

Placebo- und Nocebo-Effekte

Ernil Hansen

Placebo- und Nocebo-Effekte beruhen auf einem engen Zusammenhang zwischen Psyche und körperlichen Funktionen und passen damit gut in Überlegungen zur Psychosomatik. Suggestionen verursachen psychische Vorgänge wie Lernen und Erwartung, die psychosomatische Symptome auslösen können, und damit Krankheit und Behandlung beeinflussen.

Bedeutung von Placebo-Effekten für die medizinische Therapie

Die auslösenden Suggestionen erfolgen hauptsächlich durch Kommunikation. Die Gabe von Metamizol (Novalgin[®]) über eine Infusion reduziert Schmerzen, jedoch kaum, wenn sie nicht angekündigt wird. Dieses open/hidden-Paradigma ist eine moderne, ethisch besser verträgliche Form, Placebo-Effekte ohne Täuschung, wie sie eine unwirksame Placebo-Tablette darstellt, aufzuzeigen. Mit Ankündigung wirken Medikament zusammen mit Erwartung, und der Effekt ist etwa dreimal so stark wie ohne Ankündigung, was die reine pharmakologische Wirkung zeigt. Die Wirkungsdifferenz zwischen „open“- und „hidden“-Applikation spiegelt den Placebo-Effekt wider (Colloca et al., 2004). Dieser beobachtete Unterschied in der Wirkung ist keine Besonderheit des Metamizols, sondern gilt für alle Schmerzmittel (Price et al., 2008). Selbst für Opioide, inklusive Morphin, deren Wirkmechanismus und Wirkung wir glauben, bestens zu kennen, ist die Hälfte der erzielten Schmerzreduktion auf die Aufklärung und damit auf den Placebo-Effekt zurückzuführen. Gleiches gilt für alle übrigen Medikamente. Der Placebo-Effekt, meist klassisch durch eine Scheindarreichung nachgewiesen, liegt zwischen 30% (z.B. Antihypertonika) und 70% (z.B. Antidepressiva; vgl. z.B. Cipriani et al., 2018) (Meissner & Linde, 2013; Enck & Klosterhalfen, 2019). Die Datenlage dazu ist sehr umfangreich, da Arzneimittelzulassungen regelhaft aufgrund Placebo-kontrollierter Studien erfolgen (Hrobjartsson & Gotzsche, 2004).

***Hypnose - ZHH* 2022, 17(1+2), 53-68**

Ernil Hansen

Universitätsklinikum Regensburg

Placebo- und Nocebo-Effekte

Placebo-Effekte beruhen auf Konditionierung, Erwartung oder Lernen durch Beobachtung und sind nicht nur als Störfaktor von Zulassungsstudien anzusehen, sondern als wirkungsvoller Bestandteil jeder medizinischen Therapie. Denn ohne Ankündigung und Erwartungsinduktion bleibt jede medizinische Maßnahme auf ein bis zwei Drittel der Wirksamkeit beschränkt, während mit ihr der Therapeut in den Mittelpunkt rückt. Andererseits kann eine negative Erwartung eine Behandlung unwirksam machen und Nebenwirkungen erzeugen. Zum Verständnis positiver und negativer Wirkungen von Suggestionen ist dem Placebo/Nocebo-Modell unbedingt ein Trance-/Suggestionen-Modell zur Seite zu stellen, um wichtige Elemente wie veränderter Bewusstseinszustand und Therapeutische Beziehung mit zu berücksichtigen. Die Wirkung von Suggestionen kann nicht nur subjektiv verspürt und mit subjektiven Scores beschrieben werden, sondern mit Messmöglichkeiten der Physiologie, z.B. Kraftmessung (Dynamometrie), objektiv quantifiziert und verglichen werden, und so alternative Formulierungen entwickelt und überprüft, wodurch Therapeutische Kommunikation evidenzbasiert verbessert werden kann. Auch wenn Hypnose nicht allein als Placebo-Effekt zu erklären ist, ist seiner Bedeutung und der von Nocebo-Effekten in der Hypnotherapie mehr Aufmerksamkeit zu schenken.

Schlüsselwörter: Placebo, Nocebo, Negativsuggestionen, Risikoaufklärung, Therapeutische Kommunikation

Placebo and Nocebo Effects

Placebo effects are based on conditioning, expectation, or observational learning. They are not to be regarded as being only a disruptive factor of approval studies, but as an effective component of every medical therapy. For without announcement and induction of expectation, every medical measure remains limited to one to two thirds of its effectiveness, while with it the therapist comes into focus. On the other hand, negative expectation can make a treatment ineffective and produce side effects. In order to understand positive and negative effects of suggestions, it is essential to place a trance/suggestion model alongside the placebo/nocebo model in order to include important elements such as altered state of consciousness and the therapeutic relationship. The effect of suggestions can not only be felt subjectively and described with subjective scores, but can also be objectively quantified and compared with measurement possibilities of physiology, e. g. dynamometry. Thus, alternative formulations can be developed and tested, whereby therapeutic communication can be improved in an evidence-based way. Even if hypnosis cannot be explained solely as a placebo effect, more attention should be paid to its significance and that of nocebo effects in hypnotherapy.

Keywords: placebo, nocebo, negative suggestions, risk disclosure, informed consent, therapeutic communication,

Prof. Dr.med. Dr.rer.nat.

Ernil Hansen

Roter-Brach-Weg 131, 93049 Regensburg

ernil.hansen@ukr.de

erhalten: 24.3.22

akzeptiert: 5.6.22

Nicht genug damit, liegen inzwischen auch Placebo-kontrollierte Studien zu Operationen vor (Jonas et al., 2015). Wieviel Prozent der erwünschten Wirkung einer Bandscheibenoperation, nämlich Rückerlangung von Schmerzfreiheit und Mobilität, wird durch eine „sham surgery“ erreicht, d.h. es wurde nur ein Hautschnitt gemacht und der Patient meint nach der Narkose, er sei operiert worden? Die Antwort lautet: 78%. Übrigens lässt sich mit dieser Frage recht gut die Somatisierungstendenz eines Patienten abschätzen. Ist seine Antwort „20%“, so wird er vorrangig körperliche Ursachen sehen und auf die radiologische Bildgebung vertrauen, andererseits wenig Bereitschaft zeigen, an psychischen Belastungen (in Beruf oder Familie) etwas zu ändern. Ähnlich hoch liegt der Placebo-Effekt bei endoskopischen Eingriffen an Schulter oder Knie (Arthroskopie) mit 73%, oder bei perkutanen Interventionen wie einer Stent-Anlage (kathetergeführte Röhrcheneinlage zum Offenhalten einer verengten Koronararterie) mit 64%. Diese erstaunlich hohen Placebo-Effekte, im Vergleich zu Operationen gegen gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit 57% oder „klassischen“ Operationen mit 23%, finden sich besonders, wenn psychische Symptome wie Schmerz und Angst oder kommerzielle statt medizinischer Indikationen im Vordergrund stehen. Für andere Behandlungen wie Wundversorgung, physikalische Therapie oder auch Psychotherapie liegen entsprechende Untersuchungen bisher nicht vor. Es ist jedoch davon ausgehen, dass für sie alle Placebo-Effekte eine Rolle spielen, in einer Größenordnung zwischen 1/3 und 2/3 der Wirksamkeit. Daraus folgt, dass jede Therapie angekündigt gehört (Hansen & Zech, 2019b).

Der Placebo-Effekt wurde lange als lästige Störgröße angesehen, weil er die wahre Wirkung z.B. von Medikamenten „verschleiert“. Gerne würde die Pharmaindustrie durch Ausschluss von „good placebo-responders“ (GPR) Arzneimittelzulassungsstudien vereinfachen und die pharmakologische Wirkung neuer Medikamente „unverfälscht“ darstellen (Raz, 2007). Klinisch gesehen ist der Placebo-Effekt dagegen tatsächlich ein Segen, weil er jede Behandlung verstärkt und den Therapeuten, statt bloßer Beobachter der Medikamentenwirkung zu sein, in den Mittelpunkt der Behandlung rückt. Er hat die Möglichkeit, aber auch die Verpflichtung, eine Behandlung durch Kommunikation zur vollen Wirksamkeit zu bringen.

Mit der Erkenntnis der Stärke von Placebo-Effekten wird aktuell auch der klinische Einsatz von Placebos, d.h. von Scheinmedikamenten und -behandlungen, diskutiert (Hansen et al., 2017). Die Frage nach deren Indikation und Bedeutung kann klar beantwortet werden: Die Anwendung des Placebo-Effektes mit der Gabe eines Verums ist vorzuziehen. Placebo-Effekte sind nämlich nicht auf Placebo-Darreichungen beschränkt, sie brauchen nicht die Täuschung durch eine Scheinbehandlung. Entsprechend ist eine derart wirkungsvolle Therapie, wie sie der Placebo-Effekt darstellt, nicht Heilpraktikern und Homöopathen zu überlassen. Das Problem des dortigen, verbreiteten Einsatzes von Placebo-Therapien ist nicht deren Wirksamkeit, sondern die kommerzielle Ausschachtung, die Konkurrenz zu Verum-Therapien, die Umgehung des Evidenz-Prinzips und die Verhinderung evidenzbasierter Therapien. Die Anwen-

Placebo- und Nocebo-Effekte

dung von Placebo-Effekten gehört in die Hände von Ärzten (und Psychotherapeuten), wo sie weiterentwickelt, optimiert und evidenzbasiert eingesetzt werden kann. Andererseits ist ein Verzicht auf den Placebo-Effekt bei medizinischen Behandlungen als Kunstfehler anzusehen, weil die Inkaufnahme nur der halben Wirksamkeit (s.o. Morphin) einer Unterdosierung des Medikaments gleichkommt.

Placebo- und Nocebo-Effekte sind keinesfalls „unspezifisch“ (Hansen, 2022b). Es treten bei Placebo-Gabe genau die Wirkungen und Nebenwirkungen auf, die für das entsprechende Medikament spezifisch sind und die angesprochen wurden. Zum Beispiel wurde bei der Einführung einer neuen Medikamentenmarke in Neuseeland nicht nur nach jedem Fernsehbericht über die Nebenwirkungen in den Folgetagen ein starker Anstieg von Arztbesuchen festgestellt, sondern die geschilderten Beschwerden passten genau zu der jeweilig vorausgegangenen Sendung (Faasse et al., 2012). Außerdem ist zu beachten, dass Placebo- und Nocebo-Effekte in den Studien unterschätzt werden und im klinischen Alltag noch stärker wirksam sind. Im Gegensatz zu den Studienbedingungen ist dort der Patient nicht im Unklaren, ob er das Placebo oder das Verum erhält. Er weiß, dass er bestimmt die wirkliche Behandlung erhält, seine Erwartung ist nicht durch Verunsicherung abgeschwächt (Hansen & Zech, 2019b).

Das Ausmaß der Erwartung und des entsprechenden Placebo-Effektes ist abhängig von der jeweiligen Formulierung der Ankündigung. Sie reicht von einer erheblichen Verstärkung des Behandlungseffektes bis zu seiner Neutralisierung (Hansen, 2022b). Bleibt bei Nicht-Ankündigung eines Medikaments zumindest die pharmakologische Wirkung, so kann durch Auslösung einer negativen Erwartung diese sogar zunichte gemacht werden, wie es u.a. für die analgetische Wirkung von Lachgas bei zahnärztlichen Eingriffen (Dworkin et al., 1983) oder für die Anwendung des verbreiteten, kurzwirksamen Opioids Remifentanyl (Bingel et al., 2011) gezeigt wurde.

Bedeutung von Nocebo-Effekten für Nebenwirkungen medizinischer Therapie

Auch die Auswirkung negativer Erwartung, die Nocebo-Effekte, sind umfangreich dokumentiert, allein dadurch, dass in der Placebo-Gruppe aller Zulassungsstudien Nebenwirkungen auftreten und manche Patienten wegen dieser sogar ihre Teilnahme abbrechen (Häuser et al., 2012). Aus der zitierten Übersichtsarbeit seien zwei Befunde erwähnt: Ein Fallbericht beschreibt die Aufnahme eines jungen Mannes in eine Notaufnahme. Es geht ihm sehr schlecht, er wollte sich umbringen und hat 29 Tabletten eines Antidepressivums geschluckt. Man kann ihn stabilisieren und retten. Wo hatte er das Medikament her? Er war Teilnehmer einer Studie, sie wurde entblindet, er war in der Placebo-Gruppe. 29 Tabletten mit nichts darinnen als etwas Stärke hätten ihn fast umgebracht. Nocebo-Effekte bedeuten nicht „man fühlt sich nicht ganz so gut“, sie können richtig gefährlich sein und einen auch umbringen (Schmid, 2009). In zwei Studien über Betablocker hat man Nebenwirkungen betrachtet, speziell das

Auftreten von Erektionsstörungen. Sie traten in 3% bzw. 8 % der Fälle auf – wenn man den Patienten gesagt hatte „Hier bekommen Sie etwas für ihr Herz“. Wenn man ihnen gesagt hatte „Hier bekommen Sie einen Betablocker“, dann waren es 16% bzw. 13% der Patienten. Und wenn man Ihnen gesagt hatte „Hier bekommen Sie einen Betablocker, der könnte als seltene Nebenwirkung auch einmal Erektionsstörungen auslösen“, dann waren es 31%, bzw. 32%, zehnmal so viel, allein abhängig von der Art der Aufklärung. Allen Patienten wurde geholfen, sie bekamen Viagra, Placebo-kontrolliert, in beiden Gruppen erfolgreich. Was wir mit Worten anrichten, können wir mit Worten also auch wieder richten.

Inzwischen ist auch einiges über die Wirkmechanismen von Placebo- und Nocebo-Effekten bekannt (Benedetti et al., 2007; Zubieta & Stohler, 2009). Psychologisch gesehen gehen sie auf Lernprozesse zurück, auf ein Lernen aus eigener Erfahrung, der Konditionierung, auf ein Lernen durch (vom Therapeuten gegebene) Suggestionen, die eine Erwartung auslösen, oder auf einem Lernen von Außen- und Nahestehenden, dem „observational learning“ (Colloca & Benedetti, 2009). Entsprechende Beispiele sind die Auslösung von Übelkeit in einem Raum, der dem Behandlungsraum bei Chemotherapie ähnelt, der Kopfschmerz bei einer angeblichen Exposition mit elektromagnetischen Wellen nach entsprechender Ankündigung, oder die Schmerzverstärkung bei Beobachtung von Mitpatienten oder durch deren Erzählungen (Hansen, 2011). Bezüglich der Physiologie ist bekannt, dass bei einer erwartungsinduzierten Analgesie Endorphine (körpereigene Opioide) und Dopamin ansteigen, während sie bei erwartungsinduziertem Schmerz absinken und Cholezystokinin ansteigt, welches eine Hyperalgesie vermittelt (Benedetti et al., 2007). Bildgebende Verfahren zeigen zudem, dass bei erwartungsbedingtem Schmerz dieselben Hirnareale aktiv sind wie bei anderweitig verursachtem Schmerz. Unser Gehirn, unser Körper kann nicht zwischen „echten“ und erwartungsbedingten Schmerzen unterscheiden, beide sind „echt“. Dasselbe gilt für andere Symptome, z.B. für eine Entzündung, bei der es ebenfalls unerheblich ist, wie die Auslösung erfolgte, durch Bakterien in der Wunde oder durch die Erwartung „Ich bekomme sicher wieder eine Entzündung“ (Psycho-Neuro-Immunologie). Nach der Aktivierung von Leukozyten, die über Mediatoren weitere Zellen herbeiholen, Schmerz vermitteln und Vasodilatation (mit Schwellung, Ödem und Pochen), ist das Endergebnis, die Entzündung, nicht mehr unterscheidbar. Nocebo-Effekte sind keine „eingebildeten“ Symptome, führen zu keiner „eingebildeten“ Erkrankung (Hansen & Zech, 2019b).

Die medizinische Aufklärung – Hauptauslöser von Nocebo-Effekten

Hauptauslöser von Nocebo-Effekten ist die medizinische Risikoaufklärung. Doch diese ist zwingend verlangt, in Deutschland sogar gesetzlich, nämlich im § 630 des Bürgerlichen Gesetzbuches als sog. „Patientenrechtegesetz“ (Bundesministerium, 2013)

Placebo- und Nocebo-Effekte

und ausgeführt in zahlreichen Urteilen. Sie ist zwingende Grundlage für die autonome Entscheidung des Patienten zugunsten einer medizinischen Behandlung, die ansonsten als Körperverletzung zu werten wäre. Geboren als Befreiungsreaktion von der paternalistischen Haltung „Der Therapeut entscheidet, was gut für den Patienten ist“ ergibt sich ein Dilemma: Der Arzt ist dem hippokratischen Versprechen verpflichtet „primum nihil nocere“ (alles, nur nicht schaden) und macht „Nocebo“ (ich werde schaden). Der Patient hat das Recht auf Autonomie, aber auch ein Recht auf Unversehrtheit. In der Medizinethik ist dieses Problem inzwischen erkannt (Cohen, 2012; Wells & Kaptchuk, 2012), hat aber bisher noch nicht zu einer Anpassung der Rechtslage geführt. Die Aufklärung geht mit vielfältigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen einher (Hansen, 2014, 2020). Letztlich kann durch falsches Sprechen darüber jedes spezifische Symptom auch ausgelöst oder verstärkt werden. Zusätzlich führen die negativen Suggestionen und die angespannte Aufklärungssituation zu psychischen (Angst, Stress, Schmerz) und körperlichen Beschwerden (Kreislaufinstabilität, „Schwächung“). Die furchterregende Schilderung von Risiken und Nebenwirkungen kann zur Nichteinhaltung der vorgeschlagenen Therapie (non-compliance), zur Verzögerung oder gar der Verweigerung einer wichtigen Therapie führen, mit dem Ausweichen auf nicht-effektive „Alternativen“. Unzureichende Induktion von Placebo-Effekten und hemmende Nocebo-Effekte können eine Abschwächung oder gar ein Versagen der Therapie nach sich ziehen. Aufklärungs- ausgelöste depressive Stimmung, Hoffnungslosigkeit, Angst und negative Erwartungen haben außerdem nachweislich einen starken Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung, auf Morbidität und Mortalität nach Operationen, auf das Operationsergebnis (z.B. Reinfarktrate, Arbeitsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose nach Herzoperationen; Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Komplikationen nach orthopädischen Operationen) und selbst auf das Überleben der Patienten, insgesamt auf sein „Outcome“ (Hansen, 2011; Zech, 2014). Erschwerend kommt hinzu, dass ein erheblicher Teil der Nebenwirkungen und Komplikationen, die von Medizinerinnen behandelt werden, von ihnen selbst herrührt und nicht von den Medikamenten und Operationen, dass Nocebo-Effekte untrennbar mit jedem Placebo-Effekten verbunden sind, und dass die negativen Auswirkungen nicht schicksalhaft und von außen kommen, sondern ausgerechnet genau von den „Helfern“ (Zech, 2015).

Entsprechend ist es ein großes Anliegen, Nocebo-Effekte bei der medizinischen Aufklärung zu verringern und es gibt zahlreiche Vorschläge dazu (Seemann et al., 2015b; Hansen, 2018b). Unstrittig ist, dass es bei der Entschärfung der Risikoaufklärung nicht um ein Verschweigen, Schönreden oder Lügen gehen darf (Hansen, 2019a). Allerdings sind die meisten der Vorschläge nur unscharf beschrieben, wie eine „Optimierung der Kommunikation“ (Manai et al., 2019) oder ein „Erwartungsmanagement“ (Evers et al., 2020), oder sie sind bisher nicht validiert, d.h. ihre Wirksamkeit nicht überprüft, wie etwa der durchaus berechnete „authorisierte Aufklärungsverzicht“ (Colloca & Miller, 2011). Andere sind untersucht, aber als nur gering wirksam befunden, wie die Aufklärung über Nocebo-Effekte (Pan et al., 2019) oder ein

„Framing“ der Aufklärung, etwa durch Angabe der „Prozentzahl ohne Nebenwirkung“ oder die Darstellung von Nebenwirkungen als positiv, weil sie gleichzeitig die Wirksamkeit des Medikaments belegen (Webster & Rubin, 2019; Barnes et al., 2019). Einige davon werden neben einer fraglichen Wirksamkeit auch noch als ethisch bedenklich eingestuft, etwa ein Zuschneiden („contextualize“) auf eine Verträglichkeit für den Patienten (Wells, 2012) oder der Einsatz von Ablenkung (Webster & Kaptchuk, 2019), weil damit die geforderte klare Benennung der Risiken nicht gewährleistet ist.

Als hoch wirksam hat sich dagegen die mit den Risiken gleichzeitige Nennung positiver Aspekte erwiesen (Zech et al., 2019; Zech et al., 2022a). Im Rahmen von Untersuchungen über die Wirkung von Suggestionen aus dem medizinischen Alltag wurde dabei folgende Aufklärung getestet: „Wenn Sie wollen, können wir einen Schmerzkatheter legen, der hat das Risiko von Infektion, Allergie sowie von Gefäßverletzungen und Nervenverletzung.“ Die Folge war, sowohl bei Probanden als auch bei Patienten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten vor ihrer Operation, eine signifikante Minderung der maximalen Armmuskelkraft. Die alternative Formulierung, die ohne Veränderung der Kraft einherging, lautete: „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.“ Sie beinhaltete also ungekürzt, unverfälscht dieselbe Risikoaufklärung, jedoch mit einem positiven Zusatz, nämlich dem Nutzen der vorgeschlagenen Therapie. Weitere positive Aspekte für eine Kombination sind die Prophylaxe, d.h. die vorbeugenden Maßnahmen gegen Nebenwirkungen, die Überwachung zur Früherkennung sich entwickelnder Komplikationen, deren Therapiemöglichkeit und, so möglich, eine Beteiligung des Patienten (Hansen & Zech, 2019b). „Und wenn Sie die Atemübungen, die ich Ihnen gezeigt habe, recht fest und häufig durchführen, ist für Sie das Risiko für eine Lungenentzündung nach der Operation geringer.“, so kann die Aufklärung über das Pneumonie-Risiko lauten. Vielleicht liegt die Erklärung für diese neutralisierende Wirkung in einer limitierten Kapazität für Erwartungen und die Verdrängung negativer durch die gleichzeitige Erzeugung positiver.

Alles subjektiv, oder?

Diese beiden geschilderten Studien stellen eine Besonderheit dar. Während die meisten Placebo/Nocebo-Studien subjektive Parameter als Zielgröße haben, wie die Schmerz- oder Angst-Skala (Lang et al., 2005; Ott et al., 2012), wurde hier eine objektive Messgröße aus der Physiologie, nämlich die durch Kraftmessung (Dynamometrie) bestimmte maximale Armmuskelkraft verwendet (Zech et al., 2019; Zech et al., 2020). Weitere Möglichkeiten sind die Handmuskelkraft oder die Atemmuskelkraft (Zech et al., 2022b). Mit diesem objektiven Maß lassen sich qualitative und quantitative Aussagen über die Wirkung von Suggestionen treffen. Eine vermutlich oder ge-

Placebo- und Nocebo-Effekte

fühlt negative Suggestion kann sich als wirklich negativ erweisen oder auch nicht. So erweist sich die Aussage „Sie brauchen keine Angst zu haben, machen Sie sich keine Sorgen“, die als Suggestion für eine positive Erwartung angesehen werden kann, durch eine Schwächung der Muskelkraft nachweislich als negativ. Andererseits ist auch eine quantitative Aussage über die Stärke der Suggestionen gegeben. Die Verwendung eines einheitlichen Parameters für die Untersuchung verschiedener, auch nonverbaler Suggestionen erlaubt einen Vergleich zwischen ihnen (Hansen & Zech, 2019b). Gewöhnlich ist der Messparameter spezifisch der untersuchten Suggestion angepasst (Lang et al., 2005; Hansen, 2018b). So wird die Auswirkung des Wortes „Übelkeit“ üblicherweise mit dem Auftreten von Übelkeit überprüft, die Wirkung von Worten wie „Schmerz“, „wehtun“ oder „Stich“ mit der „Schmerz“-Skala. Entsprechend wurde etwa in einer Untersuchung zur Venenpunktion die Ankündigung mit den Worten „Das sticht jetzt“ oder mit „Achtung, ich fang jetzt an“ anhand der Schmerzskala überprüft und nach der zweiten Version nur halb so hohe Skalenwerte gefunden (Ott et al., 2012). Wie aber kann man so Suggestionen, die Übelkeit oder Schmerz auslösen, miteinander vergleichen oder gar mit non-verbalen Suggestionen, wie etwa das über Kopf verdrehte Gesicht des Anästhesisten bei der Narkoseeinleitung, eine weltweit übliche Standardsituation? Welchen spezifischen Parameter sollte man da überhaupt heranziehen? Die Messung der maximalen Armmuskelkraft oder der maximalen Atemkraft kann eine „Schwächung“ oder „Stärkung“ des Patienten anzeigen (Zech et al., 2019; Zech et al., 2020; Zech et al., 2022b). Es können nun Alternativen formuliert und im selben Testsystem überprüft werden. Die Testung der Symptomabfrage „Melden Sie sich, wenn Sie Schmerzen haben. Ist Ihnen schlecht?“ ergab eine signifikante Minderung der Muskelkraft, ebenso der optische Eindruck bei einem Transport im Krankenhaus in (meist unnötiger) strikter Rückenlage mit Wechsel von Lampen und Lüftungsschächten. Die alternativen Formulierungen, nämlich die Aufforderung und Frage „Sagen Sie, wenn wir Ihnen helfen sollen. Fühlen Sie sich wohl?“, bzw. der Transport mit aufgerichtetem Oberkörper, zeigten keine Beeinträchtigung der Kraft. Dieses Testsystem kann die Frage beantworten, ob mit einer alternativen Suggestion eine Neutralisation erreicht werden kann oder gar eine positive Wirkung. Auch Summationseffekte lassen sich so darstellen, denn auf den Patienten wirkt in der klinischen Realität nicht eine Suggestion ein, sondern eine Vielzahl (Hansen, 2011). Damit steht ein Werkzeug zur Verfügung, um Therapeutische Kommunikation (d.h. eine Kommunikation die nicht nur begleitet, informiert oder ablenkt, sondern Teil der Therapie ist, mit Wirkungen und Nebenwirkungen) zu analysieren und evidenzbasiert zu verbessern (Hansen & Zech 2019b; Hansen, 2022a). Außerdem hat jede Suggestion wahrscheinlich nicht nur die eine, spezifische Wirkung, löst das Wort „Schmerz“ nicht nur Schmerzen aus, wie auch jedes Medikament zwar meist eine spezifische (gewollte) Hauptwirkung, jedoch auch andere, zusätzliche Wirkungen und Nebenwirkungen hat. Viele von diesen sogar grundsätzlich fassbaren, mehr generellen Wirkungen sind zu komplex (z.B. das Immunsystem, die Lebensqualität, die Kran-

kenhausaufenthaltsdauer, das Outcome), um sie eindeutig der Suggestion zuzuordnen, oder sie sind nicht zeitnah erfassbar (z.B. die Wundheilung). Und, wie schon oben bei nonverbalen Suggestionen angedeutet, ist oft unklar, welcher Nocebo-Effekt denn wie gemessen werden sollte und könnte. Selbst eine so eindeutige Nocebo-Situation wie die Erinnerung an eine negative Vergangenheit oder die Aussage „Es steht etwas Unangenehmes an: eine Operation, ein Gespräch mit dem Vorgesetzten, eine Prüfung, eine Auseinandersetzung mit ihrem Partner. Der Ausgang ist ungewiss“, d.h. die Erwartung einer ungewissen, potentiell negativen Zukunft, verweist nicht auf einen geeigneten, spezifischen Messparameter für ihre Auswirkung. Die Kraftmessung (Dynamometrie) zeigt in beiden Situationen eine signifikante Minderung der maximalen Armmuskulaturkraft, die am Vorabend der Operation noch stärker ausfiel als drei Tage davor (Zech et al., 2020), bzw. des Spitzenflusses in der Ausatmung (Zech et al., 2022b). Diese muskuläre Schwächung kann auch mehr allgemein als „Schwächung“ des Patienten verstanden werden, als ein mehr genereller Nocebo-Effekt, und damit dem wirklichen Ausmaß der Patientenbeeinträchtigung näherkommen.

Alles Placebo/Nocebo, oder?

In der Literatur gibt es heute einen Trend, alle positiven Wirkungen von Worten und Geschehnissen auf Patienten als Placebo-Effekt zu bezeichnen und alle negativen unter dem Nocebo-Effekt zu subsumieren. Es ist zu bemerken, dass Einflussgrößen wie der Therapeut/die Therapeutin, die Beziehung zu ihm/ihr, die Situation, u.v.m. erst in jüngerer Zeit dabei als sogenannte „contextual factors“ in den Blick gekommen sind (Palese et al., 2019), während ursprünglich, nämlich in den Arzneimittelzulassungsstudien und in der experimentellen Placebo/Nocebo-Forschung, diese sorgfältig ausgeschlossen waren und wurden. Hingegen sind in der Hypnoseforschung diese Faktoren seit langem bekannt und untersucht. Von einem veränderten Bewusstseinszustand von Patienten, wie er von Hypnose und Trance bekannt ist, ist in der Placebo/Nocebo-Literatur nichts zu finden. Es erscheint daher sinnvoll und wichtig, dem Placebo/Nocebo-Modell ein aus Erfahrungen mit Hypnose abgeleitetes Trance/Suggestions-Modell zur Seite zu stellen, nicht alternativ in Konkurrenz, sondern als Ergänzung (Hansen, 2010a; Hansen, 2022a). Es ist in Bezug auf die Medizin von der Erkenntnis herzuleiten, die David Cheek formuliert hat: „Importance of recognizing that surgical patients behave as though hypnotized“ (Cheek, 1962). Diese ist in der regelmäßig zu machenden Beobachtung von Trancezeichen bei Patienten begründet, die Akutsituationen wie Notfall, Zahnarztstuhl, Operation, Kreißsaal, Intensivmedizin als extrem und z.T. lebensbedrohlich empfinden, und ausgelöst durch Angst, Stress und Schmerz in eine „natürliche Trance“ gehen (Hansen & Bejenke, 2010c). Für Mediziner ist es für eine Vermeidung von Negativeinflüssen und eine hilfreiche Therapeutische Kommunikation extrem wichtig, zwei Charakteristika dieses Zustandes zu kennen: die fokussierte Aufmerksamkeit, mit der Patienten hochempfindsam (auch bei geschlossenen Augen) wahrnehmen und alles auf sich beziehen, und die

Placebo- und Nocebo-Effekte

stark erhöhte Wirksamkeit von Suggestionen in diesem Zustand (Hansen, 2010a; Hansen, 2018b). Auch hat die Hypnose ein viel weiteres Suggestionsverständnis, in dem nicht nur Erwartung eine Rolle spielt (Netter, 2011).

Ist Hypnose Placebo?

Damit stellt sich die Frage nach dem Verhältnis zwischen Hypnose und Placebo/Nocebo-Effekten, nach ihren Unterschieden und Gemeinsamkeiten. Tatsächlich wurde Hypnose auch schon als „Placebo ohne Täuschung“ bezeichnet und verstanden (Kirsch 1994), oder als „Hypnobo“ (Raz, 2007). Die Rolle der Trance wurde dabei heruntergespielt und behauptet, dass viele Probanden einen derartigen Zustand gar nicht erfahren würden oder könnten. Dies steht im krassen Widerspruch zu der klinischen Erfahrung, dass in vielen Akutsituationen, z.B. vor einer Narkoseeinleitung, die meisten der Patienten Trancezeichen zeigen (Hansen, 2010a) und eine Suggestibilitätstestung, wie sie bei Probanden, bei chronisch Kranken oder in der Psychotherapie sinnvoll sein mag, in der Akutmedizin ohne Wert ist, weil sich Tranceeintritt und -tiefe notabhängig und bedarfsbedingt von selbst, d.h. Patienten-reguliert, ergeben (Barber, 1996, Montgomery et al., 2011).

Deutliche Unterschiede zeigen sich bei der Betrachtung von Mechanismen bei Hypnose- und Placebo-induzierter Analgesie (Parris, 2016). Während beim Placebo-Effekt Endorphine erhöht sind und er entsprechend mit dem Opioid-Antagonisten Naloxon blockierbar ist (Benedetti et al., 2007), ist es die hypnotische Analgesie (z.B. durch Dissoziation) nicht (Zachariae et al., 1998). In mehreren Studien erwies sich die Ausprägung von Placebo-Effekten unabhängig von der „hypnotic susceptibility“ (McGlashan et al., 1969; Frischholz, 2015). Zur Warzenreduktion war nur bei Niedrigsuggestiblen Hypnose und Placebo gleichgut wirksam, bei Hochsuggestiblen die Hypnose deutlich wirksamer als Placebo (Spanos et al., 1988). Ausgeprägte Unterschiede zwischen Hypnose und Placebo ergeben sich auch in der Bildgebung mit der Beteiligung unterschiedlicher Hirnregionen (Wolf et al., 2022). Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS), bei der unter einer Magnetspule zeitweise Hirnareale ausgeschaltet werden können, erweist den linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) als essentiell für Placebo-Effekte (Krummenacher et al., 2010; Parris, 2016), während in Hypnose seine Aktivität vermindert ist (Dienes & Hutton, 2013). Andererseits gibt es auch viele Gemeinsamkeiten von Hypnose und Placebo-Effekten. So wird durch Oxytocin die Wirkung beider erhöht, werden beide als automatisch und unwillkürlich erlebt, werden beide durch Erwartung beeinflusst und beide durch Suggestionen wirksam (Netter 2011).

Die Bedeutungs-Reaktion

Die vielleicht wichtigste und grundlegende Gemeinsamkeit des Wirkmechanismus von Hypnose und Placebo/Nocebo-Effekten ist die Reaktion auf Bedeutung. Es wurde

vorgeschlagen und diskutiert, den Placebo-Effekt nicht so zu nennen, sondern „meaning response“ (Moerman & Jonas, 2002). Der Patient reagiert ja nicht auf ein Placebo, d.h. eine leere Tablette, sondern auf die Bedeutung, die er ihr zumisst, durch die Bezeichnung, ihre Kosten, die Farbe, die Anzahl. Vier Placebo-Tabletten sind wirkungsvoller als zwei, ein angeblich „teures Medikament“ mehr als ein kostengünstiges, eine rote Scheintablette wirkt stärker anregend als eine blaue, ebenfalls als „stimulierendes Medikament“ angepriesen. Die Verstärkung der Aktivierung durch Rot und der Beruhigung durch Blau hat auch nichts mit Konditionierung oder Erwartung oder Lernen zu tun, sondern geht auf archaische Bedeutungen zurück. Auch die Wirkung der „contextual factors“ erklären sich aus Bedeutung. Worte werden bedeutungsvoller durch die Art und Verhalten des Therapeuten/der Therapeutin, gerade nonverbale Suggestionen erhalten ihre Bedeutung z.B. durch die Möglichkeit zur Gesichtserkennung oder als Rituale aus Kindertagen. Ebenso lassen sich die meisten Hypnosewirkungen als Vermittlung und Erkennung von Bedeutung beschreiben. Bei unterschiedlichen Anwendungen hypnotischer Kommunikation in der Medizin hat sich das Ansprechen von „Themen mit Bedeutung“ als hoch wirksam erwiesen, insbesondere in der Notfallmedizin (Hansen et al., 2010b) und bei Operationen in Regionalanästhesie (Hansen, 2004a; Seemann et al., 2015a; Hansen & Zech, 2018a), oder bei der Narkoseeinleitung (Hansen, 2004b) und selbst während Allgemeinanästhesie (Hansen & Zech, 2018c; Nowak et al., 2020; Nowak et al., 2022), sowie in der Intensivmedizin (Hansen & Zech, 2022c). Aus den bekannten psychischen Grundbedürfnissen und den Stressoren, die sich in Analysen von ganz unterschiedlichen Betroffenen mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) herauskristallisieren, lassen sich 10 „Themen mit Bedeutung“ ableiten, nämlich Begleitung, Kontakt, Wohlbefinden, Information, Zuversicht, Kontrolle, Anleitung, Respekt, Sicherheit und Heilung (Hansen, 2018b). Sie alle in wechselnder, authentischer Formulierung anzusprechen, hat sich als wichtiger Bestandteil Therapeutischer Kommunikation besonders vor dem Hintergrund hypnotherapeutischer Prinzipien als hilfreich für Patienten herausgestellt, ob bei der Versorgung von Notfällen, dem Transport von Patienten, der Begleitung von diagnostischen Interventionen, der Führung durch die eigene Hirnoperation bei vollem Bewusstsein (Hansen et al., 2013; Zech et al., 2018; Hansen & Zech 2018a) oder bei anderen operativen Eingriffen (Hansen & Zech, 2019b). Ein Handhalten lässt sich als nonverbale Vermittlung von Begleitung, eine Dissoziation an einen inneren, sicheren Ort und das Reframing von störenden Sinneseindrücken als Wohlbefinden (Unlustvermeidung), die Anregung zu Selbsthypnose als Kontrollrückgabe und die Einbeziehung des Patienten statt verordneter Passivität, als Ausdruck von Achtung und Respekt verstehen (Seemann et al., 2015a). Das Prinzip der „Themen mit Bedeutung“ kann als Grundlage dienen für die Erstellung von Texten für Patienten in verschiedenen medizinischen Situationen, auch für Bewusstlose, wie bei Reanimation, unter Narkose, im Koma oder beim Sterben.

Placebo- und Nocebo-Effekte

Placebo- und Nocebo-Effekte in der Hypnotherapie?

Auch wenn Hypnose mehr ist als ein Placebo-Effekt und wenn Nocebo-Effekte hauptsächlich durch Unachtsamkeit und Risikoaufklärung in der Medizin ausgelöst werden, bleibt die Frage, welche Rolle Placebo- und Nocebo-Effekte bei Psychotherapie, insbesondere in der Hypnotherapie, spielen. Hypnose kann Erwartungen und damit Placebo-Effekte verstärken. Natürlich sollte der Patient mit positiven Erwartungen in eine Hypnotherapie gehen, ein gezielter Einsatz bei spezifischen Interventionen wäre denkbar. Wenn in Hypnotherapeutenkreisen von Nocebo-Effekten gesprochen wird, so geht es typischerweise um die Traumatherapie von Patienten, die mit Medizinern schreckliche Erfahrungen machen mussten. Zwar hat man sich ausgiebig mit Gefahren, Kontraindikationen, Komplikationen und Nebenwirkungen von Hypnose (insbesondere Show-Hypnose) auseinandergesetzt (Revenstorf & Peter, 2015), doch zu Nocebo-Effekten bei und durch hypnotherapeutische Maßnahmen ist die Literatur bisher weitgehend leer. Auch in der Psychotherapie insgesamt ist die notwendige wissenschaftliche Beschäftigung mit negativen Auswirkungen noch nicht sehr ausgeprägt (Barlow, 2010; Locher et al., 2019). In einer aktuellen Analyse wurden die Instrumente zur Erfassung negativer Effekte von Psychotherapie als bisher unzufriedenstellend beurteilt und fehlender Konsens festgestellt (Herzog et al., 2019). Speziell Nocebo-Effekte gelten in der Psychotherapie als „unterschätzt, unterbeachtet, unterberichtet und unterbeforscht“ (Jonsson et al., 2014). Besonders für die Hypnotherapie bleibt es offen und spannend, welche Rolle Nocebo-Effekte durch Vorerfahrungen (Konditionierung), durch negative Erwartungen nach unbedachter Kommunikation und durch „observational learning“ an anderen Patienten oder Angehörigen und über Medien spielen, und fehlen systematische Studien dazu.

Als Fazit lässt sich festhalten:

- Placebo-Effekte einzusetzen ist eine Chance, die Therapie zu verbessern.
- Nocebo-Effekte besser zu kennen ist eine Chance, sie im eigenen Umfeld zu erkennen, um sie vermeiden oder neutralisieren zu können.

Literatur

- Barber, J. (1996). *Hypnosis and suggestion in the treatment of pain – A clinical guide*. WW Norton & Company, New York
- Barlow, D.H. (2010). Negative effects from psychological treatments: a perspective. *American Psychologist*, 65(1), 13-20.
- Barnes, K., Faasse, K., Geers, A.L., Helfer, S.G., Sharpe, L., Colloca, L., et al. (2019). Can Positive Framing Reduce Nocebo Side Effects? Current Evidence and Recommendation for Future Research. *Frontiers in Pharmacology*, 10:167. doi: 10.3389/fphar.2019.00167
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca L. (2007). When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147(2), 260-71.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuirheartaigh, R., Lee, M.C., Ploner, M., et al. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid

- remifentanil. *Science Translational Medicine*, 3(70):70ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3001244
- Bundesministerium für Gesundheit. (2013). Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. *Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 9*, ausgegeben zu Bonn am 25. Februar 2013, 277–282.
- Cheek, D. (1962). Importance of recognizing that surgical patients behave as though hypnotized. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 4, 227-231.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y. et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128), 1357-1366.
- Cohen, S. (2014). The nocebo effect of informed consent. *Bioethics*, 28, 147–154.
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M., & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 3(11), 679-84.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144(1-2), 28-34.
- Colloca, L., & Miller, F.G. (2011). The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosomatic Medicine*, 73(7), 598-603.
- Dienes, Z., & Hutton, S. (2013). Understanding hypnosis metacognitively: rTMS applied to left DLPFC increases hypnotic suggestibility. *Cortex*, 49(2), 386-92.
- Dworkin, S.F., Chen, A.C., LeResche, L., & Clark, D.W. (1983). Cognitive reversal of expected nitrous oxide analgesia for acute pain. *Anesthesia & Analgesia*, 62(12), 1073-7.
- Enck, P., & Klosterhalfen, S. (2019) Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. *Concepts and Principles of Pharmacology*, 260, 399-431.
- Evers, A.W.M., Colloca, L., Blease, C., Gaab, J., Jensen, K.B., Consortium of Placebo Experts, et al. (2021). What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(1), 49-56.
- Faasse, K., Gamble, G., Cundy, T., & Petrie, K.J. (2012). Impact of television coverage on the number and type of symptoms reported during a health scare: a retrospective pre-post observational study. *British Medical Journal Open*, 2(4):e001607. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001607
- Frischholz, E.J. (2015) Hypnosis, hypnotizability, and placebo. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 57(2), 165-74.
- Häuser, W., Hansen, E., & Enck, P. (2012). Nocebophänomene in der Medizin: Bedeutung im klinischen Alltag. *Deutsches Ärzteblatt*, 109(26), 459-65.
- Hansen, E. (2004a). Weisheit – Begleitung bei einer ängstlichen Patientin bei einer schwierigen Extraktion von Weisheitszähnen. In: H. Ebell, H. Schuckall (Hrsg.), *Warum therapeutische Hypnose? Fallgeschichten aus der Praxis von Ärzten und Psychotherapeuten* (pp. 148-153). Pflaum Verlag, München
- Hansen, E. (2004b). Wirklich sehr beruhigt – Hypnotische Kommunikation zur Narkoseeinleitung bei einer ängstlichen Patientin. In: H. Ebell, H. Schuckall (Hrsg.), *Warum therapeutische Hypnose? Fallgeschichten aus der Praxis von Ärzten und Psychotherapeuten* (pp. 71-75), Pflaum Verlag.
- Hansen, E. (2010a). Hypnotische Kommunikation - Eine Bereicherung im Umgang mit Patienten. *Hypnose-ZHH*, 5, 51-67.
- Hansen, E., Zimmermann, M., & Dünzl, G. (2010b). Hypnotische Kommunikation mit Notfallpatienten. *Notfall und Rettungsmedizin*, 13, 314-321.
- Hansen, E., & Bejenke, C. (2010c). Negative und positive Suggestionen in der Anästhesie - Verbesserte Kommunikation mit ängstlichen Patienten bei Operationen. *Der Anaesthesist*, 59, 199-209.
- Hansen, E. (2011). Negativsuggestionen in der Medizin. *Hypnose-ZHH*, 6, 65-81.
- Hansen, E., Seemann, M., Zech, N., Doenitz, C., Luerding, R., & Brawanski, A. (2013). Awake cranioto-

Placebo- und Nocebo-Effekte

- mies without any sedation: The awake-awake-awake technique. *Acta Neurochirurgica*, 155(8), 1417-24.
- Hansen, E. (2014). Aufklärungsschäden. *Zeitschrift für Gesundheitspolitik*, 4, 49-59.
- Hansen, E., Zech, N., & Meissner, K. (2017). Placebo/Nocebo: nützlich, schädlich, wie einsetzen bzw. vermeiden? *Der Internist*, 58(10), 1102-10.
- Hansen, E., & Zech, N. (2018a). "Ich mach mir mit dem Mixer einen Frucht-Cocktail" – Ein Fallbericht – exemplarisch für hypnotische Kommunikation bei 106 Eingriffen zur Tiefen Hirnstimulation. *Hypnose-ZHH*, 13(2), 221-29.
- Hansen, E. (2018b). Das sticht jetzt mal kurz – Subjektive Einflüsse auf die Arzt-Patienten-Kommunikation. In: J. Jünger (Hrsg.), *Ärztliche Kommunikation: Praxisbuch zum Masterplan Medizinstudium 2020* (Kap.1.4, pp. 28-33). Schattauer Verlag, Stuttgart
- Hansen, E., & Zech, N. (2018c). Positive Kommunikation auf der Intensivstation. In: W. Kuckelt, B. Böttiger (Hrsg.), *Jahrbuch Intensivmedizin 2019* (pp. 209-20). Pabst Science Publishers, Lengerich
- Hansen, E. (2019a). Aufklärung? Unbedingt, aber anders! In: U. Bingel, M. Schedlowski, H. Kessler (Hrsg.), *Placebo 2.0 Die Macht der Erwartung* (pp. 120-3). Rüffer & Rub Verlag, Zürich
- Hansen, E., & Zech, N. (2019b). Nocebo effects and negative suggestions in daily clinical practice – forms, impact and approaches to avoid them. *Frontiers in Pharmacology*, 10:77. doi:10.3389/fphar.2019.00077
- Hansen, E., Zech, N., & Benson, S. (2020). Nocebo, Aufklärung und Arzt-Patienten-Kommunikation. *Der Nervenarzt*, 91, 691–9.
- Hansen, E. (2022a). Hypnose und Medizin. In B. Peter, D. Revenstorf, B. Rasch (Hrsg.). *Hypnose in Psychotherapie, Psychosomatik und Medizin – Manual für die Praxis* (Kap. 41, pp.) Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 4. Aufl.
- Hansen, E. (2022b). Placebo- und Nocebo-Effekte. In C. Schwegler (Hrsg.). *Medizinische Kommunikation* (Kap.5.4, pp. 53-58). Elsevier Verlag, München
- Hansen, E., & Zech, N. (2022c) Traumasensible Kommunikation. In T. Deffner, U. Janssens, B. Strauß (Hrsg.). *Praxisbuch: Psychologie in der Intensiv- und Notfallmedizin* (Kap.4, pp. 111-4). Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin
- Herzog, P., Lauff, S., Rief, W., & Brakemeier, E. (2019). Assessing the unwanted: A systematic review of instruments used to assess negative effects of psychotherapy. *Brain and Behavior*, 9:e01447. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1447>
- Hrobjartsson, A., & Gotzsche, P.C. (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 91–100.
- Jonas, W. B., Crawford, C., & Colloca, L. (2015). To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *British Medical Journal Open*, 5:e009655. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009655
- Jonsson U, Alaie I, Parling T, & Arnberg FK. (2014). Reporting of harms in randomized controlled trials of psychological interventions for mental and behavioral disorders: A review of current practice. *Contemporary Clinical Trials*, 38, 1–8.
- Kirsch, I. (1994). Clinical hypnosis as a nondeceptive placebo: empirically derived techniques. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 37(2), 95-106.
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbächler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 148(3), 368-74.
- Lang, E.V., Hatsiopolou, O., Koch, T., Berbaum, K., Lutendorf, S., Kettenmann, E, et al. (2005). Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive procedures. *Pain*, 114(1-2), 303-9.
- Locher, C., Koehlin, H., Gaab, J., & Gerger, H. (2019). The Other Side of the Coin: Nocebo Effects and

- Psychotherapy. *Frontiers in Psychiatry*, 10:555. doi: 10.3389/fpsy.2019.00555
- Manaï, M., van Middendorp, H., Veldhuijzen, D.S., Huizinga T.W.J., & Evers, A.W.M. (2019). How to prevent, minimize, or extinguish nocebo effects in pain: a narrative review on mechanisms, predictors, and interventions. *Pain Reports*, 4(3):e699. doi: 10.1097/PR9.0000000000000699
- McGlashan, T.H., Evans, F.J., & Orne, M.T. (1969). The nature of hypnotic analgesia and placebo response to experimental pain. *Psychosomatic Medicine*, 31(3), 227-46.
- Meissner, K. & Linde, K. (2013). *Expertise für die Bundesärztekammer: Krankheitsspezifische Ausprägung von Placeboeffekten*. BÄK, Berlin
- Moerman, D.E., & Jonas, W.B. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002; 136(6):471-6.
- Montgomery, G.H., Schnur, J.B., & David, D. (2011). The impact of hypnotic suggestibility in clinical care settings. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 59(3), 294-309.
- Netter, P. (2011). Placebo als Sonderfall der Suggestion. *Hypnose-ZHH*, 6(1+2), 23-37.
- Nowak, H., Zech, N., Asmussen, S., Rahmel, T., Tryba, M., Oprea, G., et al. (2020). Effect of therapeutic suggestions during general anaesthesia on postoperative pain and opioid use – multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 371:m4284. DOI: 10.1136/bmj.m4284
- Nowak, H., Wolf, A., Rahmel, T., Oprea, G., Grause, L., Moeller, M., et al. (2022). Therapeutic suggestions during general anesthesia reduce postoperative nausea and vomiting in high-risk patients - A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Frontiers in Psychology*, 13:898326. doi: 10.3389/fpsyg.2022.898326
- 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. *Clinical Journal of Pain*, 28(4): 324-8.
- Palese, A., Cadorin, L., Testa, M., Geri, T., Colloca, L., & Rossetini, G. (2019). Contextual factors triggering placebo and nocebo effects in nursing practice: Findings from a national cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing*, 28(9-10), 1966-78.
- Pan, Y., Kinitz, T., Stapic, M., & Nestoriuc, Y. (2019). Minimizing drug adverse events by informing about the nocebo effect- an experimental study. *Frontiers in Psychiatry*, 10:504. doi: 10.3389/fpsy.2019.00504
- Parris, B.A. (2016). The Prefrontal Cortex and Suggestion: Hypnosis vs. Placebo Effects. *Frontiers in Psychology*, 7:415. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00415
- Price, D.D., Finniss, D.G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59, 565-90.
- Raz A. (2007). Hypnobo: perspectives on hypnosis and placebo. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 50(1), 29-36.
- Revenstorf, D. & Peter, B. (2015) Kontraindikationen, Bühnenhypnose und Willenlosigkeit. In D. Revenstorf & B. Peter (Hrsg.), *Hypnose in Psychotherapie, Psychosomatik und Medizin. Ein Manual für die Praxis* (3 ed., pp. 125-151). Heidelberg: Springer.
- Schmid, G.B. (2009) *Tod durch Vorstellungskraft: Das Geheimnis psychogener Todesfälle*. Springer Verlag Wien, 2. Aufl.
- Seemann, M., Zech, N., Graf, B., & Hansen, E. (2015a). Anästhesiologisches Management zur Wachkraniotomie - Schlaf-Wach-Schlaf-Technik oder ohne Sedierung. *Der Anaesthetist*, 64, 128-36.
- Seemann, M., Zech, N., Graf, B., & Hansen, E. (2015b). Das Prämedikationsgespräch - Anregungen zu einer patientenfreundlichen Gestaltung. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 50, 142-6.
- Spanos, N.P., Stenstrom, R.J., & Johnston, J.C. (1988). Hypnosis, placebo, and suggestion in the treatment of warts. *Psychosomatic Medicine*, 50(3), 245-60.

Placebo- und Nocebo-Effekte

- Webster, R.K., & Rubin, G.J. (2019). Influencing side-effects to medical treatments: A systematic review of brief psychological interventions. *Frontiers in Psychiatry*, 9:775. doi: 10.3389/fpsy.2018.00775
- Wells, R.E., & Kaptchuk, T.J. (2012). To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *American Journal of Bioethics*, 12(3), 22-9.
- Wolf, T.G., Faerber, K.A., Rummel C., Halsband, U., & Campus, G. (2022). Functional Changes in Brain Activity Using Hypnosis: A Systematic Review. *Brain Sciences*, 12(1):108. doi: 10.3390/brainsci12010108
- Zech, N., Seemann, M., & Hansen, E. (2014). Nocebo-Effekte und Negativsuggestionen in der Anästhesie. *Der Anaesthetist*, 63, 816-24.
- Zech, N., Seemann, M., & Hansen, E. (2015). Nocebowirkung durch Aufklärung. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 50, 64-9.
- Zech, N., Seemann, M., Seyfried, T.F., Lange, M., Schlaier, J., & Hansen, E. (2018). Deep Brain Stimulation surgery without sedation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 96(6), 370-8.
- Zech, N., Seemann, M., Grzesiek M., Breu, A., Seyfried, T.F., & Hansen, E. (2019). Nocebo effects on muscular performance – an experimental study about clinical situations. *Frontiers in Pharmacology*, 10:219. doi: 10.3389/fphar.2019.00219
- Zech, N., Schrödinger, M., Seemann, M., Zeman, F., Seyfried, T.F., & Hansen E. (2020). Time dependent negative effects of verbal and nonverbal suggestions in surgical patients – A study on arm muscle strength. *Frontiers in Psychology*, 11:1693. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01693
- Zech, N., Schrödinger, M., & Hansen, E. (2022a). Avoidance of nocebo effects by coincident naming of treatment benefits during the medical interview for informed consent - Evidence from dynamometry. *Frontiers in Psychology*.
- Zech, N., Scharl, L., Seemann, M., Pfeifer, M., & Hansen, E. (2022b). Nocebo effects of clinical communication and placebo effects of positive suggestions on respiratory muscle strength. *Frontiers in Psychology*, 13:825839. doi: 10.3389/fpsyg.2022.825839
- Zachariae, R., Andersen, O.K., Bjerring, P., Jørgensen, M.M., & Arendt-Nielsen, L. (1998). Effects of an opioid antagonist on pain intensity and withdrawal reflexes during induction of hypnotic analgesia in high- and low-hypnotizable volunteers. *European Journal of Pain*, 2(1), 25-34.
- Zubieta, J.K., & Stohler, C.S. (2009). Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Annales of the New York Academy of Science*, 1156, 198-210.

