

Placebo – die Macht der Illusion

Wolf Langewitz
Universitätsspital Basel
Schweiz

Ein Zitat des angehenden Kochlehrlings Matthias K.

- Auf meine Frage: „Was hast du denn jetzt gelernt in der Schnupperlehre im Les Trois Rois“, antwortet er:
- „Weisch, das isch gar net so schwär: muesch immer dra dängge: Farb‘, Farb‘ un nonnemol Farb!“

Oder auch: Wir essen nicht, was wir essen, sondern wir essen, was wir glauben, dass wir essen

Klassische Definition

- Placebo: eine *inerte* Substanz oder Intervention
- ABER: Wenn Placebo-Effekte auf eine *inerte* Substanz gemessen werden, ergibt sich eine paradoxe Situation: wie soll etwas, das per definitionem ‚nichts enthält‘, eine Wirkung entfalten? Wenn eine solche Wirkung eintritt, war diese Substanz oder Intervention ja nicht *inert*, und damit kann man eine eigentliche Placebo-Wirkung nicht konstatieren.

Neuere Definition

- Alles, was nicht Verum ist und dennoch einen positiven Effekt hat, muss Placebo sein; alles, was nicht Verum ist und einen negativen Effekt hat, sollte Nocebo sein
- Placebo wird über die Kombination von Effekten und Substanz definiert.
- Damit ist der Begriff der *inerten* Substanz umschifft, aber an seine Stelle tritt die Definition von Non-Verum und wir nehmen an, dass wir wissen, was das Wahre am Verum ist.

Präzisierung des Effekt-Kriteriums

- Alle Non-Verum-Interventionen sind dann Placebo-Interventionen, wenn sie zu einer Verbesserung führen, *die sich vom natürlichen Verlauf unterscheiden lässt*
- Noch behaftet mit der Annahme, wir wüssten, was das Wahre am Verum ist, weil Non-Verum Teil der Definition ist

Eine Übersicht über das Feld

- Es gibt zwei grosse Forschungslinien
 - Klinische empirische Forschung, die die Effekte von Interventionen, deren Wirkmechanismen als bekannt vorausgesetzt werden, mit Placebo vergleicht
 - Grundlagenforschung, die die Mechanismen untersucht, die sich hinter Placebo- und Nocebo-Effekten verbergen
 - Funktionelle Bildgebung, Transmitter-Studien

Eine summarische Zusammenfassung der Ergebnisse

- Placebo-Wirkungen sind ubiquitär
- Jede Verum-Intervention hat Placebo-Anteile
- Placebo-Wirkungen haben biologische Korrelate, die sich von pharmakologischen Interventionen nicht unterscheiden lassen
- Wie bei allem, was im menschlichen Erleben Spuren hinterlässt, *blitzt* es auch in der Placebo-Forschung

Gliederung

- **Wie mächtig ist Placebo?**
- Wie funktioniert die Placebo-Wirkung?
 - Psychologische Wirkmechanismen
 - Biologische Wirkmechanismen
- Wie kann man Placebo nutzen?
- Wie kann man Placebo schwächen oder zerstören?
 - Die Arzt-Perspektive
 - Die Patienten-Perspektive

Ausmass der Placebo-Wirkung

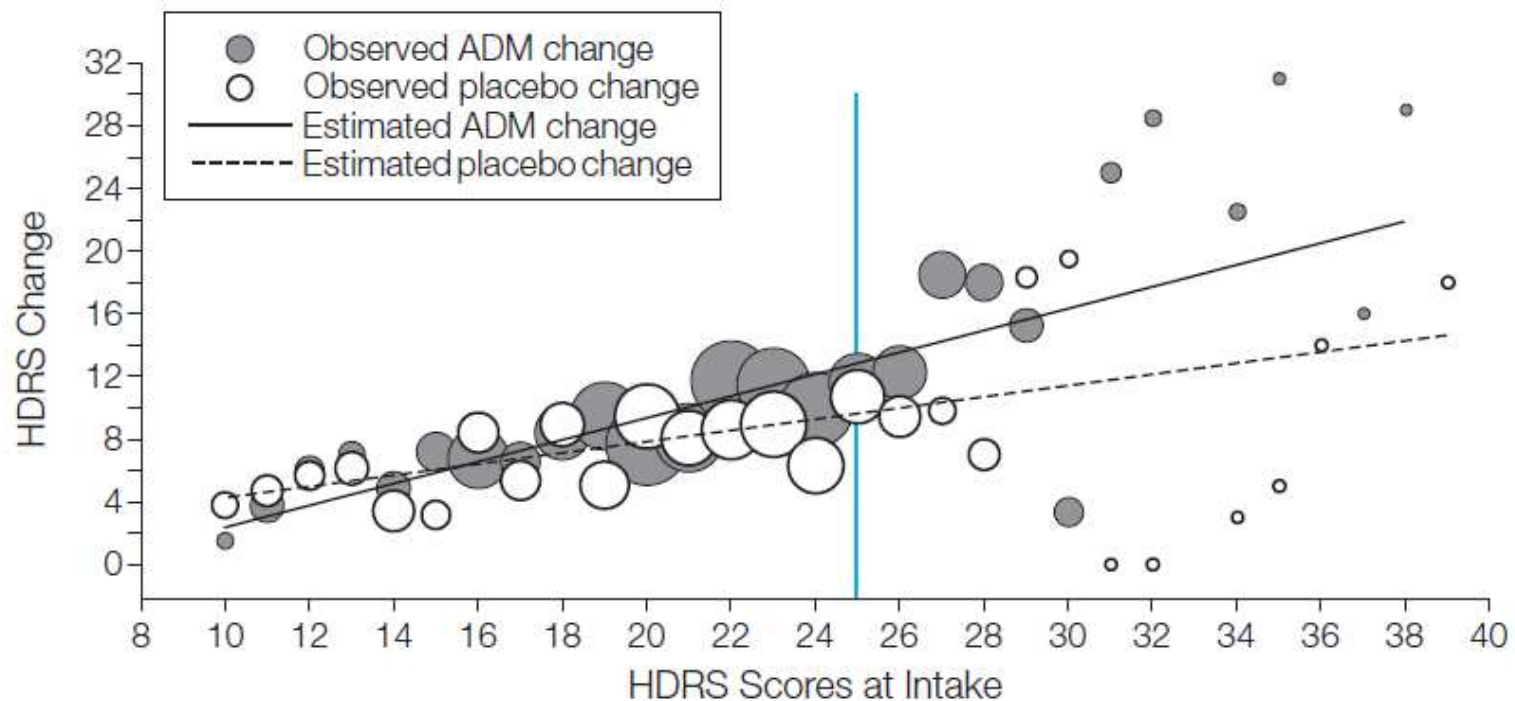
- Hängt ab vom Krankheitsbild
 - ~40 % Ansprechrate bei funktionellen Störungen
 - ~20 % Ansprechrate bei Migräne, etc.
- Spannender ist der Vergleich mit Verum: wie viel Prozent der Verum-Wirkung lässt sich auch durch Placebo erzielen? (Bsp. KHK und Mortalität)
- Oft schwierig, nur Mittelwerte anzugeben, da innerhalb von Krankheitsbildern die Wirksamkeit schwanken kann (Bsp. Depression)

100 % der Verum-Wirkung durch Placebo

- 5- Jahres Mortalität bei 1103 Männern mit Clofibrat war 20.0 Prozent, im Vergleich zu 20.9 Prozent bei 2789 Männern mit Placebo ($P = 0.55$).
- Alle profitieren von guter Compliance (> 80 Prozent der Medikamente genommen wie im Protokoll):
 - 15.0 Sterblichkeit vs. 24.6 Prozent ($p = 0.0001$) bei Clofibrate und
 - 15.1 Sterblichkeit vs. 28.3 Prozent bei Placebo ($p < 0.0001$)

Bsp.: Überlegenheit von Verum erst bei schwerer Depression ersichtlich

Figure 2. Observed and Estimated Change in HDRS Scores Following Treatment With ADM and Placebo



Durchmesser= Anzahl Einzeldaten

Ein beliebtes Tätigkeitsfeld der Placebo-Forschung: M. Parkinson

- Placebo-kontrollierte Studien zur Implantation fetaler Zellen aus der Substantia nigra in das Putamen von Patienten
- „Bei den Empfängern wurden kultivierte Zellen aus dem Mesencephalon von je 4 Embryos in beide Putamina implantiert. Bei Scheinoperierten wurden Löcher in den Schädel gebohrt, aber die Dura nicht penetriert
- Kein Patient erhielt Immuno-suppressive Medikamente
- Ergebnis: Transplantation kann nicht empfohlen werden

Überhaupt die Chirurgie

- Als Non-Chirurg darf man sich dem Eindruck hingeben, dass ein erheblicher Teil des Einkommens operierender KollegInnen aus Interventionen resultiert, die vor allem Placebo-Wirkungen haben
 - Die laparoskopische Lösung von Verwachsungen
 - Die Kniegelenksarthroskopie mit Gelenklavage

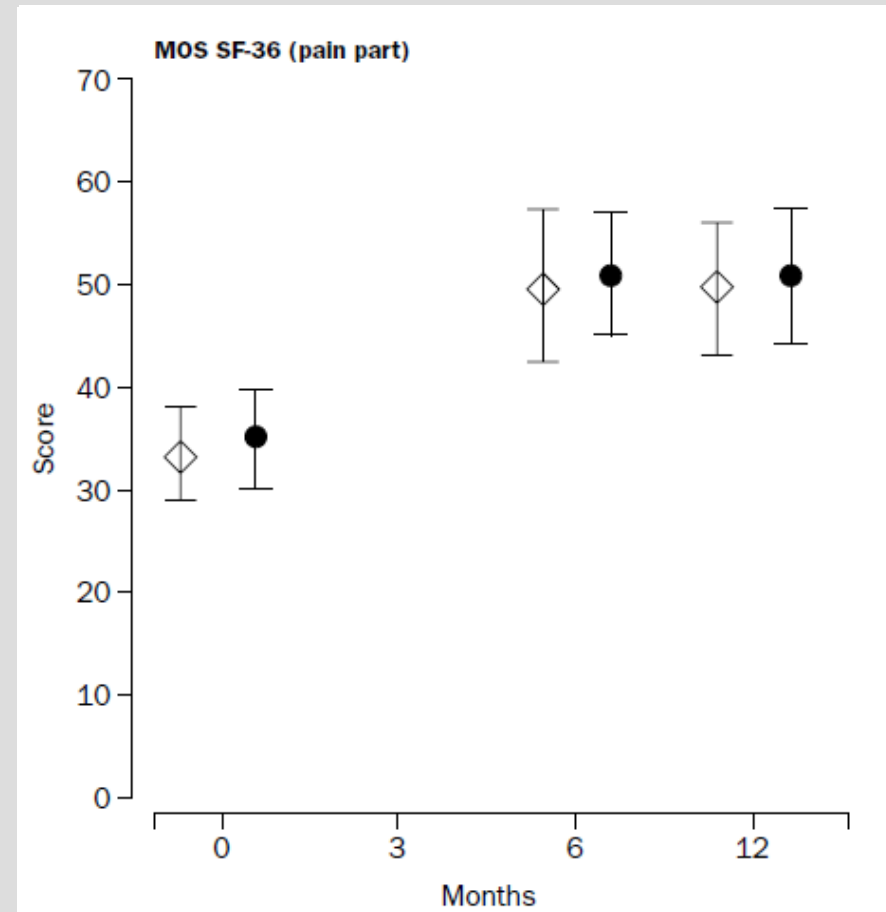
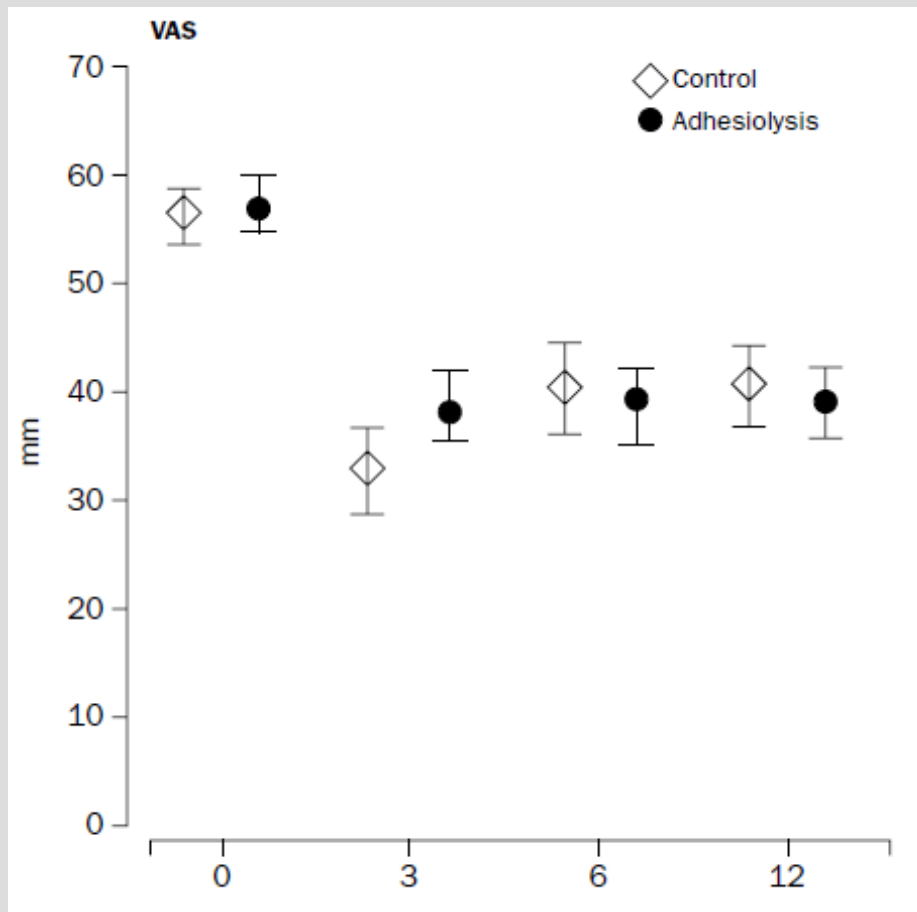
Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial

D J Swank, S C G Swank-Bordewijk, W C J Hop, W F M van Erp, I M C Janssen, H J Bonjer, J Jeekel

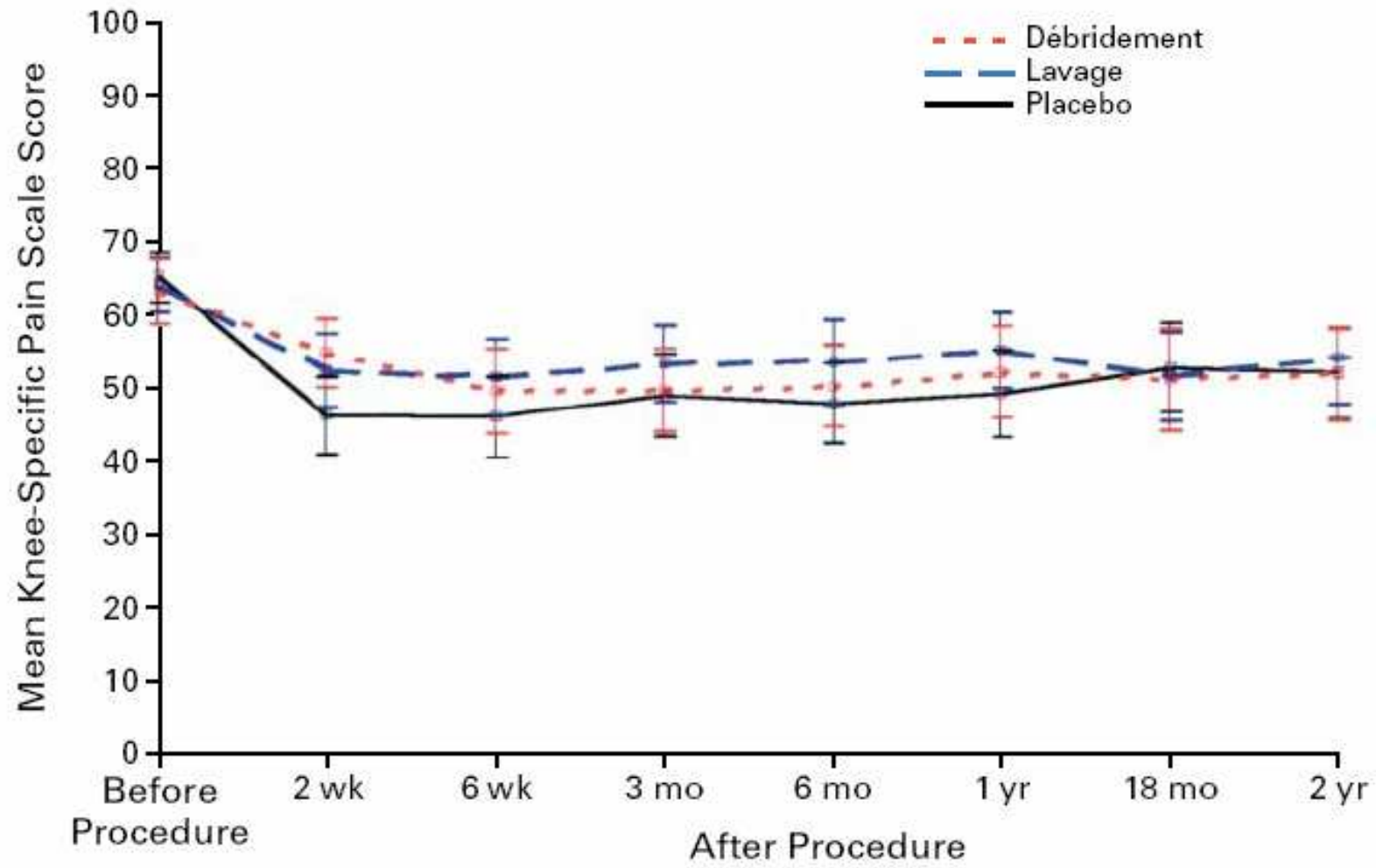
Lancet 2003; **361**: 1247–51

Placebo: Laparaskopie, in der die Verwachsungen gezählt, aber nicht durchtrennt werden

Verum: Identifikation plus Durchtrennen der Briden



A CONTROLLED TRIAL OF ARTHROSCOPIC SURGERY FOR OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE



Gliederung

- Wie mächtig ist Placebo?
- **Wie funktioniert die Placebo-Wirkung?**
 - **Psychologische Wirkmechanismen**
 - **Biologische Wirkmechanismen**
- Wie kann man Placebo nutzen?
- Wie kann man Placebo schwächen oder zerstören?
 - Die Arzt-Perspektive
 - Die Patienten-Perspektive

Wirkmechanismen von Placebo?

- Biologisch: indem es in bestimmten Arealen die Hirnaktivität verändert
 - Bildgebung und Transmitter-Studien
- Psychologisch:
 - indem Betroffene positive Erfahrungen abrufen, die früher auf eine Intervention klassisch konditioniert wurden („Die blaue Pille hat immer geholfen.“)
 - Indem Betroffene auch ohne vorgängiges Konditionieren positive Erwartungen entwickeln
 - Aber sind vielleicht die Erwartungen auch bereits konditioniert?
Z. B. über positive Beziehungserwartungen („Die Ärztin wird mir schon helfen...“)

Biologische oder psychologische Wirkmechanismen (oder Beides)?

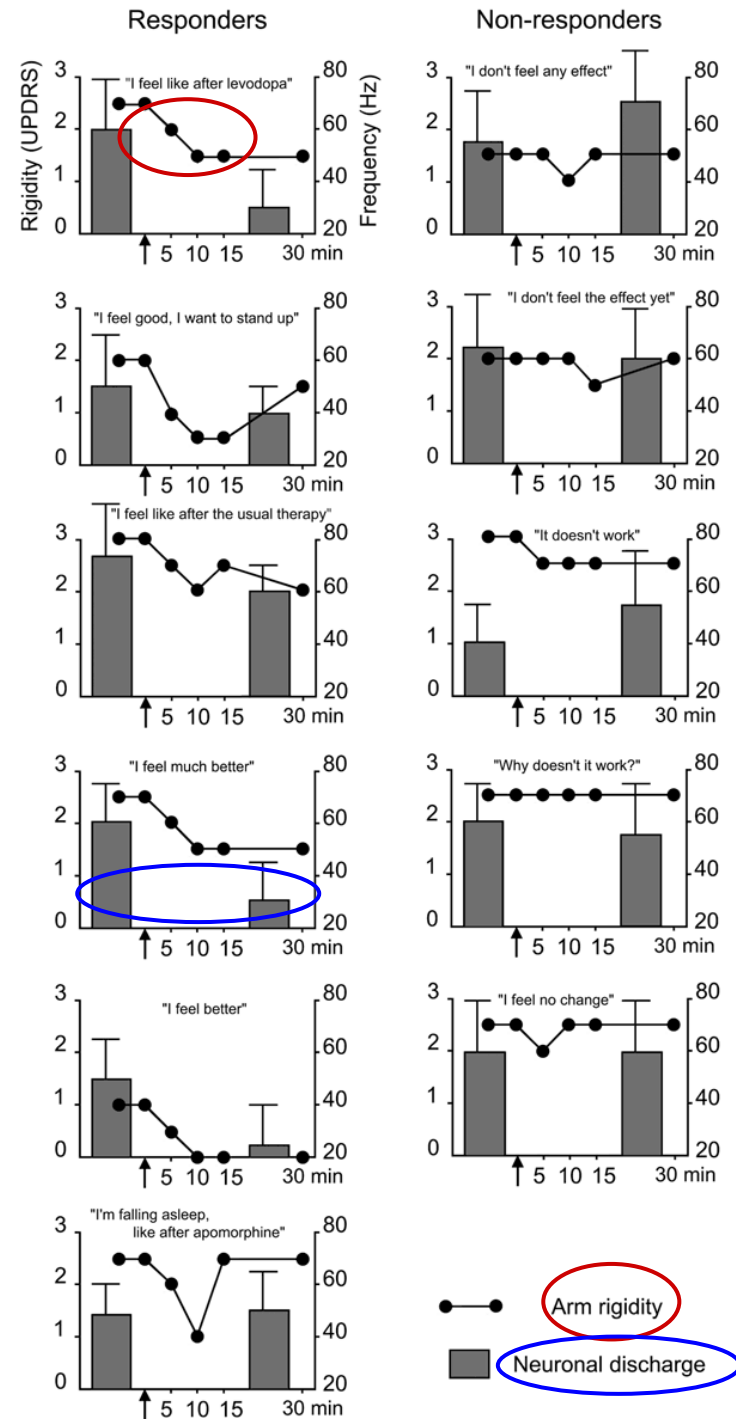
Eine Möglichkeit eine Antwort zu finden: korreliert die subjektive Überzeugung, dass das Placebo-Medikament wirkt, mit den messbaren Veränderungen?

- Verglichen werden bei Parkinson-Patienten:
 - Beschreibung des subjektiven Zustands
 - Bestimmen eines klinischen Erfolgsparameters (Arm-Rigidität)
 - Messen der neuronalen Aktivität mit single-needle Ableitung
- Bei Patienten, denen es besser geht (Responder) und solchen, die auf Placebo keine Wirkung (Non-responder) verspüren

Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus

Elektrische Aktivität im
subthalamischen Kern
(NST) gemessen an
wachen Patienten nach
Placebo-Injektion

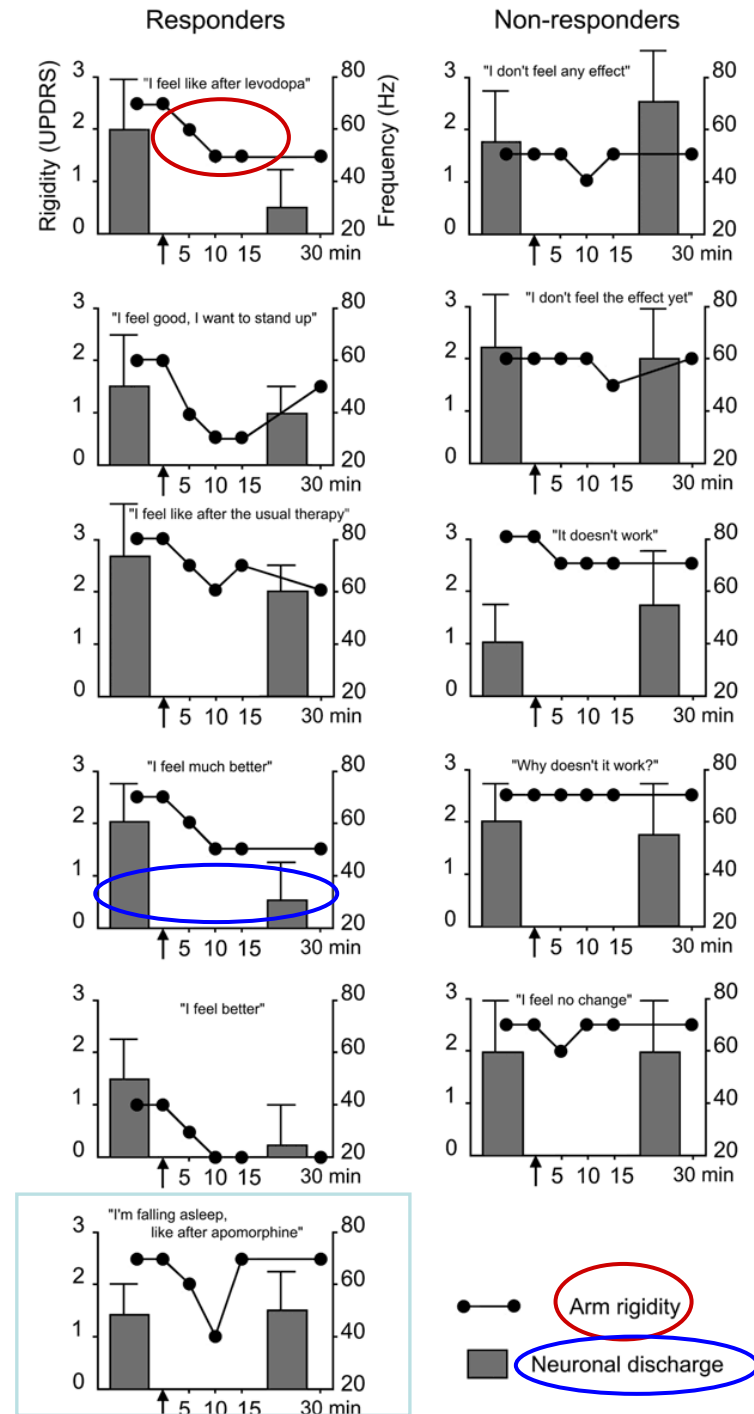
Fabrizio Benedetti et al.;
Neuroscience 2004



Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus

Elektrische Aktivität im
subthalamischen Kern
(NST) gemessen an
wachen Patienten nach
Placebo-Injektion

Fabrizio Benedetti et al.;
Neuroscience 2004

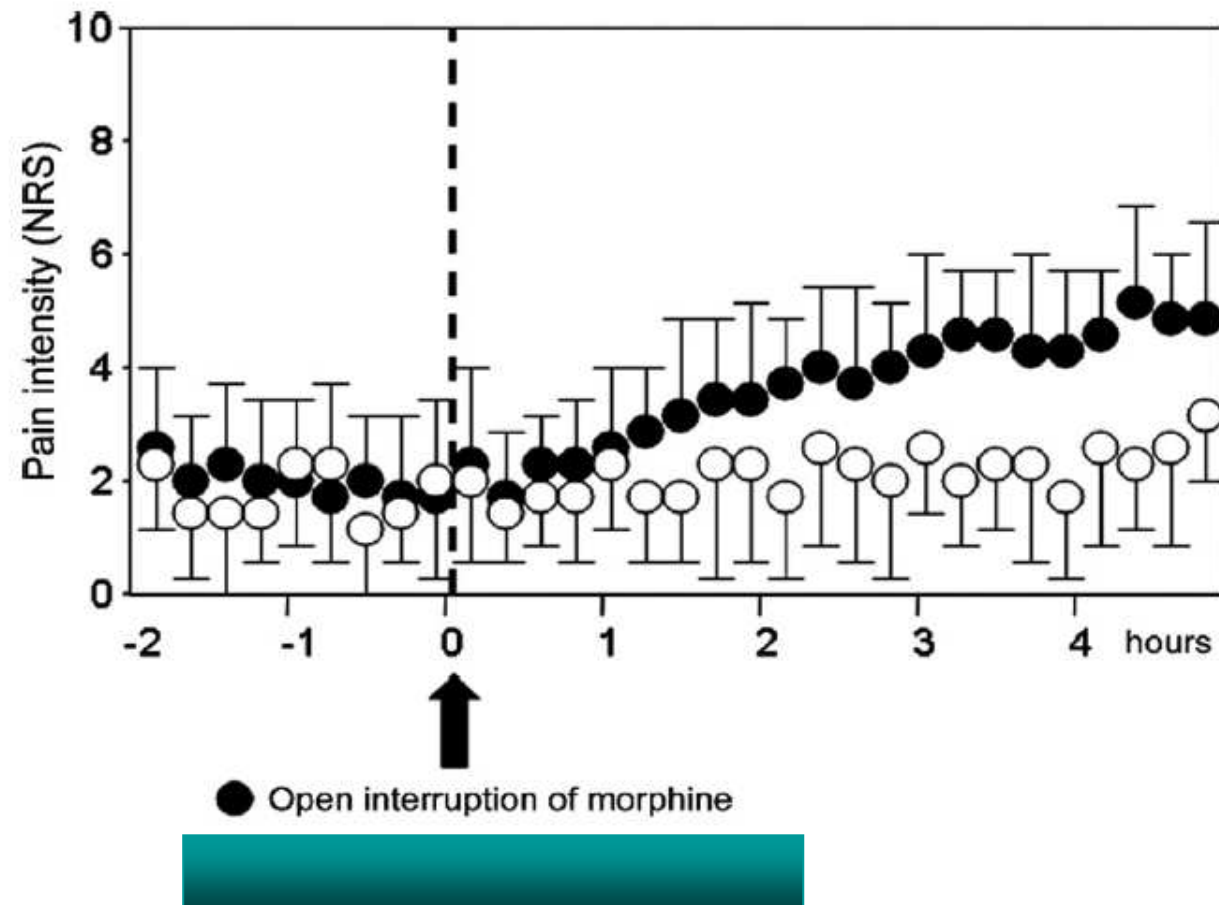


Ein Beispiel für die Auswirkungen von Manipulationen der **Erwartungen** an eine Behandlung – positive Effekte halten an, obwohl die Intervention schon beendet ist. Hinter dem Rücken des Patienten den Stecker ziehen versus ihn darauf aufmerksam machen.

Open: „Sie bekommen ab jetzt kein Morphium mehr!“ Hidden: Abstellen und nichts sagen.

F. Benedetti et al. / Neuroscience 147 (2007) 260–271

Verlauf post-operativer Schmerzen



Gliederung

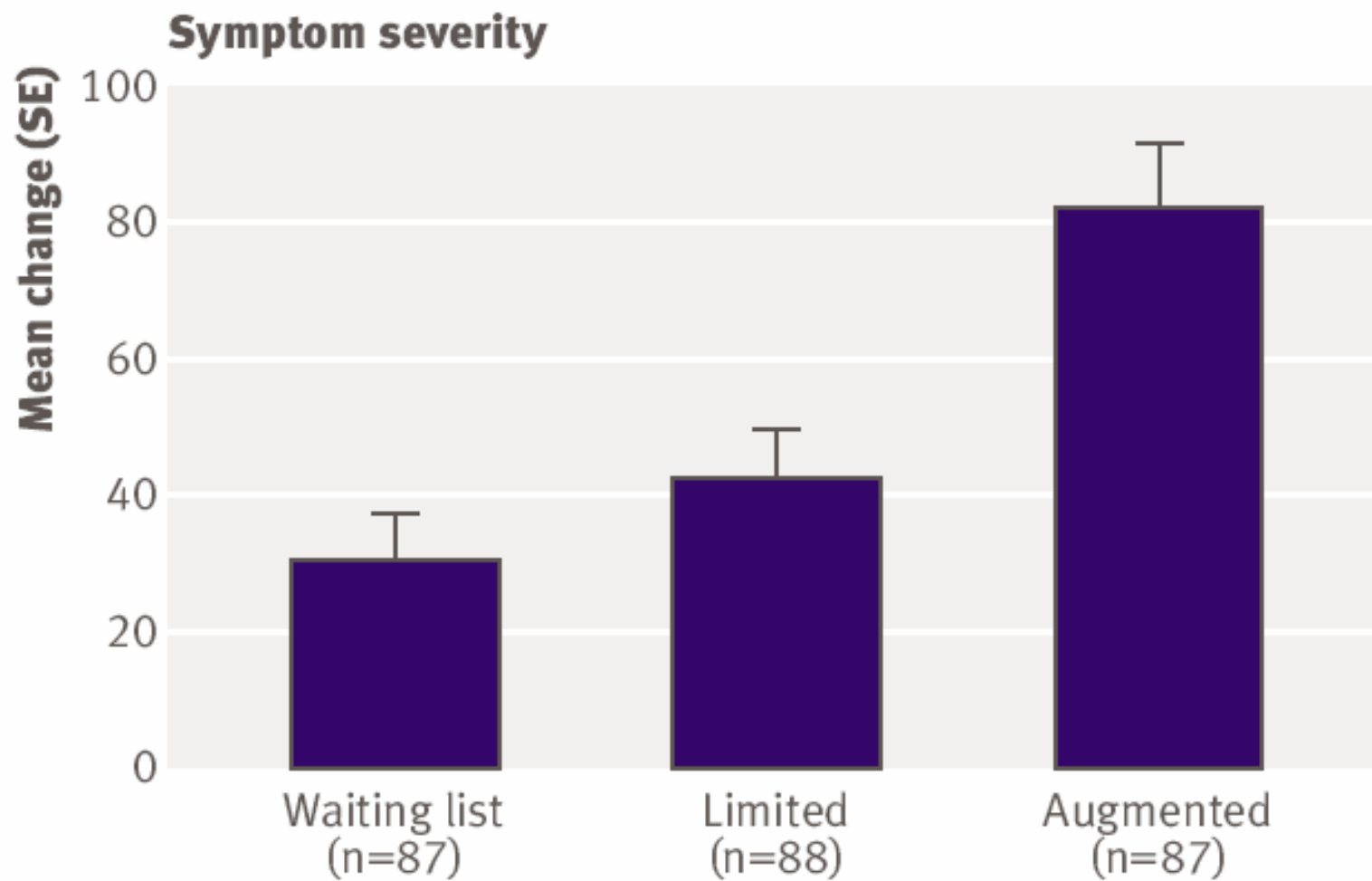
- Wie mächtig ist Placebo?
- Wie funktioniert die Placebo-Wirkung?
 - Psychologische Wirkmechanismen
 - Biologische Wirkmechanismen
- **Wie kann man Placebo nutzen?**
- Wie kann man Placebo schwächen oder zerstören?
 - Die Arzt-Perspektive
 - Die Patienten-Perspektive

Components of placebo effect: randomised controlled trial
in patients with irritable bowel syndrome

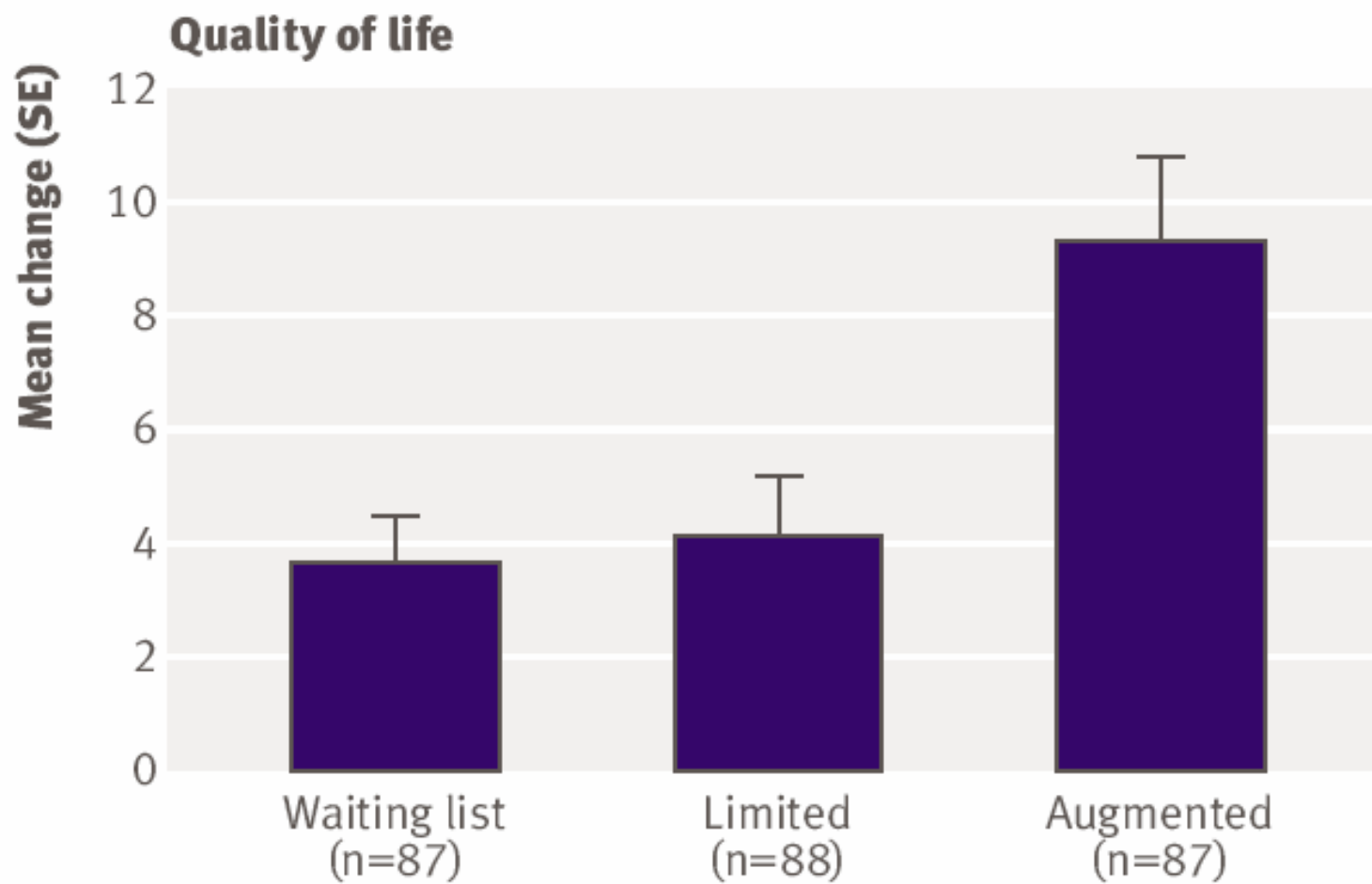
Ted Kaptchuk et al. BMJ 2008

Methodik

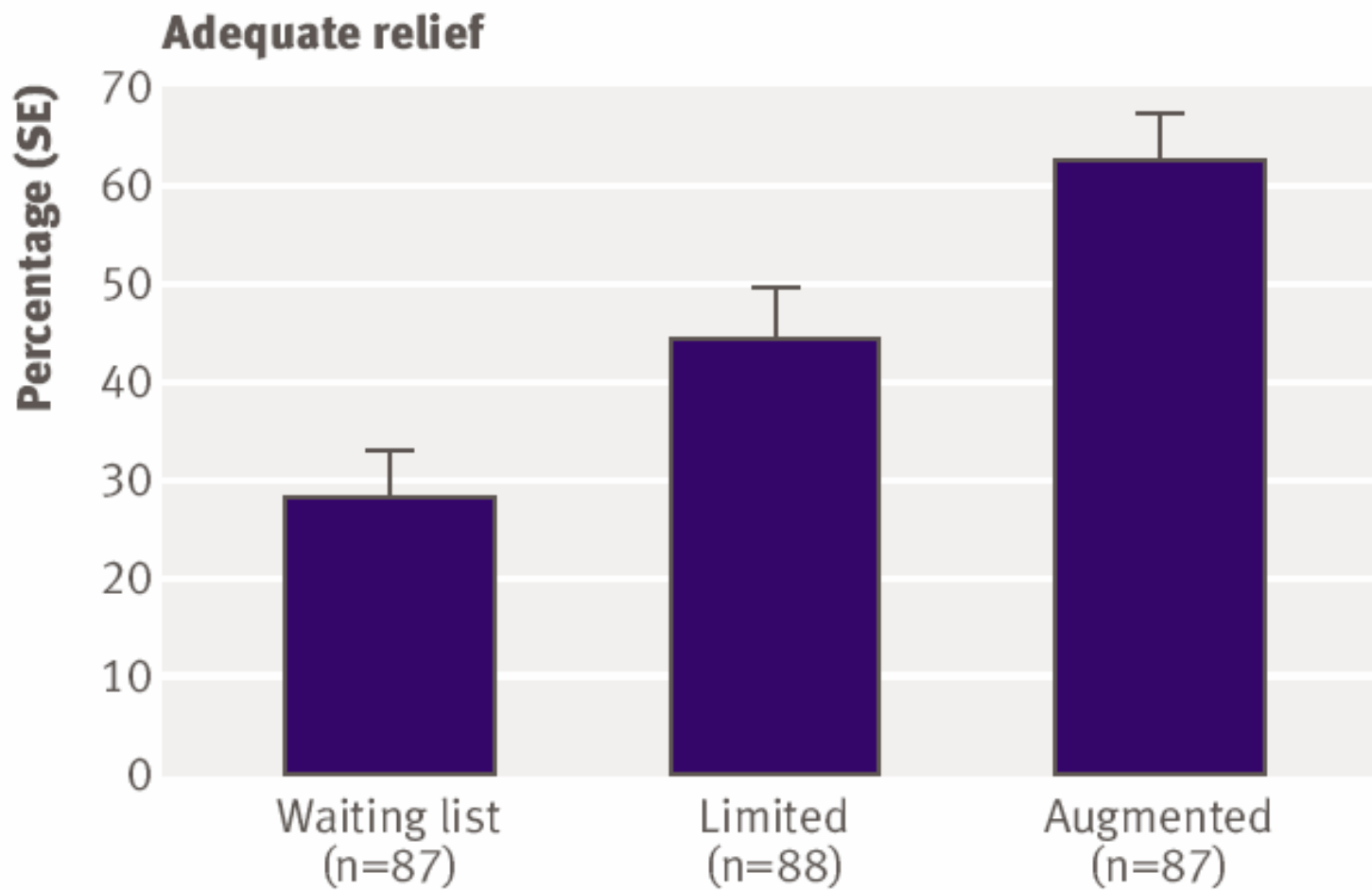
- Für drei Wochen werden Patienten im Placebo-arm einer Studie zur Behandlung von Reizdarm aufgeteilt in
 - Warteliste (Beobachtung)
 - Placebo Akupunktur allein („limited“)
 - Placebo Akupunktur mit Zuwendung („augmented“)
- Zuwendung: Eine Patient-Arzt-Interaktion, charakterisiert durch Warmherzigkeit, zugewandte Aufmerksamkeit und Vertrauen



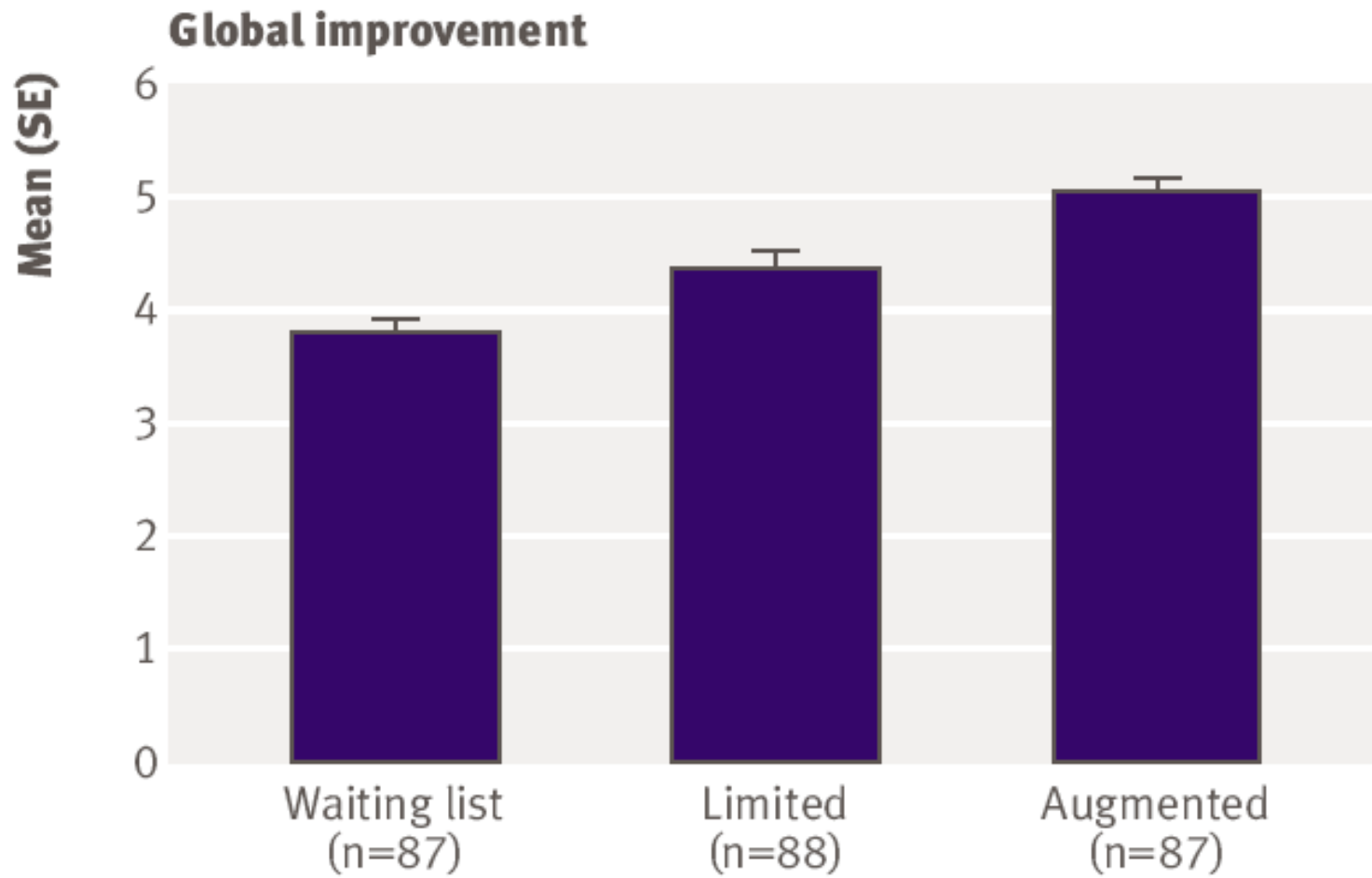
Test of trend: $P < 0.001$; 95% CI -7.9 to 31.2 for limited v waiting list; 16.2 to 63.2 for augmented v limited



Test of trend: $P < 0.001$; 95% CI -2.1 to 3.2 for limited v waiting list; 1.7 to 8.8 for augmented v limited



Test of trend: $P < 0.001$; 95% CI 2.7 to 30.7 for limited v waiting list; 3.2 to 32.3 for augmented v limited



Test of trend: $P < 0.001$; 95% CI 0.18 to 0.90 for limited v waiting list; 0.32 to 1.11 for augmented v limited

Was sollten wir tun, um die Placebo-Wirkung zu verstärken?

- **Ein bisschen Zeit investieren:** vor Applikation der Placebo-Nadel findet eine 45 Minuten Konsultation statt
- **Vollständige Anamnese erheben:** Symptome sorgfältig erheben; wie sehr beeinträchtigen IBS-Symptome Beziehungen und tägliches Leben?; gibt es andere Symptome ausser IBS?; haben Patienten eine Idee, woher ihre Beschwerden kommen und ob sie etwas zu sagen haben?
- **Zugewandter Gesprächsstil:** freundliches Auftreten; aktives Zuhören (WWSZ); Verständnis äussern; 20 Sekunden nachdenkliches Schweigen beim Pulsfühlen; Kommunikation positiver Erwartungen („Ich habe bisher gute Erfahrungen gemacht mit dieser Behandlung!“)

Influence of context effects on health outcomes: a systematic review

Lancet 2001; 357: 757–62

Zelda Di Blasi, Elaine Harkness, Edzard Ernst, Amanda Georgiou, Jos Kleijnen

There is much inconsistency regarding emotional and cognitive care, although one relatively consistent finding is that physicians who adopt a warm, friendly, and reassuring manner are more effective than those who keep consultations formal and do not offer reassurance.

Gliederung

- Wie mächtig ist Placebo?
- Wie funktioniert die Placebo-Wirkung?
 - Psychologische Wirkmechanismen
 - Biologische Wirkmechanismen
- Wie kann man Placebo nutzen?
- **Wie kann man Placebo schwächen oder zerstören?**
 - **Die Arzt-Perspektive**
 - **Die Patienten-Perspektive**

Wie kann man Placebo abschwächen – den Arzt schwächen?

- Ich kenne keine systematischen Studien, es sei denn, man vergleicht einfach-blinde Studien mit ihren doppelblinden Partnern und sagt:
- Immer wenn doppelblinde Daten schlechter sind als einfach-blinde Daten, wissen wir, wie dumm es ist, Ärzten die Überzeugung zu nehmen, dass sie etwas Sinnvolles tun.

Wie kann man Placebo abschwächen – den Patienten schwächen

- Aus Einzelfällen:
 - Durch eine Betonung der sachlichen Zwänge:
 - Patientin: „Also nur ein Drittel der Patienten wird davon wieder gesund?“
 - Arzt: „Wie gesagt, das ist ja nur Statistik, da steht ein Drittel gegen zwei Drittel.“
 - Patientin: „Ich bin optimistisch, ich werd‘ schon zu dem Drittel gehören, bei dem’s gut geht.“
 - Arzt: „Wie gesagt, die Chancen stehen

Wie kann man Placebo abschwächen – den Patienten schwächen

- Aus Einzelfällen:
 - Durch die offene Skepsis des Arztes:
 - Arzt: „Da gäb‘s noch so ein Mittel, von dem ha‘m Sie vielleicht schon gelesen...? XXXXXX Naja, wenn Sie wollen, kann ich Ihnen das schon verschreiben.“
 - Arzt: „Da haben meine Patienten schon reichlich Nebenwirkungen von gehabt.“ PAUSE. „Aber bei manchen hilft es auch.“

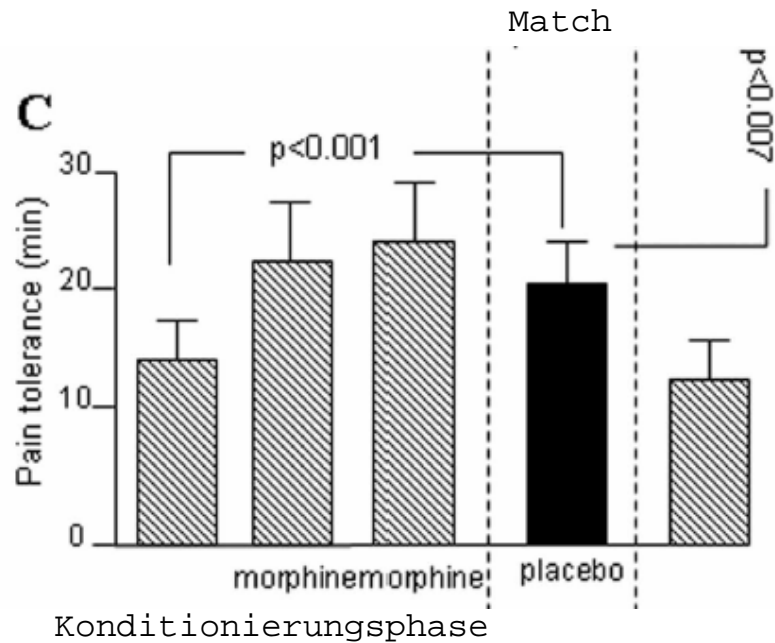
Wie kann man Placebo abschwächen – den Patienten schwächen

- Aus Einzelfällen:
 - Durch die implizite Skepsis des Arztes:
 - Arzt: „Hier sind die Antidepressiva. Probieren Sie's halt mal aus und lesen Sie den Beipackzettel!“
 - Werfen der Schachtel
 - Ziel erreicht.

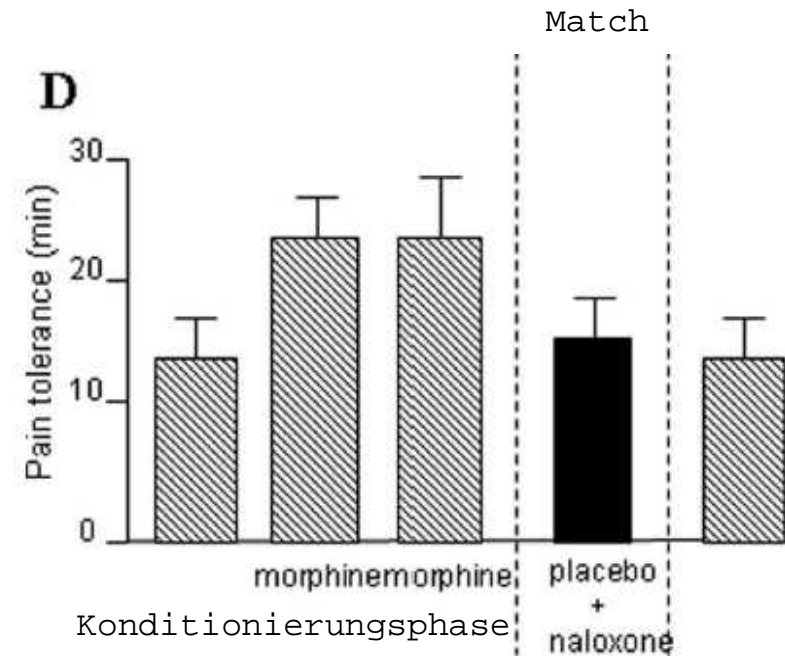
Ist Placebo so wirksam, dass man es in die Liste der verbotenen Doping-Substanzen aufnehmen sollte?

- Der Wettbewerb: Wer ist der grösste Lazarus im Aushalten von ischämischem Schmerz?
- Nutzenanwendung: Wer Schmerz besser aushält, hält länger durch
 - beim Zeitfahren; Boxen; Fussball; Langlauf; Tennis...

Und endlich wieder: FCB gegen FC Barcelona!



Diese Mannschaft wird konditioniert auf Morphin und erhält Placebo am Wettkampftag: höhere Schmerztoleranz!



Bei dieser Mannschaft wird die Placebo-Wirkung mit Naloxon am Wettkampftag antagonisiert: normale Schmerztoleranz!

Soweit die Pflicht, jetzt kommt die Kür

- Die wirksamste Komponente der Placebo-Wirkung ist die positive Erwartungshaltung des Patienten, dass diese Intervention helfen wird.
- Es müssen also positive Vorerfahrungen vorhanden sein, sonst kann es nur eine abgeschwächte oder keine Placebo-Wirkung geben
- Wie spezifisch müssen die Vorerfahrungen des Patienten sein?

Wenn sie spezifisch sein müssen, ...

- ... orientiert sich die Analogie zwischen Verum und Placebo an der Ähnlichkeit der Intervention?
 - Dann hilft eine Placebo-Intervention nur der Patientin, die vorher schon ein ähnliches Verum erfolgreich ausprobiert hat
- ... orientiert sich die Analogie zwischen Verum und Placebo an der Ähnlichkeit der Person?
 - Dann hilft eine Placebo-Intervention nur der Patientin, der vorher schon diese Ärztin (oder diese Institution) geholfen hat

Wenn die Vorerfahrungen unspezifisch sein können, ...

- ... findet womöglich ein Transfer statt von früheren positiven Erfahrungen mit den guten Absichten Anderer auf die aktuelle klinische Situation
- Wenn das so ist, müssten Bindungserfahrungen in der Kindheit vorhersagen können, wer am ehesten von Placebo profitiert
- Dann wird der Arzt, der Patienten hilft, ihre Skepsis gegenüber hilfreichen Anderen zu überwinden, erfolgreicher sein – weil er die Placebo-Komponente einer Verum-Intervention nutzt

Welche Studie müssten wir entwerfen, um die Frage nach der Bedeutung von unspezifischen positiven Vorerfahrungen zu überprüfen?

- Man nehme eine Patienten-Population mit einem Leiden, bei dem Placebo eine gut dokumentierte Rolle spielt
- Man bestimmt ihr Bindungsverhalten
- Man misst das Ansprechen auf Placebo

NaFo-Antrag von: Kleiner HS ZLF

- Man nehme eine Patienten-Population mit einem Leiden, bei dem Placebo eine gut dokumentierte Rolle spielt
 - Chronischer oder akuter Schmerz,
 - M. Parkinson
- Man bestimmt ihr Bindungsverhalten
 - Mit einem Instrument aus der Attachment Theory
- Man misst das Ansprechen auf Placebo

NaFo-Antrag von: Kleiner HS ZLF

- Um den Antrag zu schreiben, geht man natürlich erst noch mal in die Literatur und sucht unter
 - Attachment and placebo (Kein Treffer)
 - Attachment and chronic pain (>20 Treffer)
 - Attachment and acute pain (~2 Treffer)
 - Attachment and parkinson disease (0 Treffer)
- Man findet:



Pain 104 (2003) 627–637

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

The relationship of [redacted] style to depression, catastrophizing and health care utilization in patients with [redacted]

Paul Ciechanowski^{a,*}, Mark Sullivan^{a,c}, Mark Jensen^{b,c}, Joan Romano^{a,c}, Heidi Summers^d

Was fehlt: der explizite Bezug zu Placebo!



Available online at www.sciencedirect.com



Clinical Psychology Review 28 (2008) 407–429

CLINICAL
PSYCHOLOGY
REVIEW

A review of the evidence linking adult attachment theory and chronic pain: Presenting a conceptual model

Pamela Meredith^{a,*}, Tamara Ownsworth^b, Jenny Strong^a

Die vorliegende Übersichtsarbeit untersucht den Zusammenhang zwischen Bindungstheorien bei Erwachsenen und chronischem Schmerz. Zusammen genommen zeigen die Arbeiten, dass unsichere Bindung die Neigung zu problematischen Bewältigungsverhalten von Schmerz fördert.



PAIN[®] 143 (2009) 200–205

PAIN[®]

www.elsevier.com/locate/pain

Insecure attachment style is associated with chronic widespread pain

K.A. Davies^a, G.J. Macfarlane^b, J. McBeth^{a,*}, R. Morriss^c, C. Dickens^d

**J Am Board
Fam Pract
2003;16:
219 –26.**

Selbstbild

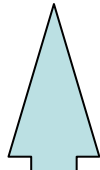
+



-

Fremdbild

+



-

Sicher

- Vertrauen in Andere
- Selbst wert, von Anderen beachtet zu werden

Unsicher Hilfesuchend

- Übermässig emotional abhängig von Anderen
- Wenig Selbst-Kompetenz
- Betonen der eigenen Bedürftigkeit
- Geschenke mitbringen...

Abweisend

- Wenig Vertrauen in andere
- Zwanghaft unabhängig und selbstgenügsam

Unsicher ambivalent

- Wenig Vertrauen in Andere
- Angst vor Nähe, Misstrauen
- Ambivalenz gegenüber Hilfe, bedrängend und ablehnend
- Dringend Termin fordern, dann absagen

Chronischer Schmerz und Attachment

- Vor der Teilnahme am Behandlungsprogramm und 12 Monate später ist unsicher ambivalenter Bindungsstil (fearful) assoziiert mit höherer Depression and ‚Katastrophisieren‘, sicherer Bindungsstil mit niedrigem Ausmass an Depression.
- Nach 1 Jahr ist unsicher Hilfe suchender Bindungsstil (preoccupied) assoziiert mit häufigeren Konsultationen wegen Schmerzen
 - auch bei Berücksichtigung von Depression, Katastrophisieren und Inanspruchnahme vor der Behandlung

Was machen wir daraus?

- Wir wissen immer noch nichts über die Bedeutung von Placebo-Antworten bei chronischem Schmerz und Attachment-Stil
- Aber: Umgehen mit Schmerz und Bindungsstil schon
- Allerdings spielen andere Variablen eine u.U. grössere Rolle: Depression und die Neigung, die eigenen Beschwerden katastrophal zu interpretieren

Unsere nächste Studie?

- Wir suchen eine Patienten-Population, in der wir besonders ausgeprägte unsichere Bindungsstile vermuten
 - Diese Patienten müssten ihre Beschwerden (Schmerzen) besonders dramatisch schildern, um unsere Hilfe zu aktivieren (Hilfe suchend)
 - Sie müssten unsere Hilfe dann immer wieder zurückweisen, weil sie uns nicht über den Weg trauen (Unsicher ambivalent)

Welche Patientengruppe fällt Ihnen ein?

- Migranten und Migrantinnen mit chronischen Schmerzen
 - Charakterisiert durch eine Kombination aus dramatischer Präsentation und Misstrauen
- Dürfen wir annehmen, dass diese Patientinnen wenig stabile Beziehungserfahrungen in ihrer Kindheit/Jugend gemacht haben?
- Dürfen wir annehmen, dass sie als Jugendliche, Erwachsene in der Schweiz wenig stabile Beziehungserfahrungen gemacht haben und machen?

Wenn ja, ...

- Muss sich ein wesentlicher Teil der therapeutischen Arbeit mit chronisch Schmerzkranken auf die Beziehung richten, um ihnen beim Aufbau sicherer Bindungserwartungen an Andere zu ermöglichen.
- Muss ein wesentlicher Teil der therapeutischen Arbeit Sozialarbeit sein, um ihnen positive Erwartungen an sich selbst zu vermitteln
- Vielleicht können sie dann besseres Schmerzbewältigungsverhalten entwickeln?

Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!

www.psychosomatik-basel.ch

dort auch Zugang zum Verein
Phönix, der MigrantInnen mit
chronischen Schmerzen unterstützt!