bedingt durch die grundsätzlich positiven Entwicklungen eines immens angewachsenen medizinischen Wissens und einer durch Medien, Internet und „Berater“ schier unbeschränkten Verfügbarkeit – häufig selbst ein Problem dar. Sie lässt den Patienten oft überfordert und verunsichert zurück. Was ihm fehlt, ist eine Erläuterung der Informationen, eine auf ihn bezogene, individuelle Bewertung und Einordnung, auch benötigt er Trost

und Beistand in der belastenden Situation. Dies ist eine essenzielle medizinische Aufgabe des behandelnden Arztes. Vertrauensbildend ist u. a., wenn der aufklärende Arzt später auch die Behandlung durchführt, wie es dem oft geäußerten Wunsch der Patienten entsprechen würde.

Therapeutische Kommunikation

Diese Vorschläge verdeutlichen, dass Kommunikation nicht nur als Übermittlung von Informationen aufgefasst werden kann. Durch Hinzunahme von Bedeutung kann sie Therapie und Nebenwirkungen wesentlich beeinflussen, d. h., sie wird zur „therapeutischen Kommunikation“. Dafür sind ein bedachter Umgang mit Worten, Kenntnisse über die Wirkung von Suggestionen und Kommunikationsstrategien aus der Psychotherapie hilfreich [11, 26]. Die zentrale Rolle der Bedeutung der kommunizierten Inhalte hat zu dem Vorschlag geführt, Placebo- und Nocebo-Effekte treffender als „meaning response“ zu bezeichnen [17].

Fazit für die Praxis

- Ein erheblicher Teil der Nebenwirkungen medizinischer Behandlungen ist der Aufklärung zuzuschreiben. Nicht die Aufklärung, sondern die Art der Aufklärung ist zu überdenken.
- Der Patient ist über die Nebenwirkungen (Nocebo-Effekte) der medi-

zinischen Aufklärung zu informieren und kann verzichten.

- Vorwissen und Erwartungen des Patienten sind zu erfragen, um Missverständnisse ausräumen und Nocebo-Effekte neutralisieren zu können.
- Risiken sollten zusammen mit Positivem genannt werden, etwa mit dem Nutzen der Therapie oder mit Aspekten der Prophylaxe, Überwachung und möglichen Behandlung der Nebenwirkung.
- Der beste Schutz vor Aufklärungsschäden ist eine vertrauensvolle therapeutische Beziehung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. E. Hansen

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
ernil.hansen@ukr.de

Förderung. Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), TRR 289 Treatment Expectation, Projektnummer 422744262

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Hansen, N. Zech und S. Benson geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Bakalos G, Zintzaras E (2019) Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: a systematic literature review. *Clin Ther* 41:155–173.e13
- Barnes K, Faasse K, Geers AL, Helfer SG, Sharpe L, Colloca L, Colagiuri B (2019) Can positive framing reduce placebo side effects? Current evidence and recommendation for future research. *Front Pharmacol* 6(10):167
- Benedetti F (2013) Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev* 93:1207–1246
- Bingel U, Placebo Competence Team (2014) Avoiding placebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA* 312:693–694
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuirchear- taigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 3:70ra14
- Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (2013) Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 9, ausgegeben zu Bonn am 25. Februar 2013:277–282
- Cohen S (2014) The placebo effect of informed consent. *Bioethics* 28:147–154
- Colloca L, Barsky AJ (2020) Placebo and placebo effects. *N Engl J Med* 382:554–561
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F (2004) Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3:679–684
- Elsenbruch S, Kotsis V, Benson S, Rosenberger C, Reidick D, Schedlowski M, Bingel U, Theysohn N, Forsting M, Gizewski ER (2012) Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: an fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. *Pain* 153:382–390
- Hansen E, Zech N (2019) Nocebo effects and negative suggestions in daily clinical practice—forms, impact and approaches to avoid them. *Front Pharmacol* 10:77
- Hansen E, Bejenke C (2010) Negative und positive Suggestionen in der Anästhesie – Verbesserte Kommunikation mit ängstlichen Patienten bei Operationen. *Anaesthesist* 59:199–209
- Hansen E (2019) Aufklärung? Unbedingt, aber anders! In: Bingel U, Schedlowski M, Kessler H (Hrsg) *Placebo 2.0 Die Macht der Erwartung*. Rüffer & Rub, Zürich, S 120–123
- Hansen E (2014) Aufklärungsschäden. *Z Gesundheitspolitik* 4:49–59
- Häuser W, Hansen E, Enck P (2012) Noceboeffekte in der Medizin: Bedeutung im klinischen Alltag. *Dtsch Arztebl* 109:459–446
- Howick J, Webster R, Kirby N, Hood K (2018) Rapid overview of systematic reviews of placebo effects reported by patients taking placebos in clinical trials. *Trials* 19:674
- Hutchinson P, Moerman DE (2018) The meaning response, “placebo,” and methods. *Perspect Biol Med* 61:361–378
- Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 6:218ra215
- Kampermann L, Nestoriuc Y, Shedden-Mora MC (2017) Physicians' beliefs about placebo and placebo effects in antidepressants—an online survey among German practitioners. *PLoS One* 12(5):e178719
- Keitel A, Ferrea S, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L (2013) Expectation modulates the effect of deep brain stimulation on motor and cognitive function in tremor-dominant Parkinson's disease. *PLoS One* 8(12):e81878
- Kleine-Borgmann J, Bingel U (2018) Nocebo effects: Neurobiological mechanisms and strategies for prevention and optimizing treatment. *Int Rev Neurobiol* 138:271–283
- Lown B (2004) *Die verlorene Kunst des Heilens*. Schattauer, Stuttgart
- Ott J, Aust S, Nouri K, Promberger R (2012) An everyday phrase may harm your patients. The influence of negative words on pain during venous blood sampling. *Clin J Pain* 28:324–328
- Palermo S, Giovannelli F, Bartoli M, Amancio M (2019) Are patients with Schizophrenia spectrum disorders more prone to manifest placebo-like effects? A meta-analysis of adverse events in placebo groups of double-blind antipsychotic trials. *Front Pharmacol* 10:502
- Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and placebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev* 67:697–730
- Seemann M, Zech N, Graf B, Hansen E (2015) Das Prämedikationsgespräch – Anregungen zu einer patientenfreundlichen Gestaltung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 50:142–146
- Turi Z, Bjørkedal E, Gunkel L, Antal A, Paulus W, Mittner M (2018) Evidence for cognitive placebo and placebo effects in healthy individuals. *Sci Rep* 8(1):17443
- Varma A, Zis P (2019) Nocebo effect in myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Acta Neurol Belg* 119:257–264
- Zech N, Seemann M, Grzesiek M, Breu A, Seyfried TF, Hansen E (2019) Nocebo effects on muscular performance—an experimental study about clinical situations. *Front Pharmacol* 10:219
- Zech N, Seemann M, Hansen E (2015) Nocebowirkung durch Aufklärung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 50:64–69
- Zis P, Hadjivassiliou M, Sarrianiannis PG, Jenkins TM, Mitsikostas DD (2018) Nocebo in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *J Neurol Sci* 388:79–83