

Aufstieg und Fall des machtvollen Placebos

Henry Knowles Beecher: Leben und Karriere

Henry Knowles Beecher wurde am 4. Februar 1904 in Peck, einer kleinen Ortschaft im mittleren Westen der USA, geboren. Bei seiner Geburt trug er den Namen Harry Unangst. Er stammte aus bescheidenen, armen Verhältnissen. Sein Vater arbeitete als Nachtwächter in einer Lampenfabrik. Als junger Mann, kurz vor Antritt seines Medizinstudiums, legte Harry Unangst seinen Geburtsnamen ab und nannte sich fortan Henry Knowles Beecher. Seine Großmutter mütterlicherseits soll entfernt mit dem bekannten Prediger Lyman Beecher verwandt gewesen sein, der im 19. Jahrhundert gegen die Sklaverei in den amerikanischen Südstaaten gekämpft hatte. Zur Familie Beecher gehörte auch die Schriftstellerin Harriet Beecher Stowe, deren Buch *Onkel Toms Hütte* ein Welterfolg wurde. Angesichts der allenfalls weitläufigen und entfernten Verwandtschaft stellt sich die Frage, welche Gründe Beecher zum Namenswechsel bewogen haben könnten. Die wahrscheinlichste Antwort lautet, dass Beecher davon ausging, sein neuer, englisch klingender Namen wäre hilfreicher für sein berufliches Fortkommen als sein deutscher Geburtsname.

Um studieren zu können, war Beecher gezwungen, nebenbei zu arbeiten und sich Geld zu leihen. 1927 erwarb er einen Abschluss im Fach Chemie an der University of Kansas. Seinen ursprünglichen Plan, das Chemiestudium an der Sorbonne in Paris fortzusetzen, gab er jedoch auf und schrieb sich stattdessen für das Fach Medizin an der Harvard Medical School ein. Nach Abschluss des Medizinstudiums arbeitete Beecher zunächst zwei Jahre in der chirurgischen Klinik des Massachusetts General Hospital, bevor er 1935 nach Dänemark ging, wo er im Labor von August Krogh arbeitete. Krogh gehörte zu den profiliertesten Physiologen seiner Zeit und hatte für seine Forschungen über die Regulation des Blutflusses in der Muskulatur 1920 den Nobelpreis für Medizin erhalten. Bei Rückkehr in die Vereinigten Staaten gab Beecher seine chirurgische Laufbahn auf und wurde 1936 zum Chefarzt der Anästhesie am Massachusetts General Hospital ernannt. Einige Jahre später wurde er auf den weltweit ersten Lehrstuhl für das Fach Anästhesie an der Harvard Medical School berufen.

Beechers Karriere musste erstaunen, da er zuvor keine formelle klinische Weiterbildung im Fach Anästhesie durchlaufen hatte. Aus diesem Grund wurde ihm bis 1938 die

Mitgliedschaft in der American Society of Anesthesiologists verweigert. 1943 trat Beecher in die Dienste der amerikanischen Armee und nahm als Sanitätsarzt und Chirurg an den Feldzügen in Nordafrika und Italien teil. Für seinen Kriegseinsatz erhielt er fünf Battle-Star-Auszeichnungen und 1945 den Legion of Merit. Zudem gelang es Beecher, enge Kontakte zur Armeeführung und den Geheimdiensten aufzubauen. Nach Kriegsende, im Februar 1947, erhielt Beecher einen Brief von Arthur R. Turner, dem Leiter der medizinischen Abteilung der Geheimdienste der US-Armee. Dem Brief beigelegt war ein Heft, das Informationen über die Resultate medizinischer Experimente mit der Substanz Mescaline enthielt, die in Nazi-Deutschland unter der Leitung des Arztes und SS-Sturmbannführers Kurt Plötner an Gefangenen des Konzentrationslagers Dachau durchgeführt worden waren. Das Ziel der Versuche hatte darin bestanden, eine »Wahrheitsdroge« zu finden, die geeignet war, den Willen von Gefangenen beim Verhör zu brechen.

Unter den Vorzeichen des kalten Krieges hatten die Menschenversuche der Nazi-Ärzte das Interesse amerikanischer Dienststellen geweckt. Die dokumentierten Ergebnisse schienen zu wertvoll und zu bedeutsam, um sie einfach zu ignorieren. Man plante, die Forschungen fortzusetzen und Beecher signalisierte seine Bereitschaft, dabei behilflich zu sein. 1951 reiste er nach Europa, wo er sich mit Verhörspezialisten der CIA zur Planung weiterer Versuche traf. Als besonders aussichtsreich beurteilte Beecher eine Substanz, die erst wenige Jahre zuvor von dem Schweizer Chemiker Albert Hofmann entdeckt worden war: Lysergsäurediethylamid, besser bekannt unter der Abkürzung LSD. Beecher wurde Mitglied eines geheimen Verhörprojekts und war an Experimenten an Gefangenen in CIA-Gefängnissen beteiligt. Wie gering seine Skrupel waren, zeigt sein Hinweis in einem Bericht an Armee und Geheimdienste, LSD sei auch als offensive chemische Waffe geeignet. Mit den bereits verfügbaren Mengen ließe sich die Wasserversorgung einer Großstadt, einer Bomber-Basis oder eines Kriegsschiffes ohne weiteres vergiften. Dies sei, so Beecher, eine »ungewöhnlich barmherzige Kriegsführung«¹. Ende der 50er Jahre startete Beecher pharmazeutische Versuche an der Harvard Medical School, für die er Studenten als Probanden gewann. Untersucht wurden die Wirkungen von psychoaktiven Substanzen wie Benzodrin, Morphin, Scopolamin, Cannabisextrakten und LSD. Eine ausführliche Aufklärung der Probanden über die Risiken der Einnahme gab es offenbar nicht.²

Dann, Ende der 50er Jahre, vollzog Beecher eine gleichermaßen überraschende wie radikale Wende. Nicht allein, dass er seine Zusammenarbeit mit den Streitkräften und den Geheimdiensten abrupt beendete und alle Menschenversuche mit bewusstseinsverändernden oder psychoaktiven Substanzen einstellte. Er präsentierte sich zudem der medizinischen Öffentlichkeit als ein Verfechter strenger ethischer Standards bei der Durchführung medizinischer Experimente an Menschen. Es wurde vermutet, Beechers Wandlung stehe in einem Zusammenhang mit seiner tiefen religiösen Überzeugung.

-
- 1 McCoy A: »Science in Dachau's Shadow: Hebb, Beecher and the Development of CIA Psychological Torture and Modern Medical Ethics«, *Journal of the History of Behavioral Science* 43 (2007), S. 401-417, <https://doi.org/10.1002/jhbs.20271>, (Übersetzung durch den Autor).
 - 2 Rathmell JP: »Questionable LSD experiments lurk in bioethics icon's background«, *STAT* June 16, 2016, <https://www.statnews.com/2016/06/16/bioethics-lsd-henry-knowles-beecher/>.

Jeden Morgen soll Beecher ein Kapitel aus der Bibel gelesen haben. Wahrscheinlich aber waren die Gründe für die Kehrtwende weitaus profaner. Bereits im Februar 1953 hatte der damalige US-Verteidigungsminister Charles E. Wilson in einer geheimen Direktive Kriterien für Menschenversuche auf dem Gebiet der atomaren, biologischen und chemischen Kriegsführung formuliert. Diese Direktive enthielt das ausdrückliche Verbot der Verwendung von Kriegsgefangenen zu Versuchszwecken. Weil es Unstimmigkeiten zwischen den zuständigen Dienststellen gab, hatte sich die Anwendung der Direktive verzögert.³ Aber Beecher wusste, dass sich die Zeiten geändert hatten und es für die Art von Forschungen, die er bislang betrieben hatte, keinen Platz mehr gab.

1959 machte Beecher seine neuen Überzeugungen öffentlich. In der Zeitschrift *Journal of the American Medical Association* publizierte er grundsätzliche Überlegungen zur ethischen Bewertung von Menschenversuchen. Darin stellte er klar, dass ein Experiment ohne Information und ohne Zustimmung der betroffenen Person nicht zulässig sei.⁴ Einen Schritt weiter ging Beecher im Jahr 1963, als er in einem Vortrag eine Anklage gegen die medizinische Forschung formulierte und darauf hinwies, dass der Bruch ethischer Grundsätze in der gegenwärtig geübten Praxis keine Ausnahme darstellte, sondern die Regel.⁵ Schließlich, im Jahr 1966, erschien Beechers Aufsatz *Ethics and Clinical Research* im *New England Journal of Medicine*, der wie eine Bombe einschlug.⁶ In seinem Aufsatz listete Beecher 22 Beispiele von klinischen Experimenten aus der unmittelbaren Vergangenheit, in denen grundlegende ethische Standards verletzt worden waren. Einigen Personen in Kontrollgruppen waren lebenswichtige Arzneimittel vorenthalten worden, andere wurden ohne ihr Wissen zum Opfer riskanter oder unangenehmer Eingriffe, die von vornherein keine Aussicht auf Erfolg boten. In einem Fall injizierten Ärzte den Versuchsteilnehmern Zellen eines Leberkrebses, in einem anderen Fall wurden Neugeborene aus wissenschaftlicher Neugier einer invasiven Röntgendiagnostik unterworfen.

Das Entsetzen unter Medizinern und in der Öffentlichkeit war groß. Beechers Artikel geriet zu einem Meilenstein der Medizinethik und führte zur Formulierung strenger Regeln für die Durchführung von Experimenten an Menschen. Beecher hatte es geschafft, seine eigenen Experimente vergessen zu machen und als »Moralist« und »Ikone der Bioethik« in Erinnerung zu bleiben.⁷ Noch einmal stand Beecher im Licht der Öffentlichkeit, als er 1968 eine Definition für den Eintritt des Hirntodes vorschlug und damit den Weg zur Verwendung von Organen hirntoter Menschen zum Zweck der Organ-

3 Koch ER, M Wech: Deckname Artischocke. Die geheimen Menschenversuche der CIA. München 2004, hier: S. 229.

4 Beecher HK: »Experimentation in man«, *Journal of the American Medical Association* 169 (1959), S. 461-478, <https://doi.org/10.1001/jama.1959.73000220003010>.

5 Harkness J, SE Lederer, D Wikler: »Laying ethical foundations for clinical research«, *Bulletin of the World Health Organisation* 79 (2001), S. 365-366.

6 Beecher HK: »Ethics and Clinical Research«, *New England Journal of Medicine* 274 (1966), S. 1354-1360, <https://doi.org/10.1056/NEJM196606162742405>.

7 Lancaster J: »The Moralist. An eminent physician did not hesitate to blast his colleagues for their ethical lapses. But was he in any position to criticize?«, *The Delacorte Review*, <https://medium.com/thebigroundtable/the-moralist-ad8159ebe6be>.

transplantation freimachte.⁸ Als Beecher 1976 starb, zählte er zu den »einflussreichsten Persönlichkeiten in der Geschichte der Medizin«⁹. Zum Gedenken an ihn verleiht die Harvard Medical School alljährlich einen Henry K. Beecher-Preis im Fach Medizinethik. Welche Schlussfolgerungen können wir aus diesem Lebenslauf ziehen? Zum einen erkennen wir einen Menschen, der einen unbändigen Ehrgeiz mit einer gewissen Skrupellosigkeit verband und die Bereitschaft zeigte, seinen Standpunkt – sobald dies erforderlich wurde – rasch und radikal zu verändern. Zum anderen aber bewies Beecher ein erstaunliches Gespür für Themen, die geeignet waren, die Aufmerksamkeit der Wissenschaft wie auch der breiten Öffentlichkeit auf sich zu ziehen.

Die Placebopersönlichkeit

Am Anfang des Weges zur Entdeckung der Placeboeffekte stand eine Beobachtung, die Beecher während seiner Dienstzeit als Militärarzt gemacht hatte. Ihm war aufgefallen, dass die Schmerzen, über die verletzte Soldaten klagten, in keinem Verhältnis zum Schweregrad der Verwundung standen. Um sich ein klareres Bild von der Situation zu machen, erfragte Beecher bei 215 schwerverletzten Soldaten das Ausmaß der wahrgenommenen Schmerzen. Dabei gelangte er zu der Feststellung, dass drei Viertel aller Schwerverletzten, obwohl sie über Stunden hinweg kein Morphium erhalten hatten, so wenig Schmerz verspürten, dass sie nach keinem Schmerzmittel verlangten. Beecher hielt dies für eine »rätselhafte Sache, die zu Spekulationen einlädt«. Eine mögliche Ursache sah Beecher in den besonderen Umständen des Kampfeinsatzes, unter denen eine Verletzung die Befreiung aus einer Situation verhieß, die durch Müdigkeit, Entbehrungen und Todesangst gekennzeichnet war.¹⁰ Später führte Beecher zum Vergleich eine Untersuchung bei schwerverletzten Zivilpersonen durch und fand hier ein umgekehrtes Verhältnis: Mehr als drei Viertel der befragten Personen verlangten nach einem Schmerzmittel. Beecher schloss, dass die Intensität der Schmerzempfindung nicht von der Art oder dem Ausmaß einer Verletzung abhing, sondern davon, »was der Schmerz für den Patienten bedeutet«¹¹.

Diese Feststellung verdient Beachtung, denn sie zeigt, dass Beecher zu diesem frühen Zeitpunkt bereits den Schlüssel für die Erklärung der rätselhaften Effekte in der Hand hielt. Indem Beecher die Bedeutung des Geschehens als Ursache der ansonsten unerklärbaren Verminderung der Schmerzempfindung identifizierte, nahm er eine Einsicht vorweg, zu der die Placeboforschung erst 50 Jahre später wieder gelangen sollte. Es stellt sich die Frage, weshalb Beecher diese weitreichende Erkenntnis nicht weiter

8 Beecher HK: »A Definition of Irreversible Coma«, *Journal of the American Medical Association* 205 (1968), S. 85-88, <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140320031009>.

9 Kopp VJ: »Henry K. Beecher, M.D.: Contrarian (1904–1976)«, *Newsletter, American Society of Anesthesiologists* 63(1999), S. 9-11.

10 Beecher HK: »Pain in men wounded in battle«, *Annals of Surgery* 123 (1946), S. 96-105, <https://doi.org/10.1097/0000658-194601000-00008>, (Übersetzung durch den Autor).

11 Beecher HK: »Relationship of significance of wound to pain experienced«, *Journal of the American Medical Association* 161 (1956), S. 1609-1613, <https://doi.org/10.1001/jama.1956.02970170005002>, (Übersetzung durch den Autor).

verfolgte und sich stattdessen auf den Sonderfall der Placeboeffekte konzentrierte? Wie kam es zu dieser Abirrung und Verengung der Perspektive? Die Antwort finden wir in Beechers Forschungsinteresse. Beecher war durch und durch Naturwissenschaftler und hatte den Weg zur Medizin über ein Studium der Chemie gefunden. Sein Thema waren die pharmakologischen Wirkungen chemischer Substanzen auf das Befinden von Menschen und deren Messung in experimentellen Untersuchungen. Einflüsse, die mit der Bedeutung des wahrgenommenen Geschehens zusammenhingen, interessierten Beecher nicht. Man sei, stellte Beecher in einem seiner Aufsätze apodiktisch fest, nicht an den Wirkungen interessiert, die von dem Anblick einer Spritze ausgingen, sondern nur an den Wirkungen der Arzneimittel in der Spritze.¹²

Hier allerdings ergab sich ein Problem. Wenn es neben den pharmakologischen Wirkungen weitere, nicht kontrollierbare Einflüsse gab, dann musste die experimentelle Bestimmung der exakten Wirkstärken von Arzneimitteln auf Schwierigkeiten stoßen. Aus diesem Grund hatten die merkwürdigen Effekte, die er bei den verletzten Soldaten beobachtet hatte, für Beecher etwas zutiefst Beunruhigendes. Beecher erkannte in ihnen einen Störfaktor, der das Forschen erschwerte, wenn nicht sogar unmöglich machte. Die Grundlage der Pharmakologie als exakte Wissenschaft schien bedroht und dies war für Beecher der entscheidende und alleinige Grund, sich mit den beobachteten Effekten auseinanderzusetzen. Das Erschrecken über die Existenz eines unberechenbaren Faktors, der geeignet schien, die Grundfesten der medizinischen Wissenschaft zu erschüttern, bestimmte sein Handeln. Damit war die Richtung von Beechers Forschungen klar: Es ging darum zu zeigen, wie sich der Einfluss der beobachteten Effekte auf die Resultate pharmakologischer Experimente ausschalten ließ. Nur aus dieser Ausgangslage lässt sich der Weg verstehen, den Beecher einschlug und der ihn schließlich zur Entdeckung des machtvollen Placebos führte.

Den für seine weiteren Forschungen entscheidenden Hinweis fand Beecher in einer Arbeit des Physiologen Elvin Morton Jellinek aus dem Jahr 1946. Offenbar war Beecher erst mit einiger Verzögerung auf diese Veröffentlichung gestoßen, was daran liegen mag, dass Jellinek kein ausgewiesener Pharmakologe war, sondern seine wissenschaftliche Reputation der Erforschung des Alkoholismus verdankte. Die heute noch übliche Einteilung der Alkoholiker in Abhängigkeit von ihrem Trinkverhalten in Typen von alpha bis epsilon stammte von Jellinek. Geboren in New York City war Jellinek bereits im Kindesalter mit seinen Eltern nach Europa übergesiedelt, wo er an den Universitäten Berlin und Grenoble unter anderem Physiologie und Biostatistik studierte. Ob Jellinek jemals einen Studienabschluss erwarb, ist unklar. Mit einiger Sicherheit lässt sich sagen, dass der Dokortitel, den er später in seinen Veröffentlichungen angab, eine Fälschung war. Während des Ersten Weltkrieges organisierte Jellinek für das ungarische Rote Kreuz den medizinischen Nachschub an die Frontlinien. Später arbeitete er in einer Erziehungsanstalt für »nervöse« Kinder. Nachdem er durch eine Währungsspekulation in Konkurs geraten war, flüchtete Jellinek nach Honduras und war dort im Auftrag der United Fruit Company in der Bananenforschung tätig.

12 Beecher HK: »Experimental pharmacology and measurement of the subjective response«, *Science* 116 (1952), S. 157-162, <https://doi.org/10.1126/science.116.3007.157>.

1930 kehrte Jellinek in die USA zurück und fand eine Anstellung am Worcester State Hospital, Massachusetts, von wo er an die Yale University in den Fachbereich angewandte Physiologie wechselte. Zu dieser Zeit wurde Jellinek von einem Arzneimittelhersteller mit der Untersuchung eines Schmerzmittels beauftragt. Das fragliche Mittel enthielt drei verschiedene Wirksubstanzen und Jellinek sollte herausfinden, welche die geringste Wirkstärke aufwies und daher am ehesten aus der Rezeptur entfernt werden konnte. Wie ließ sich dieser Auftrag erfüllen? Nach einigen Überlegungen ließ Jellinek Tabletten anfertigen, die jeweils nur zwei Wirkkomponenten enthielten, aber in ihren äußeren Merkmalen vollständig der Originalarznei mit allen drei Komponenten glichen. Dann rekrutierte Jellinek Versuchspersonen, die unter wiederkehrenden Kopfschmerzen litten. Jede dieser Personen erhielt die verschiedenen Arzneizubereitungen in einer zuvor festgelegten Reihenfolge und musste anschließend Auskunft über die empfundene Wirkstärke geben.

Als außerordentlich folgenreich erwies sich eine zusätzliche Vorkehrung, die Jellinek traf. Neben den Schmerzmitteln mit zwei Wirkkomponenten setzte er ein Placebopräparat ein, das keinen Wirkstoff, sondern lediglich Milchpulver enthielt. In der alltäglichen Praxis war die Verwendung von Placebos ein schon lange bekannter und üblicher Vorgang. Dies galt vor allem für Situationen, in denen der Arzt keine erfolgversprechenden Behandlungsmöglichkeiten mehr anzubieten hatte, den Kranken aber gleichwohl nicht der Hoffnungslosigkeit preisgeben wollte und deshalb beschloss, zumindest den Anschein eines therapeutischen Geschehens aufrechtzuerhalten. Im Fall experimenteller Untersuchungen war der Einsatz von Arzneizubereitungen ohne mutmaßlich wirksame Inhaltsstoffe hingegen vergleichsweise neu. Hier ging es nicht darum, das Befinden der Versuchsperson in irgendeine Richtung zu lenken. Jellinek wollte durch die Gabe von Placebos lediglich einen Bezugspunkt schaffen, der einen Abgleich der Wirkstärken der eingesetzten Substanzen mit einer vermeintlich wirkungslosen Präparation erlaubte. Keineswegs selbstverständlich war unter diesen Voraussetzungen die Übernahme des Begriffs »Placebo«, worauf später noch ausführlicher einzugehen sein wird.

Als Jellinek die Ergebnisse seiner Studien auswertete, fand er, dass die Erfolgsrate der Placebotabletten bei etwa 50 Prozent lag. Alle Tabletten mit aktiven Wirkkomponenten wiesen demgegenüber Erfolgsraten um 80 Prozent auf – und zwar unabhängig von ihrer Zusammensetzung. Damit hatte Jellinek zwar gezeigt, dass die eingesetzten Schmerzmittel allesamt wirksamer waren als Placebo. Die Ausgangsfrage nach der Entbehrlichkeit eines Inhaltsstoffes ließ sich aber nicht beantworten. Wie konnte hier Klarheit geschaffen werden? Bei seinen weiteren Analysen erkannte Jellinek eine Auffälligkeit in den Reaktionen der Versuchspersonen auf die Gabe von Placebo. Wider Erwarten waren bei etwa zwei Drittel deutliche Wirkungen aufgetreten, wohingegen ein Drittel keine Reaktionen zu erkennen gab. Beschränkte man die Auswertung der Studie auf die Resultate in der placeboresistenten Gruppe, ergab sich ein überraschender Befund: Jetzt ließ sich zeigen, dass einer der drei Wirkstoffe eine deutlich geringere Wirksamkeit als die beiden anderen besaß und daher ohne Wirkverlust aus der Rezeptur der Kombinationsarznei gestrichen werden konnte. Jellinek hatte seine Studie doch

noch zu einem guten Ende gebracht und als Schlüssel zu diesem Erfolg hatte sich das Placebo erwiesen.¹³

Schauen wir genauer hin, ist leicht zu entdecken, dass Jellineks Ergebnis keine tatsächlichen Wirkunterschiede zu erkennen gab, sondern auf einer unzulässigen Manipulation beruhte. Denn während sich in der Gruppe der placeboresistenten Versuchsteilnehmer zwei Wirksubstanzen gegenüber einer anderen als überlegen gezeigt hatten, verhielt es sich in der placebosensiblen Gruppe genau umgekehrt. Hier gab der zuvor unterlegene Wirkstoff die stärkste Wirksamkeit zu erkennen. Dieser Zusammenhang kann nicht überraschen, da im Gesamtkollektiv keine Wirkunterschiede feststellbar gewesen waren. Was das Vorgehen Jellineks so bemerkenswert macht, ist die Ungleichbehandlung der beiden Untergruppen. Während die errechneten Differenzen in der Gruppe placeboresistenter Personen als Nachweis der wahren Wirkstärken erachtet wurden, maß Jellinek den Ergebnissen, die bei placebosensiblen Personen gefunden wurden, keinerlei Bedeutung zu. Was rechtfertigte dieses Vorgehen?

Jellinek hielt Reaktionen, die von Placebos ausgingen, für Folgen menschlicher Schwäche oder Suggestibilität. Nach seiner Überzeugung waren Menschen, die auf Placebos ansprachen, leicht beeinflussbar und unzuverlässig. In seiner Veröffentlichung aus dem Jahr 1946 erläuterte er, dass es zwei verschiedene Typen von Menschen gebe, einen »erratischen Typus«, der »mit wechselnden Auskünften den Arzt zu beeindrucken sucht«, und einen »stabilen Typus«, dessen Empfindungen durch keine Art der »Hypochondrie« kompliziert werden. Geeignet für die Teilnahme an klinischen Studien sei nur der stabile Typus, wohingegen der erratische Typus mit seinen Symptommitteilungen die Untersuchungsergebnisse verfälsche. Mit seiner Untersuchung glaubte Jellinek nicht allein gezeigt zu haben, dass es diese beiden unterschiedlichen Typen von Menschen gab. Er hatte auch das Mittel gefunden, diese sicher zu unterscheiden: das Placebo. Auf diese Weise sollte es möglich sein, zukünftig klinische Untersuchungen durchzuführen, die frei waren von unberechenbaren und irrationalen Einflüssen.

Beecher erkannte in Jellineks Studie einen Durchbruch von großer Tragweite. In einem Artikel, der 1952 in der angesehenen Zeitschrift *Science* erschien, widmete sich Beecher der neu entdeckten »Placeboproblematik«. Darin bestätigte er Jellineks Auffassung, dass sich Menschen, die Reaktionen auf die Gabe einer Placeboarznei zeigten, nicht als Probanden für klinische Studien eigneten und deshalb aus Versuchskollektiven ausgesondert werden müssten.¹⁴ Ein Jahr später konnte Beecher über einen eigenen Versuch zur Wirksamkeit von Schmerzmitteln berichten, bei dem Placebopräparate in gleicher Weise eingesetzt worden waren wie zuvor bei Jellinek. Zwar erwiesen sich im Vergleich zu Jellinek deutlich weniger Versuchsteilnehmer als placeboempfindlich, nämlich nur 34 Prozent. Gleichwohl gelang es Beecher, bei einer getrennten Auswertung der Subgruppen der »placebo reactors« und der »non-reactors« den von Jellinek beobachteten Effekt zu reproduzieren und Wirkdifferenzen nachzuweisen, die im Ge-

13 Jellinek EM: »Clinical Tests on Comparative Effectiveness of Analgesic Drugs«, *Biometrics Bulletin* 2 (1946), S. 87-91, <https://doi.org/10.2307/3001983>.

14 Beecher HK: »Experimental pharmacology and measurement of the subjective response«, *Science* 116 (1952), S. 157-162, <https://doi.org/10.1126/science.116.3007.157>.

samt kollektiv nicht zu erkennen gewesen waren.¹⁵ Beecher war jetzt endgültig davon überzeugt, dass der eingeschlagene Weg der richtige war.

Ein weiteres Jahr später konnte Beecher über die Resultate einer neuen Studie berichten, in der es um die Ermittlung der Merkmale und Eigenschaften placeboempfindlicher Menschen ging. In einer ersten Versuchsphase wurden in einer Gruppe von Patienten, die unter postoperativen Schmerzen litten, diejenigen Personen identifiziert, die durchgehend positiv oder negativ auf Placebos reagierten. Anschließend wurden diese Personen eingehend interviewt und verschiedenen psychologischen Testverfahren unterzogen. Beecher fand heraus, dass placeboempfindliche Personen deutlich weniger über postoperative Schmerzen klagten, die Krankenhausbehandlung durchweg positiver bewerteten, sich kooperativer gegenüber dem Personal zeigten und weniger häufig nach Schmerzmitteln verlangten. Diese Menschen zeigten offen ihre Emotionen, sprachen ohne Hemmungen über ihre persönlichen Probleme und bewiesen Empathie gegenüber anderen Kranken. Andererseits aber waren sie ängstlicher, labiler, unreifer in ihren Reaktionen, abhängiger von anderen Menschen und stärker auf ihre Körperfunktionen fixiert. Zudem stellte Beecher fest, dass Menschen, die positiv auf Placebos reagierten, häufiger in die Kirche gingen als andere Menschen und über eine unterdurchschnittliche Schulbildung verfügten. Im Vergleich dazu erwiesen sich Menschen, die sich unempfindlich gegen Placebos zeigten, als kontrollierter, weniger nach außen orientiert, ruhiger und weniger ängstlich.

Besondere Bedeutung maß Beecher dem Rorschach-Test zu, einem projektiven Testverfahren, das in der Psychologie häufig eingesetzt wird. Hier waren in sechs Kategorien so deutliche Unterschiede auszumachen, dass die Kombination dieser Kategorien eine sichere Ausgrenzung von Placebopersönlichkeiten zu ermöglichen schien.¹⁶ Mit Hilfe dieser Erkenntnisse sollte es nach den Erwartungen Beechers gelingen, geeignete Personen für klinische Studien zu identifizieren, ohne dass vorherige, eingehende Untersuchungen zur Ermittlung der Empfindlichkeit gegenüber Placebos erforderlich waren. Mit diesen Ergebnissen hatte Beechers Forschungsprogramm einen vorläufigen Abschluss erreicht. Nun schien der Weg frei für eine klinische Forschung, die nicht durch Einflüsse kompromittiert wurde, die bei empfindlichen Personen zu übersteigerten oder unnormalen Reaktionen führen konnten. Beecher zeigte sich überzeugt, der klinisch-pharmakologischen Forschung ein sicheres Fundament bereitet zu haben.

Die kontrollierte und verblindete Therapiestudie

Dann aber, im Jahr 1955, folgte die Arbeit, die Beechers Ruhm als Entdecker der Placeboeffekte begründen sollte. Der Artikel erschien in der Weihnachtsausgabe des *Journal of*

15 Beecher HK, AS Keats, F Mosteller, L Lasagna: »The effectiveness of oral analgesics (morphine, codeine, acetylsalicylic acid) and the problem of placebo ›reactors‹ and ›non-reactors‹«, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 109 (1953), S. 393-400.

16 Lasagna L, F Mosteller, JM von Felsinger, HK Beecher: »A Study of the Placebo Response«, *American Journal of Medicine* 16 (1954), S. 770 – 779, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(54\)90441-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(54)90441-6).

the American Medical Association, nur vier Seiten lang, mit Beecher als alleinigem Autor. Gegenüber den vorherigen Veröffentlichungen hatten sich der Blickwinkel und die Tendenz, mit der die Problematik klinischer Experimente betrachtet wurde, sichtlich geändert. Die Möglichkeit der Aussonderung ungeeigneter Versuchspersonen durch Überprüfung ihrer Reaktionen auf Placebos wurde nur noch gestreift und in der abschließenden Diskussion überhaupt nicht mehr erwähnt. Auch die besonderen psychologischen Eigenschaften der Placebopersonlichkeit und ihre Erkennung durch projektive Testverfahren wurden nur kurz angedeutet. Stattdessen lag der Schwerpunkt ganz auf dem Placebo selbst und seinen Wirkungen. Der Artikel war offenbar mit besonderer Eile geschrieben. Hierfür sprechen nicht allein die zahlreichen Fehler und Ungenauigkeiten, die Beecher unterliefen. Beecher selbst erklärte, er habe seine Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen von 15 zufällig ausgewählten Studien abgeleitet. »Zweifelloso« aber, so Beecher, hätten viele weitere Studien in die Untersuchung eingeschlossen werden können. Es stellt sich die Frage, weshalb Beecher auf eine umfassendere und erschöpfendere Datenerhebung verzichtete. Was trieb ihn zur Eile?

Die Antwort lautet, dass Beechers Methodik der klinischen Prüfung zu dem Zeitpunkt, an dem er seine abschließenden Ergebnisse über die Eigenschaften placeboempfindlicher und placeboresistenter Personen vorstellte, bereits vom medizinischen Fortschritt überholt war. Jenseits des Atlantiks, in London, hatte sich eine Gruppe britischer Epidemiologen unter der Leitung des Statistikers Major Greenwood zusammengefunden, die einen Weg zur Messung von Therapiestärken pharmakologischer Substanzen aufzeigte, der ohne den fragwürdigen Ausschluss unzuverlässiger Versuchspersonen auskam. Major Greenwood war 1880 in London als Sohn eines Allgemeinmediziners geboren worden. Nach einem Medizinstudium trat er zunächst in die Fußstapfen seines Vaters, gab diese Tätigkeit jedoch nach kurzer Zeit auf, um sich der Statistik zuzuwenden. 1928 wurde Greenwood auf einen Lehrstuhl der London School of Hygiene and Tropical Medicine berufen, den er bis 1945 innehatte. Das große wissenschaftliche Verdienst Greenwoods bestand in der Einführung statistischer Methoden in die klinische Forschung.¹⁷ Durch die Verbindung von Medizin und Statistik zu einem neuen Fach, der Biostatistik, schuf Greenwood die Grundlagen der klinischen Forschung in der heute praktizierten Form.

Für die britischen Epidemiologen um Major Greenwood stand außer Frage, dass die Bestimmung von Arzneiwirkungen in klinischen Experimenten an Probanden zu erfolgen hatte, die eine repräsentative Stichprobe darstellten und nicht zuvor unter dem Gesichtspunkt ihrer Sensibilität ausgesucht worden waren. Bei der Planung einer klinischen Studie durfte nicht ausschlaggebend sein, an welchen Personen die erwarteten Wirkungen am ehesten in Erscheinung traten. Vielmehr galt es zu klären, welche methodischen Voraussetzungen geschaffen werden mussten, damit ein Vergleich repräsentativer Gruppen die Wirksamkeit der geprüften Arznei zu erkennen gab. Diese Fragestellung führte, neben anderen Maßnahmen, zur Etablierung einer methodischen Vorkehrung, die heute in der klinischen Forschung allgemein üblich ist und als Verblindung bezeichnet wird. Verblindung bedeutet, dass eine klinische Studie unter

17 Farewell V, T Johnson: »Major Greenwood (1880–1949): a biographical and bibliographical study«, *Statistics in Medicine* 35 (2016), S. 645–670, <https://doi.org/10.1002/sim.6772>.

Bedingungen stattfindet, die es den Probanden unmöglich macht zu erkennen, ob sie der Prüfgruppe zugehören und die untersuchte Arznei erhalten oder ob sie der Kontrollgruppe zugeteilt wurden und ohne diese Behandlung bleiben. Doppelblind ist eine Studie dann, wenn auch die behandelnden Ärzte keine Kenntnis von der Gruppenzuweisung haben.

Über die Hintergründe der Verblindung wird später noch ausführlicher zu reden sein. An dieser Stelle verdient Beachtung, dass zur Herstellung einer Verblindung in pharmakologischen Studien der Einsatz einer Schein- oder Placeboarznei erforderlich ist. In diesem Punkt gab es demnach eine Übereinstimmung zwischen dem Ansatz Jellineks und Beechers einerseits und dem Vorgehen der britischen Epidemiologen andererseits. Die Intention oder Zwecksetzung der Placebogabe war jedoch eine vollkommen andere. Während das Placebo bei Jellinek und Beecher dazu diente, ungeeignete Studienteilnehmer zu erkennen und auszusondern, hatte das Placebo bei der Methodik der Verblindung den Zweck, äußerlich gleichartige Untersuchungsbedingungen in der Prüf- und Kontrollgruppe zu schaffen. Bereits 1943, also drei Jahre vor der Veröffentlichung von Jellineks wegweisender Untersuchung zur Placeboempfindlichkeit von Versuchspersonen, waren die Resultate einer Studie erschienen, die Major Greenwood als Statistiker begleitet hatte und in der das Verfahren der doppelten Verblindung erfolgreich erprobt worden war.

Gegenstand der Studie war die Wirkung von Patulin gewesen, einem Gift von Schimmelpilzen, das zu dieser Zeit zur Behandlung von Erkältungskrankheiten eingesetzt wurde. Greenwood bildete zwei Gruppen von erkrankten Personen. Die erste Gruppe erhielt Patulin in Form einer Lösung, die in beide Nasenlöcher eingeträufelt wurde. Demgegenüber bekamen die Versuchspersonen der Kontrollgruppe eine Lösung in die Nasenlöcher geträufelt, die lediglich das Lösungsmittel, aber kein Patulin enthielt.¹⁸ Nur am Rande sei erwähnt, dass in der Publikation zur Patulin-Studie das Wort »Placebo« an keiner Stelle auftauchte. Stattdessen wurde die Scheinarznei, die keinen wirksamen Inhaltsstoff enthielt und lediglich zum Zwecke der Verblindung in der Kontrollgruppe verabreicht wurde, als »spurious treatment« bezeichnet, was sich am ehesten mit »falscher Behandlung« oder »Pseudobehandlung« übersetzen lässt. Die Patulin-Studie fand nicht die Aufmerksamkeit, die sie aufgrund ihrer innovativen Konzeption verdient hätte. Möglicherweise lag dies daran, dass sie zu einem negativen Ergebnis führte und keine Wirksamkeit des Patulins nachzuweisen vermochte. Tatsächlich aber liegt gerade darin der besondere Wert klinischer Studien, dass sie in der Lage sind, unwirksame Formen medizinischer Behandlungen sicher zu erkennen.

Zum endgültigen Durchbruch der Methodik der britischen Epidemiologen führte eine andere Studie. 1943 hatten die US-amerikanischen Mikrobiologen Selman Waksman und Albert Schatz ein Arzneimittel gegen Tuberkulose entdeckt, das den Namen

18 Greenwood M: »Patulin in the Common Cold. Collaborative Research on a Derivative of Penicillium Patulum Bainier. V. Statistical Note«, *Lancet* 1943, S. 634-35; Medical Research Council: »Clinical trial of patulin in the common cold«, *Lancet* 1944, S. 373-75, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)45330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)45330-4); Chalmers I, Clarke M: »The 1944 patulin trial: the first properly controlled multicentre trial conducted under the aegis of the British Medical Research Council«, *International Journal of Epidemiology* 32 (2004), S. 253-60, <https://doi.org/10.1093/ije/dyh162>.

Streptomycin erhielt und sich im Tierversuch als außerordentlich wirksam erwiesen hatte. Die Ergebnisse bei der klinischen Anwendung am Menschen waren jedoch uneinheitlich und widersprüchlich. Um die Frage der Wirksamkeit zu klären, beschloss das britische Medical Research Council die Durchführung einer großen klinischen Studie. Die statistische Leitung übernahm Austin Bradford Hill, ein Schüler und Mitarbeiter Greenwoods. Im Ersten Weltkrieg hatte Bradford Hill als Pilot in der Royal Air Force gedient, musste aber entlassen werden, nachdem er an einer Lungentuberkulose erkrankt war. Eine zweijährige Krankenhausbehandlung ließ seinen Wunsch, Medizin zu studieren, aussichtslos erscheinen. Stattdessen studierte er Ökonomie und schloss sich später der Arbeitsgruppe Major Greenwoods an. Mit Hilfe der von Hill geplanten Studie gelang es nicht allein, die Wirksamkeit des Streptomycins eindeutig nachzuweisen. Es fanden sich auch erste Hinweise für die Entwicklung einer Resistenz gegen das Antibiotikum unter der Behandlung. Das neue Instrument der kontrollierten Therapiestudie hatte seine überlegene Aussagekraft und Messgenauigkeit eindrucksvoll unter Beweis gestellt.¹⁹

Das machtvolle Placebo

Angesichts der dargestellten Entwicklung musste Beecher klar geworden sein, dass sein Ansatz der klinischen Prüfung keinen Bestand haben konnte. Ein Wirksamkeitsnachweis, der nur für die »starken Typen« galt und die »erratischen Typen« ausklammerte, war wertlos. Das Herzstück seiner früheren Forschungen jedoch, das die Wirkung und Eigenschaften von Placebos betraf, glaubte Beecher retten zu können. Hierfür erhoffte er sich nach wie vor Anerkennung, auch wenn der Aspekt der Selektion geeigneter Probanden für klinische Studien durch Testung der Placeboempfindlichkeit entfiel. Der Verweis auf die grundsätzliche Stärke von Placebos und ihren Einfluss auf den Ausgang pharmakologischer Studien hingegen sollte nach Beechers Überzeugung auch unter den Vorzeichen der kontrollierten und verblindeten Therapiestudie seine Gültigkeit behalten. Es sei »offensichtlich«, führte Beecher in diesem Zusammenhang aus, dass »die hohe Effektivität von Placebos« bei klinischen Untersuchungen beachtet werden müsse. Aus diesem Grund sei die sorgfältige Einhaltung aller Vorkehrungen erforderlich, darunter »der Gebrauch der Doppelblind-Technik«.

Zwar enthielt diese Begründung bei genauer Betrachtung einen logischen Fehler und vermochte daher nicht zu überzeugen. Denn die Doppelblind-Technik ist keine Vorkehrung zum Schutz vor der Effektivität von Placebos. Vielmehr verhält es sich so, dass die Gabe von Placebos die Herstellung einer Verblindung in klinischen Studien bezweckt. Aber Beecher hatte sein Thema gefunden. In einer radikalen Kehrtwendung, die seinem Sinneswandel in der Einstellung zu ethischen Problemen in der klinischen Forschung gleichkam, wandte er sich den Eigenschaften von Placebos zu. Hatte Beecher zuvor stets betont, ausschließlich an den pharmakologischen Wirkungen von Arzneimitteln interessiert zu sein, rückten nun die Wirkungen von Placebos in den Mittel-

19 »Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. A Medical Research Council Investigation«, *British Medical Journal* 1948; 2, S. 769-82, <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769>.

punkt. Unter den 15 Studien, die Beecher für seine Analyse der Wirkungen von Placebos heranzog, waren sechs Studien, die er selbst mit seinen Mitarbeitern durchgeführt hatte. Hinzu kam die alte Studie von Jellinek, so dass nur sieben Studien anderer Forschungsgruppen in die Auswertung einbezogen wurden.

Zu welchem Resultat gelangte Beecher bei der Auswertung dieser Studien? Insgesamt schlossen die berücksichtigten Studien 1.082 Teilnehmer ein. Im Durchschnitt hatte nach Beechers Berechnung ein Drittel der mit Placebo behandelten Teilnehmer Reaktionen gezeigt, was in Übereinstimmung mit seinen vorherigen Feststellungen stand. Die gemessenen Veränderungen betrafen sowohl psychische als auch körperliche Aspekte, sie traten bei leichten wie auch schweren Krankheitsbildern auf, waren bei einem weiten Spektrum von Erkrankungen von Wundschmerz über Angina pectoris, Kopfschmerzen und Schwindel bis hin zu Angst und Anspannung nachweisbar und erreichten beträchtliche Ausmaße. Damit glaubte Beecher nachgewiesen zu haben, dass Placebos weit mehr darstellten als nur ein Mittel, um Kranke zu beruhigen und eine Behandlung vorzutäuschen. Nach den Resultaten seiner Auswertungen waren Placebos wirksame Heilmittel, deren Wirkstärken nicht hinter den Wirkungen »echter« Arzneimittel zurückstanden.²⁰

Mit seinem Aufsatz über das machtvolle Placebo hatte Beecher einen Nerv getroffen. Unter den Ärzten stellte sich der Eindruck ein, man sei einem tiefen Geheimnis auf die Spur gekommen. Schon immer hatte Ärzte bei ihren therapeutischen Eingriffen das Gefühl begleitet, dass es neben den Wirksamkeiten der eingesetzten Mittel ein weiteres Moment gab, das den Kranken in seinem Befinden beeinflusste und gesunden ließ. Ein hoffnungsvolles Wort, das Auflegen der Hände auf eine schmerzhafter Stelle oder die Gabe eines beliebigen Arzneimittels genügte, um Erleichterung und Besserung zu bringen. Jede Handlung des Arztes und jedes seiner Worte besaßen die Tendenz, das Versprechen auf Heilung einzulösen – und zwar unabhängig von physikalischen Gesetzen und chemischen Reaktionen. Erlebnisse dieser Art, die jeder aufmerksame Arzt bei seiner Arbeit machen konnte, fanden durch Beechers Entdeckung eine eindrucksvolle wissenschaftliche Bestätigung. Bei Fehlen anderer, adäquater Erklärungen vermochte das Placebo die Leerstelle des Nicht-Erklärbaren zu füllen. Zwar forderte die Annahme von machtvollen Placebos das Zugeständnis, dass das gänzlich Inerte – also das Nichts – zu Heilungen fähig war. Dies war eine Behauptung, die zuvor nur in der Homöopathie Gültigkeit besessen hatte. Aber die Übereinstimmung von Beechers Entdeckung mit der praktischen ärztlichen Erfahrung besaß eine allzu große Überzeugungskraft, als dass Zweifel aufkommen konnten.

Bis heute gehört Beechers Aufsatz aus dem Jahr 1955 zu den meistzitierten medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten. Mit der Bekanntheit von Beechers Entdeckung stieg die Bereitschaft, bestimmte Phänomene in der medizinischen Praxis als Ausdruck von Placeboeffekten anzusehen. Plötzlich wurden überall Placebowirkungen erkannt. Elaine und Arthur K. Shapiro, die als Psychiater in New York arbeiteten, fassten diese Sichtweise in einem 1997 erschienen Buch zusammen, das nicht zufällig den gleichen Titel trug wie Beechers 40 Jahre zuvor gedruckter Aufsatz: *The Powerful Placebo*. In ihrem

20 Beecher HK: »The powerful placebo«, Journal of the American Medical Association 159 (1955), S. 1602-1606, <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006>.

Buch schickten die Shapiros den Leser auf eine Zeitreise, die vom Altertum über die mittelalterliche Medizin bis zur Alternativmedizin unserer Zeit reichte. Alle Arzneimittel, Kuren und Therapieverfahren, die aus wissenschaftlicher Sicht fragwürdig erschienen, erhielten umstandslos das Etikett des Placebos und wurden in die Geschichte der Placebomedizin eingereiht. Die »Geschichte medizinischer Therapie«, lautete die zentrale These von Elaine und Arthur K. Shapiro, ist »im Wesentlichen eine Geschichte des Placeboeffekts«²¹.

Mit der Zeit sickerte das Wort Placebo aus der Medizin in den allgemeinen Sprachgebrauch ein. Heute weiß jeder Mensch um die Existenz von Placebos. Maßnahmen des Arztes, denen keine »wirkliche Wirkung« zugetraut wird, werden schnell als Placebos zurückgewiesen. Aber auch außerhalb des medizinischen Raums ist der Begriff des Placebos üblich geworden. Politiker werfen sich gegenseitig gern vor, mit Scheinaktivitäten oder Placebomaßnahmen den Wähler hinters Licht zu führen. Bernd Weiß, ehemaliger Staatssekretär im Bayerischen Innenministerium, hat ein ganzes Buch über *Placebo-Politik* geschrieben, in dem es darum geht, dass Politiker alles Mögliche tun, nur nicht das Nötige.²² Zahllos sind die Beiträge in Zeitschriften, Büchern und sonstigen Medien, in denen von Placebo-Gesetzen, Placebo-Reformen oder gleich einer ganzen Placebo-Gesellschaft²³ die Rede ist. Eine britische Alternative-Rock-Band mit dem Namen Placebo hat weltweit über 12 Millionen Alben verkauft. All dies zeigt, dass 60 Jahre nach Beechers Entdeckung das machtvolle Placebo zum Allgemeingut geworden ist und eine weithin akzeptierte Tatsache darstellt.

Zweifel am Placeboeffekt

Wie gesagt, bezog Beechers Entdeckung eine unmittelbare Plausibilität aus den tagtäglichen Erfahrungen, die Ärzte über Generationen hinweg in der klinischen Praxis gesammelt hatten. Aber zwischen der Gabe eines Placebos in der klinischen Praxis und dem Einsatz einer Scheinarznei in experimentellen Studien besteht eine grundlegende Differenz. Bei der klinischen Placebogabe liegt die Absicht des Arztes in der Täuschung des Kranken, um die Illusion einer wirksamen Therapie zu erzeugen. Demgegenüber geht es bei der experimentellen Verwendung darum, den Probanden im Unklaren über die Art der Behandlung zu lassen, um gleiche experimentelle Bedingungen herzustellen. Dieser Unterschied ist nicht trivial. Im ersten Fall werden durch die Täuschung starke Hoffnungen auf eine Besserung erzeugt, während der Placeboeinsatz in der klinischen Studie hauptsächlich für Unsicherheit sorgt, weil die Studienteilnehmer nicht erkennen können, zu welcher Gruppe sie gehören.

Um dem Unterschied zwischen klinischer und experimenteller Placebobehandlung Rechnung zu tragen, hatte der britische Pharmakologe John Gaddum vorgeschlagen,

21 Shapiro AK, E Shapiro: *The Powerful Placebo. From Ancient Priest to Modern Physician*. Baltimore, London 1997, hier: S. 2, (Übersetzung durch den Autor).

22 Weiß B: *Placebo-Politik: Warum Politiker alles tun, nur nicht das Nötige*. München 2015.

23 Behrendt M: *Der Systemfehler Mensch: Die Placebo Gesellschaft als erfolgreiche Spezies*. München 2014.

im Kontext einer Therapiestudie nicht von einem Placebo, sondern von einem »Dummy« zu sprechen.²⁴ Major Greenwood verwendete – wie bereits erwähnt – den Begriff »spurious treatment« bzw. Pseudobehandlung. In anderen Publikationen ist von »sham treatment« oder Scheinbehandlung die Rede.²⁵ Beecher lehnte solche Vorschläge ab und erklärte kategorisch: »One term seems to fill the bill.« Sofern es Unterschiede gäbe, würden sich diese im täglichen Sprachgebrauch verlieren. Was steckte hinter dieser Entscheidung Beechers? Wir können hier nur Vermutungen anstellen. Möglicherweise ließ sich Beecher von dem Wunsch leiten, die machtvolle Wirkung bereits durch den verwendeten Begriff zu unterstreichen. Pseudotherapie und Dummy klangen allzu sehr nach Attrappe oder leerer Hülle, weshalb sich aus diesem Sprachgebrauch die Annahme von Heilwirkungen kaum ableiten ließ. Anders war dies bei Placebo, einem Namen mit langer Tradition, in dem die Vorstellungen von Besserungen und Heilungen mit-schwangen und erkennbar wurden.

Mit dieser Entscheidung hatte Beecher den Keim für Missverständnisse und Fehldeutungen gelegt, die bis heute die Diskussionen über Placeboeffekte begleiten. Es bedarf keiner ausgiebigen Untersuchung, um zu erkennen, dass es sich bei dem Begriff des machtvollen Placebos um ein Oxymoron handelt, das einen unauflösbaren Selbstwiderspruch enthält. Denn er zwingt uns zu glauben, dass eine Arzneimittelzubereitung, die per definitionem aus wirkungslosen Inhaltsstoffen besteht, gleichwohl bei Verabreichung starke Wirkungen entfaltet. Es wurde versucht, diesen Widerspruch aufzulösen oder zu entschärfen, indem die Wirkungen des Placebos als »unspezifisch« bezeichnet und von den »spezifischen« Wirkungen normaler Arzneimittel abgegrenzt wurden. Damit aber verschiebt sich lediglich die Problematik, weil nun eine Definition der Unterscheidung von unspezifischer und spezifischer Wirksamkeit gefordert ist, die sich auch bei gründlichem Nachdenken nicht erbringen lässt. Entweder ein Arzneimittel zeigt bestimmte Effekte und erweist sich in dieser Hinsicht als wirksam oder aber es bleibt unwirksam. Der dänische Epidemiologe und Medizinforscher Peter Gøtzsche hat diesen Aspekt von Beechers Placebokonzept 1994 in der Zeitschrift *The Lancet* ausführlich erörtert und ist dabei zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die gängigen Vorstellungen zu Placebos und Placeboeffekten jede Logik vermissen lassen.²⁶

Was aber ist mit den Ergebnissen, zu denen Beecher bei seiner Auswertung gelangt war? Anfang der 90er Jahre plante eine junge Ärztin, Gunver Sophia Kienle, die zuvor an den Universitäten Witten-Herdecke und Göttingen Medizin studiert hatte, die Anfertigung einer Promotionsarbeit über den zeitlichen Verlauf von Placebowirkungen. Als Grundlage ihrer Untersuchung wählte sie das »klassische Referenzwerk der Placeboforschung«: Beechers *Powerful Placebo*. In den Analysen der von Beecher verwendeten Studien hoffte sie die Daten zu finden, die sie für ihre Arbeit brauchte. Bei erster Durchsicht stellte sich jedoch der Eindruck ein, dass Beechers Analysen nicht allein zur Untersuchung der gewählten Fragestellung unbrauchbar waren. Sie schienen

24 Gaddum JH: »Walter Ernest Dixon Memorial Lecture: Clinical Pharmacology«, *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 47 (1957), S. 195-204, <https://doi.org/10.1177/003591575404700313>.

25 Benedetti F: *Placebo Effects*. 2. Aufl., Oxford 2014, hier: S. 7.

26 Gøtzsche P: »Is there logic in the placebo?«, *The Lancet* 344 (1994), S. 925-926, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92273-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92273-X).

nicht einmal den Rückschluss auf die grundsätzliche Existenz von Placeboeffekten zu begründen. Um diesem Verdacht nachzugehen, ließ Kienle ihre ursprüngliche Fragestellung fallen und begann mit einer detaillierten Neuauswertung aller Studien, deren Resultate in Beechers Auswertung eingeflossen waren.

Bei dieser Überprüfung fiel zunächst eine ganze Reihe einfacher handwerklicher Fehler wie Zitier- oder Rechenfehler auf, die den Eindruck einer eiligen und hastigen Arbeitsweise bestätigten. Eine wirkliche Überraschung bot hingegen ein anderer Befund: Beechers Ansatz wies einen schweren systematischen Fehler auf, weshalb seine Feststellungen und Schlussfolgerungen insgesamt als ungültig oder unzulässig zu werten waren. Beechers Fehler gründete in der Tatsache, dass er alle Veränderungen des Krankheitszustandes, die in placebobehandelten Gruppen feststellbar waren, umstandslos als Folgen von Placeboeffekten deutete. Tatsächlich aber gibt es für solche Verläufe eine Vielzahl von Erklärungen, weshalb der Rückschluss auf die Existenz von Placeboeffekten nicht zwingend ist. Zu nennen sind Symptomveränderungen durch eigene Regulationsleistungen des Organismus, spontane Fluktuationen in der Symptomstärke oder auch nicht registrierte Begleitbehandlungen und sonstige unerkannte Einflüsse. Die Feststellung, dass sich in Placebogruppen Besserungen und Heilungen einstellen, ist weder ungewöhnlich noch überraschend und lässt sich problemlos erklären, ohne dass es der Annahme von Placeboeffekten bedarf.²⁷

So wenig die Reaktionen eines Kranken unter ärztlicher Therapie immer als Folgen dieser Therapie zustande kommen, so wenig sind die Reaktionen eines Kranken unter Placebogabe immer das Resultat von Placeboeffekten. Wäre es anders, bedürfte es keiner kontrollierten klinischen Studie. Denn dann ließen sich die Wirksamkeiten therapeutischer Maßnahmen wie auch die Stärken von Placeboeffekten unmittelbar an den Reaktionen des Kranken ablesen. Um Placeboeffekte mit den Mitteln einer kontrollierten Therapiestudie messen zu können, hätte Beecher einen Vergleich zwischen einer placebobehandelten Prüfgruppe und einer unbehandelten Kontrollgruppe durchführen müssen. Solche Studien stoßen jedoch auf eine große Zahl methodischer Probleme und lassen sich daher kaum realisieren.²⁸ Lediglich in zwei der 15 Studien, die Beecher ausgewertet hatte, gab es eine unbehandelte Kontrollgruppe. In diesen Studien waren keine Differenzen zwischen den placebobehandelten Gruppen und den unbehandelten Kontrollgruppen nachweisbar – ein Umstand, den Beecher nicht einmal erwähnte und dem er offenbar keine Bedeutung beimaß.

Die dänischen Forscher Peter C. Gøtzsche und Asbjørn Hróbjartsson haben im Jahr 2001 alle aussagekräftigen Studien ausgewertet, die neben einer Placebogruppe eine unbehandelte Kontrollgruppe einschlossen. Insgesamt konnten Peter C. Gøtzsche und Asbjørn Hróbjartsson 114 verwertbare Studien identifizieren mit einer Teilnehmerzahl

-
- 27 Kienle GS: Der sogenannte Placeboeffekt. Illusion, Fakten, Realität. Stuttgart 1995; Kienle GS, H Kiene: »The placebo effect: a scientific critique«, *Complementary Therapies in Medicine* 6 (1998), S. 14-24, [https://doi.org/10.1016/S0965-2299\(98\)80052-6](https://doi.org/10.1016/S0965-2299(98)80052-6); Kienle GS, H Kiene: »The powerful placebo effect: fact or fiction?«, *Journal of Clinical Epidemiology* 50 (1997), S. 1311-1318, [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00203-5).
- 28 Hróbjartsson A: »What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects?«, *Journal of Clinical Epidemiology* 55 (2002), S. 430-435, [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00496-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00496-6).

von 4.730 Personen. Die Auswertung ergab, dass generell keine bedeutsame Differenz zwischen Patienten, die eine Placebobehandlung erhielten, und solchen, die unbehandelt blieben, feststellbar war. Lediglich bei Schmerzen und bestimmten subjektiven Symptomwahrnehmungen zeigte sich unter Placebo ein tendenziell günstigerer Verlauf. Die Autoren folgerten, dass es wenig Belege für starke, klinisch bedeutsame Placeboeffekte gibt.²⁹ Zu gleichem Ergebnis gelangten die Autoren wenige Jahre später bei einer ergänzenden Analyse unter Einschluss weiterer 42 kontrollierter Studien.³⁰ Als Reaktion auf die Untersuchungen von Peter Gøtzsche und Asbjørn Hróbjartsson titelte das Deutsche Ärzteblatt: *Ein Mythos wird entzaubert*. Die Quelle des Glaubens, führte das Ärzteblatt aus, sei »ein 1955 erschienener Artikel eines US-Arztes, der schlicht schätzte, dass 35 Prozent der Patienten auf Placebos reagieren«. Obwohl diese Angabe von vornherein fragwürdig gewesen sei, hätten Mediziner fast fünf Jahrzehnte lang diese Zahl in einer Art »stillen Post« voneinander abgeschrieben, ohne die Angaben in Zweifel zu ziehen.³¹

Nehmen wir alle Faktoren zusammen, stellen wir fest, dass von dem klassischen Placebokonzept, das auf Henry Knowles Beecher zurückgeht, bei näherer Betrachtung nicht viel übrig bleibt. Die schonungslose Analyse macht klar, dass es kein machtvolles Placebo in der Art gibt, wie es Beecher entdeckt zu haben glaubte. So wenig Kolumbus jemals die Strände Indiens betreten hat, so wenig hat Beecher zu irgendeinem Zeitpunkt die Wirkungen machtvoller Placebos beobachtet oder nachgewiesen. Aufgrund des fehlerhaften Ansatzes seiner Untersuchung war Beecher von vornherein nicht in der Lage, Placebowirkungen in den analysierten Studien festzustellen. Er konnte gar nicht sehen, was er zu sehen meinte. Dies ist ein erstaunlicher Befund, wenn die außerordentliche Wirkung der Mitteilung über das machtvolle Placebo aus dem Jahr 1955 berücksichtigt wird. In der gesamten neueren Geschichte der Medizin gibt es keinen vergleichbaren Fall einer Fehlbeobachtung oder Nicht-Entdeckung, die ähnlich starke Folgewirkungen nach sich zog. Selbst heute, wo die Fakten auf dem Tisch liegen und die Fehlerhaftigkeit von Beechers Analyse offenkundig ist, hält die große Mehrzahl der Ärzte an Beechers Placebokonzept fest. Das machtvolle Placebo weigert sich zu sterben. Woran mag dies liegen?

-
- 29 Hróbjartsson A, P Gøtzsche: »Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment«, *New England Journal of Medicine* 344 (2001), S. 1594-1602, <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442106>.
- 30 Hróbjartsson A, P Gøtzsche: »Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment«, *Journal of Internal Medicine* 256 (2004), S. 91-100, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x>; Hróbjartsson A, P Gøtzsche: »Placebo interventions for all clinical conditions«, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (1): CD003974.
- 31 Koch K: »Ein Mythos wird entzaubert«, *Deutsches Ärzteblatt* 98 (2001), A2156-2157.