

# Der Arzt als Medikament\*

Die Renaissance des personenbezogenen Arztes in der klinischen Praxis

*Understanding the Therapeutic Context – the Doctor as Drug*

*Renaissance of the Personal Doctor in Clinical Practice*

Frede Olesen

Wir Allgemeinmediziner sind Spezialisten, wenn es um Symptome geht. Wir können Symptome darlegen, interpretieren und erklären. Bei unserer Vorgehensweise berücksichtigen wir sowohl bio-psycho-soziale als auch kulturelle Faktoren. Manchmal können wir eine genaue Diagnose stellen – wie bei Krebs oder einer Infektion – und die Krankheit mit spezifischen Methoden und evidenzbasierten Medikamenten behandeln. Sehr oft aber ist es unser Ziel, Symptome zu lindern und Patienten beizubringen, wie sie am besten mit ihrer Krankheit zuretkommen. Das heißt, wir haben mit genauen Anzeichen einer Krankheit – aber auch mit Symptomen, die die Folgen einer bestimmten Krankheit sind – zu tun. Und sehr oft kümmern wir uns um Symptome, ohne genau zu wissen, welches Krankheitsbild dafür verantwortlich ist. Dann ist die Rede von funktionellen Störungen und von Somatisierungsstörungen.

Gerade weil wir Allgemeinmediziner Symptomspezialisten sind, ist es notwendig, dass wir genau hinschauen, um welche Symptome es sich handelt und wie wir sie behandeln können. Symptome sind beispielsweise Schmerz, „sich schlecht fühlen“, Übelkeit, Erschöpfung, Schwindel, Angst, depressive Stimmung etc. Symptome sind eine Empfindung. Eine Empfindung ist das Ergebnis eines Prozesses, der im Gehirn abläuft. Diese Empfindung wird normalerweise – aber nicht immer – durch die externe Manifestation einer Krankheit, wie z.B. eines Tumors oder einer Fraktur, ausgelöst.

Dieser Artikel wird schwerpunkt-mäßig die nicht-medikamentösen kli-

nischen Faktoren unter die Lupe nehmen. Insbesondere interessieren uns hierbei die Methoden, die das Gehirn benutzt, wenn Symptome verarbeitet und damit die endgültige Empfindung eines Symptoms modifiziert werden. Wir wissen alle, dass Symptome durch emotionale und kognitive Prozesse beeinflusst werden können. Beispielsweise können wir mit Schmerz besser umgehen, wenn wir wissen, dass die Ursache dafür harmlos und gutartig ist. Umgekehrt kann sich dieser verschlimmern, wenn wir fürchten, dass etwas Ernstes dahintersteckt. Viele von uns haben gelernt, dass Kopfschmerzen verringert werden können, indem wir eine Pause einlegen und in der Natur spazieren gehen. Wir wissen auch, dass körperliche Symptome, etwa Muskelverspannungen, vom Kontext abhängen. Die meisten von uns kennen die Muskelverspannungen am Tag eines wichtigen Examens.

Mit anderen Worten: Wie wir Symptome empfinden, kann durch Filterfunktionen im Gehirn beeinflusst werden. Als Ärzte haben wir schon während des Medizinstudiums vom Placebo-Effekt gehört: dass ein Symptom durch Vertrauen in die initiierte Behandlung gelindert werden kann. Wir haben auch gelernt, dass umgekehrt Symptome dadurch verstärkt werden können, indem wir symptomauslösende Interventionen erwarten: der Nocebo-Effekt. Während des Studiums haben wir oft den Placebo-Effekt als etwas Inaktives betrachtet, als etwas, das es zu vermeiden oder in medizinischen Studien zu eliminieren gilt. Deshalb haben wir die verblindete, randomisierte Studie entwickelt. Wir haben den Placebo-Effekt

nie als etwas angesehen, das uns im klinischen Alltag helfen kann.

Allerdings ist es das Ziel unserer Arbeit als Arzt, dass wir unsere Fähigkeit, Symptome zu lindern, maximieren. Das erwarten unsere Patienten. Und deshalb verlassen wir uns bei unserer Arbeit auf eine Kombination aus einem symptom-lindernden Medikament und dem Placebo-Effekt.

In den letzten 20 Jahren ist das Interesse an der Forschung über den Wirkungsmechanismus hinter dem Placebo-Effekt enorm gewachsen. Forscher wollen wissen: Was genau steckt hinter der Filterfunktion des Gehirns? Diese Forschung trennt sich in zwei Zweige. Zuerst der klinische Zweig: Welche Teile des klinischen Prozesses und der Arzt-Patient-Interaktion verstärken bzw. schwächen den Placebo-Effekt? Der andere Forschungszweig betrachtet die biomedizinischen Rezeptoren und stellt sich die Forschungsfrage: Welche biomedizinischen Prozesse im Gehirn sind für Placebo- und Nocebo-Effekte verantwortlich [1, 2]?

Klinische Forschung ist für die Allgemeinmedizin von großem Interesse. Denn wir interessieren uns für die klinische Wirkungsweise der Placebo-/Nocebo-Reaktion und fragen uns, ob wir als Ärzte diese aktiv beeinflussen können. Das Ziel dieser Publikation ist es, diese Frage anzugehen und die Folgerungen der Analyse zu diskutieren.

## Der Placebo-Effekt

Das Endergebnis aus unseren Bestrebungen, während des Arzt-Patienten-Gesprächs Symptome zu lindern, hängt

## The context and 'the doctor drug'

- **Hypothesis: the effect of treatment consists of 3 components**
  - **specific component, a ritual and a relation**
- **Aim: to test the hypothesis about rituals and the dr. drug (76% women, mean age 39)**
- **Method: RCT – 262 patients with irritable bowel syndrome**
  - Group 1: waiting list
  - Group 2: sham acupuncture – ritual
  - Group 3: as in group 2 + 'the doctor drug'
- **Effect: after 3 weeks - self-reported: 1: 28% 2: 44% 3: 62% (p<0,001)**
  - Same significant result on global improvement scale and symptom severity score
  - Same significant trend after 6 weeks



Frede Olesen

**Abbildung 1** Der Kontext und das „Medikament Arzt“ [5]

von der spezifischen Behandlung plus den symptommodulierenden Auswirkungen des Behandlungskontexts ab. Ein Placebo-Effekt bezieht sich nicht alleine auf die Placebo-Pille. Vielmehr ist er die Summe der Wirkungen im gesamttherapeutischen Kontext. Placebo-Effekte kann es mit oder ohne ein Placebo-Medikament geben [1, 2]. Dieser Kontext besteht aus verschiedenen Faktoren. Umwelt- und psychosoziale Faktoren, die einen Einfluss auf den Placebo-Effekt haben sollen, sind u.a.: verbale Suggestion, Erwartung, Bedeutung, Konditionierung, Bildung, Belohnung, Angstabbau sowie Verhaltensweisen und Haltungen der Leistungserbringer. Die Erforschung solcher Mechanismen wird immer intensiver, wobei Erwartungen und der klassischen Konditionierung die meiste Unterstützung zukommt. Übertragen auf unsere klinische Praxis, sollten wir den Kontext als die Summe vieler Faktoren verstehen. Zuerst spielen vorangegangene Erfahrungen eine Rolle, hinzu kommen die Voraussetzungen in der Praxis, dem Wartezimmer, am Empfang, im Sprechstundenzimmer usw. Danach ist der Placebo-Effekt das Produkt der Interaktion und Kommunikation zwischen Arzt und Patient. Und nicht zuletzt wird er auch von unseren klinischen Ritualen rund um die Begegnung mit dem Patienten geprägt, beispielsweise der körperlichen Untersuchung und der Handhabung des Stethoskops [3, 4]. Der Kontext besteht

also aus dem Charakter des Treffpunktes, des Konsultationsprozesses und der therapeutischen Prozeduren und Rituale. Viele Studien haben genau das gezeigt [1].

Eine typische Studie zeigte, dass der Kontext dreigeteilt werden kann [5]. Hier wurden Patienten mit den klar definierten Symptomen eines Reizdarmsyndroms in drei Gruppen randomisiert (Abb. 1). Das Gefühl verstanden zu werden und die Zuteilung in eine Wartegruppe erzeugte Vertrauen und Zuversicht. Anschließend verbesserte eine therapeutische Prozedur den Effekt – in diesem Fall eine vorgetäuschte Akupunktur (eine Scheinakupunktur). Noch größer wurde der Effekt, wenn der Konsultationsprozess in einer freundlichen und einfühlsamen Atmosphäre stattfand.

Interessant ist die Folgefrage, ob die Scheinakupunktur weniger Wirkung zeigte als die echte. Einige Forschungsprojekte haben diese Frage behandelt. Mit dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied gibt. Trotzdem hat Akupunktur eine größere Wirkung als gar keine Behandlung: Das vertraute medizinische Ritual zeigt Wirkung [6].

Ein anderes interessantes Projekt zeigte den Effekt von Erwartungen [7]. 51 Patienten mit einer häufigen und starken Migräne wurden mit einem bestimmten Medikament (Maxalt) oder einem Placebo behandelt. Auf dem Umschlag stand entweder Maxalt oder Placebo: Und zwar egal, ob der Umschlag

tatsächlich Maxalt oder Placebo enthielt. Die Forscher konnten zeigen, dass die therapeutische Wirkung stark von den Erwartungen der Patienten an den Inhalt abhing.

Eine andere Studie zur Wirkung einer speziellen Physiotherapie zeigte, dass die Linderung der Symptome infolge einer Placebo-Prozedur, die von einem empathischen Arzt ausgeführt wurde, durchaus die Wirkung einer spezifischen, biomedizinisch anerkannten Behandlung durch einen nicht einfühlenden Arzt übertreffen konnte [8]. Es wurde gezeigt, dass Konditionierung bzw. Training die Weise, wie Symptome wahrgenommen werden, verändern kann [9].

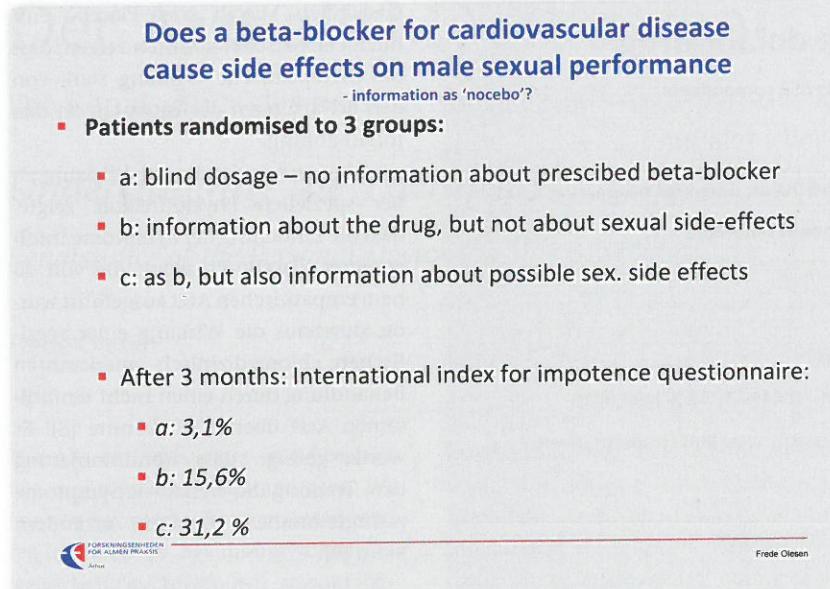
## Kontext ist wie ein Medikament

Insgesamt hat eine große Anzahl an Forschungsstudien den symptomlindenden Einfluss des Kontexts einer Behandlung demonstriert und gezeigt: Diese Wirkung kann aktiv vom Arzt und der therapeutischen Begegnung insgesamt beeinflusst werden. Viele ältere und erfahrene Allgemeinmediziner haben das Phänomen beobachtet und können von entsprechend vielen Fallbeispielen berichten.

Die moderne Forschung zum Nocebo-Effekt zeigte auch, dass der Kontext einer bestimmten Behandlung diesen Effekt produzieren, verstärken bzw. auch reduzieren kann. Ein positiver oder negativer Effekt hängt in hohem Maße von Erwartungen und vorausgegangenen Erfahrungen ab. Als Allgemeinmediziner haben wir beobachtet, wie die Erfahrungen und Erwartungen von Kindern deren Reaktion auf eine Impfung verändern kann. Und wir haben gesehen, wie Informationen über die Nebenwirkungen von Medikamenten die Stärke der wahrgenommenen Nebenwirkungen beeinflussen können (Abb. 2).

## Komplementär- und Alternativmedizin

Wenn wir über unsere Beobachtungen nachdenken, wird klar, warum viele Patienten verschiedenste alternative Behandlungsmethoden mögen. Es besteht auch kein Grund, warum wir die



**Abbildung 2** Beeinflussung durch Informationen über die Nebenwirkungen von Medikamenten auf die wahrgenommenen Nebenwirkungen [11]

Berichte von symptomlindernden Wirkungen in Zweifel ziehen sollten: Das sind Wahrnehmungen, die aufgrund reeller biomedizinischer, symptommodifizierender Prozesse im Gehirn entstehen. Dennoch ist es gefährlich, wenn alternative Therapeuten behaupten, sie könnten eine bestimmte Krankheit, die ein bestimmtes Symptom verursacht, heilen. Es existieren keine validen Beweise dafür, dass ihnen das gelingen könnte. Die moderne Forschung rund um den Placebo-Effekt versetzt uns aber in die Lage, den Kontext-Effekt wissenschaftlich nachzuvollziehen und dabei besser zu verstehen, warum so viele unserer Patienten alternative Behandlungsmethoden verwenden – und weshalb sie oft über positive Wirkungen berichten. Dieses Wissen sollte uns ermutigen, mit unseren Patienten einfühlsam über ihre Erfahrungen mit alternativen Behandlungsmethoden zu diskutieren.

### Wie man die Wirkung misst

Eine interessante Studie zeigt, welche Schwierigkeiten bei der Dokumentation solcher Effekte entstehen. Nach einem Asthmaanfall wurde eine Gruppe Asthmapatienten entweder mit Salbutamol oder einem Placebo behandelt. Wie erwartet, zeigte die aktive Behandlung einen dramatischen Effekt auf den Peak-

Flow (FEV1), während das Placebo keinen aufwies. Die aktive Behandlung funktionierte, das Placebo nicht. Als man allerdings die Patienten nach der wahrgenommenen Wirkung ihrer Behandlung fragte, gab es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied: Die aktive Behandlung und das Placebo waren gleich. Subjektive Patientenergebnisse mögen sich klar von den objektiv gemessenen unterscheiden, dennoch sind beide für die klinische Praxis relevant [12].

### Klinische Implikationen

Eine klinische Schlussfolgerung aus der modernen Forschung zum Placebo-Effekt – der vielleicht besser Kontext-Effekt heißen sollte – ist: Der Begriff Placebo ist ein schlechter Begriff für einen sehr guten symptomlindernden Effekt. Der Kontext hat einen erheblichen Einfluss auf die Filterfunktion des Gehirns und kann Symptome lindern – oder verschlechtern (Nocebo). Weiterhin können wir den Schluss ziehen, dass Symptome durch den Gesamtkontext beeinflusst werden können. Darunter zu verstehen ist die Weise, in welcher der Arzt seine Praxis, sein Beratungsgespräch und die Prozesse rund um die Begegnung mit dem Patienten gestaltet sowie – vor allem – die Qualität der Kommunikation.

### Somatisierungssyndrome verstehen

In der Allgemeinmedizin sehen wir oft Patienten mit, wie es manchmal heißt, ungeklärten medizinischen Symptomen (sog. *medically unexplained symptoms* oder MUS) oder verschiedenen Somatisierungssyndromen. Die interessante und noch nicht hinreichend verstandene Frage ist: Stellt unser Verständnis des Placebo-Effekts und der Filterfunktion im Gehirn eine Möglichkeit dar, Teile der Pathogenese verschiedener Somatisierungssyndrome, beispielsweise Schleudertraumata und Ähnliches, zu verstehen? Wir bedürfen dringend weiterer Forschung, damit wir die komplexe Interaktion zwischen Symptomen und körperlicher Leistungsfähigkeit und Erfahrungen sowie die biomedizinische Interaktion zwischen dem Gehirn und dem autonomen Nervensystem vollständig verstehen.

### Soziale Epidemien

Erfahrene Allgemeinmediziner haben die Epidemien bestimmter Symptome und Ängste unter ihren Patienten erlebt. Zum Beispiel sehen wir gewisse Schmerzsyndrome, die über Monate oder Jahre in einer bestimmten Region unter manchen Patienten dominieren können und dann genauso plötzlich, wie sie entstanden sind, wieder verschwinden. Es gab dramatische Unterschiede in der Häufigkeit solcher Schmerzsyndrome zu verschiedenen Zeiten und in unterschiedlichen Ländern. Sind solche symptomdominierenden Syndrome, zum Teil auf eine Störung der beschriebenen Filterfunktion zurückzuführen? Sind die guten Resultate, die wir Ärzte erzielen, wenn wir erfolgreich Psychotherapie betreiben, das Ergebnis des Vertrauens und der Zuversicht, die wir schaffen? Führt dies wiederum zur Wiederherstellung einer normalen Filterfunktion? Um diese Fragen hinreichend zu beantworten, brauchen wir viel mehr Forschung. Eine Tatsache ist, dass wir diese sogenannten sozialen Epidemien gewisser Symptome und Ängste beobachten. In Dänemark z.B. haben wir vor ein paar Jahren eine riesige Angst-Epidemie bezüglich der Nebenwirkungen der HPV-Impfung erlebt. Viele junge Frauen berichteten

über starke von Schmerz und Müdigkeit geprägten Symptome und Syndrome. Plötzlich verschwand die Epidemie aufgrund einer intensiven Informationskampagne. Es war eine typische soziale Epidemie.

Benedetti et al. haben 2014 eine interessante Studie veröffentlicht, die das Wesen der Ereignisse während einer sozialen Epidemie möglicherweise erklären [13]. Teilnehmer der Studie waren gesunde Studenten. Einhundert nahmen freiwillig an einer Studie über Höhenwirkungen auf das körperliche Wohlbefinden teil. Einem der Freiwilligen erklärte man in allen Einzelheiten, was zu erwarten wäre. Innerhalb einer Woche interagierte und kommunizierte er mit 35 der 99 verbleibenden Studenten, die sich auch mit anderen austauschen konnten. Sie waren mit Informationen „kontaminiert“ oder „angesteckt“. Die 36 Studenten und 38 Mitglieder der Kontrollgruppe, die nicht informiert worden waren, wurden dann zu einem 3500 m hohen Berg mit 85 % Sauerstoffsättigung geschickt. In der Interventionsgruppe klagten 86 % über starke Kopfschmerzen neben nur 52 % in der Kontrollgruppe. Das Wissen, welches sie hatten, und die Angst vor Nebenwirkungen waren die Gründe für mehr Kopfschmerzen in der Interventionsgruppe. (Vom biomedizinischen Standpunkt aus gesehen war interessant, dass höhere Konzentrationen verschiedener Schmerzmarker im Blut und Sputum der Interventionsgruppe entdeckt wurden und dass die Werte der Botenstoffe bei den Studenten mit den meisten Interaktionen am höchsten waren: eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen Informationen und Botenstoffen.) Die Studie zeigte, dass Informationen sich schnell ausbreiten und Erwartungen beeinflussen können – und diese Erwartungen können Auswirkungen auf erlebte Symptome haben. Ähnelt das beschriebene Phänomen den kleinen Epidemien von Symptomsyndromen, die wir in der Allgemeinmedizin beobachten? Wir sollten uns bewusst sein, dass die betroffenen Patienten nicht simulieren: Sie nehmen wirkliche Symptome wahr! Symptome können aber entstehen und beeinflusst werden vom sozialen Kontext, von (falschen) Informationen und von der Angst der Patienten und ihrer Netzwerke.

## Limitationen randomisierter klinischer Studien

Das neue Wissen über kontextmodulierte Symptome hat wichtige Implikationen für die klinische Forschung. Die klassische randomisierte, kontrollierte Studie, welche versucht, den Placebo-Effekt zu eliminieren oder neutralisieren, ist ein fantastisches Werkzeug für die Erfassung der spezifischen Wirkungen eines Medikaments. Wir vergessen hierbei aber oft, dass sie deutliche Grenzen hat, wenn es sich um eine Studie handelt, deren Outcomes subjektiv wahrgenommene Symptome sind. Denn diese werden vom Gehirn moduliert. Die Verarbeitung von Symptomen wird von den Informationen, die Patienten bekommen, sowie von ihrem Alltag und vom Kontext, in dem die Behandlung durchgeführt wird, beeinflusst. Die Auswirkungen von Experimenten können ganz andere sein als im Alltagsleben. Der Kontext und sein Einfluss sind versteckte und oft unkontrollierte Teile der Intervention, die Bias (sowohl positive als auch negative systematische Fehler) verursachen können, wenn wir versuchen, Wirksamkeitsstudien in die klinische Praxis umzusetzen. Sind diese Limitationen gegenwärtiger Forschungsdesigns den Autoren von Cochrane Reviews und evidenzbasierten Leitlinien ausreichend bewusst? Beispielsweise wenn bestimmte Prozeduren empfohlen oder die Wirkung von Antidepressiva diskutiert werden? Wirksamkeitsstudien können nicht immer einfach in die klinische Alltagspraxis umgesetzt werden. Die klinische Forschungsgemeinde in der Primärversorgung muss elegante Studien erschaffen, welche die besten Methoden, den kontextabhängigen Effekt mit spezifischen Behandlungen im klinischen Alltag kombinieren, identifizieren und dokumentieren können.

## Schlussfolgerung und Implikationen

Seit Jahrzehnten wissen Mediziner, dass Medikamente die Prozesse im Gehirn beeinflussen können. In der klinischen Praxis wird es jetzt Zeit zu realisieren, dass auch Placebo und Kontext (in der modernen und breiten Definition des Konzepts) die Prozesse im Gehirn beeinflussen können: Und zwar genauso –

oder vielleicht sogar mehr – als symptomlindernde Medikamente. Es ist auch an der Zeit zu begreifen, dass Ärzte den Gesamtkontext rund um die Begegnung mit dem Patienten aktiv beeinflussen können. Im nächsten Schritt müssen wir auch begreifen: Das Nocebo – das Gegenstück zum Placebo –, verstanden als Ängstlichkeit, Misstrauen und eine fehlende Beziehung, kann Symptome verschärfen. Und somit, teilweise oder insgesamt, die Wirkung von beispielsweise Schmerzmitteln mehr als aufheben [3, 4].

Neuere Entwicklungen auf diesem Gebiet haben weitreichende Implikationen für unser Verständnis der Bedeutung von Kontinuität und Patientenbeteiligung auf den komplizierten Behandlungspfaden, die das moderne Gesundheitswesen ausmachen. Dies ist ganz besonders dann der Fall, wenn es darum geht, geeignetes Symptommanagement zu gewährleisten – und nicht nur aufgrund eines (mechanischen) Organversagens Reparaturarbeit zu leisten [14, 15].

Das neue Verständnis hat auch Implikationen für die Art und Weise, wie wir Patienten über mögliche Nebenwirkungen eines Medikaments oder eine Behandlung informieren, da Nocebo-Effekte erzeugt werden können. Die Symptome der meisten Menschen sind stärker, wenn die klinische Begegnung bzw. das Setting Misstrauen, Ängstlichkeit und fehlende Kontinuität hervorrufen.

Von diesem Verständnis wird insbesondere die Allgemeinmedizin geprägt werden. Der Placebo-Effekt oder die Wirkung des Kontexts – auch „doctor drug“ genannt – sind sehr wichtige Aspekte des Symptommanagements im klinischen Alltag der Hausärzte, wo das Ziel der maximalen Symptomlinderung auf einer Kombination aus den Behandlungsmethoden, die in randomisierten kontrollierten Studien dokumentiert werden, und dem „Medikament Arzt“ basiert. Wir müssen vernünftig und präzise mit diesen beiden Effekten umgehen. Und wir müssen dies jungen Ärzten beibringen.

Die Lehrergemeinschaft für Studenten und Doktoranden steht heute vor einer großen Herausforderung. Denn sie muss diese Botschaft verbreiten und Studenten und jungen Ärzten darin unterrichten, wie sie diese Auswirkungen nut-

zen und dosieren können. Junge Ärzte müssen die wissenschaftliche Grundlage zum Einfluss des Kontexts sowie auch deren klinischen Limitationen erhalten. Wir müssen Ärzten bewusst machen, dass es falsch ist, wenn der Begriff

und das Konzept Placebo negative Assoziationen hervorrufen.

Die Kernbotschaft ist: Unser wissenschaftliches Verständnis ermöglicht es uns, die Beobachtungen, welche Ärzte seit Hippocrates gemacht haben, zu ver-

stehen: Die Kraft, die in der Begegnung zwischen Arzt und Patienten steckt, darf nicht ignoriert werden.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

**Prof. Dr. med.sci. Frede Olesen, MD ...**



... ist Hausarzt und em. Professor für Allgemeinmedizin und Public Health an der Universität Aarhus, Dänemark. Er ist Ehrenmitglied von WONCA-Europe und des Royal College of General Practitioners sowie Gründungsmitglied von EquiP. Seine über 200 wissenschaftlichen Publikationen beziehen sich u.a. auf die Placeboforschung und die Krebsversorgung.

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med.sci. Frede Olesen  
Bartholins Allé 2, building 1260, 111  
8000 Aarhus C  
Dänemark  
fo@ph.au.dk

**Literatur**

1. Finniss DG, Kaptchuk TC, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686–95
2. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 565–90
3. Olesen F. Beyond the placebo: understanding the therapeutic context. *Br J Gen Pract* 2015; 65: 6–7
4. Lucassen P, Olesen F. Context as a drug: some consequences of placebo research for primary care. *Scand J Prim Health Care* 2016; 34: 428–433
5. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008; 336: 999–1003
6. Cherkin DC, Sherman KJ, Avins AL, et al. A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169: 858–866
7. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 2014; 6: 218ra5
8. Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, et al. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: an experimental controlled study. *Phys Ther* 2014; 94: 477–89
9. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, et al. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109: 15959–64
10. Bingel, U. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA* 2014; 312: 693–4
11. Silvestri A1, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24: 1928–32
12. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IOE, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 119–26
13. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain* 2014; 155: 921–8
14. Pereira Gray DJ, Sideway-Lee K, White E, Thorne A, Evans PH. Continuity of care with doctors – a matter of life and death? A systematic review of continuity of care and mortality. *BMJ Open* 2018; 8: e021161
15. Palmer W, Hemmings N, Rosen R, Keeble E, Williams S, Imison C. Improving access and continuity in general practice: practical and policy lessons. *Nuffield Trust* 2018



Ständig aktualisierte Veranstaltungstermine von den  
„Tagen der Allgemeinmedizin“ finden Sie unter

**www.tag-der-allgemeinmedizin.de**