Placebo

Georg Schönbächler

Collegium Helveticum Zürich



Quintessenz

- Ein *Placebo* ist eine pharmakologisch inerte Substanz, aber auch eine Scheinoperation oder eine andere therapeutische Intervention ohne bekannte Wirkung auf den Stoffwechsel.
- Statistische Störfaktoren, wie der natürliche Verlauf (Spontanverlauf) oder das Regression-to-the-mean-Phänomen, können einen Placeboeffekt vortäuschen.
- Als Mechanismen, die zu einer Placeboreaktion führen, werden hauptsächlich die *Konditionierung*, die *Erwartung* und die *Bedeutung* diskutiert.
- Zahlreiche Studien belegen, dass *Endorphine* für die schmerzlindernde Wirkung von Placebo verantwortlich sind. Die Placeboanalgesie lässt sich nämlich durch die Gabe von Naloxon, einem Opiatantagonisten, aufheben.
- Bildgebende Verfahren wie PET oder fMRI konnten zeigen, dass Placebo die neuronale Aktivität im Gehirn modifizieren. Bei der Placeboanalgesie sind dabei hauptsächlich jene Gehirnareale betroffen, die für die sensorische, affektive und evaluative Dimension einer Schmerzerfahrung, die sogenannte «Schmerzmatrix», verantwortlich sind.
- Eine wichtige praxisrelevante Frage ist, wie eine Therapiesituation gestaltet werden soll, damit diese Selbstheilungstendenz therapeutisch optimal ausgenützt werden kann.

Summary

Placebo

- A placebo is a pharmacologically inert substance, a sham operation or other therapeutic act without an established effect on the metabolism.
- Natural history and regression to the mean are important statistical confounding factors for a placebo effect.
- Among the mechanisms involved in the placebo reaction, discussion chiefly centres on conditioning, expectation and the meaning theory.
- Many studies have shown that endorphins are responsible for the analysis effect of placebos, on the grounds that placebo analysis is compensated by the administration of naloxone, an opiate antagonist.
- Evidence from PET and fMRI studies suggests that placebo modifies neural activity in the brain. The brain areas responsible for the sensory, affective and evaluative dimension of a pain experience, the so-called "pain matrix", are involved in placebo analysis.
- A relevant question for clinical practice is how to manage the therapeutic setting in such a way as to optimise the patient's self-healing tendency.

Historisches

«Placebo Domino in regione vivorum» - «Ich werde dem Herrn gefallen im Lande der Lebenden», wurde in der mittelalterlichen Totenliturgie in leichter Abwandlung des heute üblichen Psalmverses 116,91 gesungen. Die religiöse Bedeutung des Begriffs «Placebo» wurde im England des 14. Jahrhunderts säkularisiert: «Sing a placebo», zuerst für gekaufte Gesänge am Grab verwendet, entwickelte sich zum Synonym von «schmeicheln». «Placebo» heisst also wörtlich «Ich werde gefallen» und meint die Gefälligkeit, die ein Arzt einem Patienten auf dessen Wunsch hin erweist, dessen Beschwerden er für untherapierbar oder eingebildet hält. In einem medizinischen Wörterbuch taucht der Begriff erstmals 1811 auf: Als «an epithet given to any medicine adopted more to please than to benefit the patient» wurde «placebo» dort bezeichnet, also als eine Beigabe zu einer Arznei, die eher verabreicht wird, um dem Patienten zu gefallen als um ihm zu nützen. Natürlich wurden diese Scheinmedikamente von vielen Heilern in betrügerischer Absicht verwendet, doch hätte die Täuschungspraxis wohl kaum überlebt, wenn die Suggestion nicht wirksam gewesen wäre.

Dies erfuhr auch Henry K. Beecher, der im Zweiten Weltkrieg als Arzt hinter der Front in Italien stationiert war. Als ihm das Morphin ausging, begann er, den Kriegsverletzten Kochsalzlösung zu injizieren, und das mit erstaunlichem Erfolg. Seine Publikation «The powerful placebo» [1], in der er die Resultate von 15 Studien mit insgesamt 1082 Patienten zusammenfasste, wurde zum Ausgangspunkt der Placeboforschung. In den 60er und 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts waren es dann vor allem psychologische Untersuchungen, die zu den beiden auch heute noch dominanten Erklärungsansätzen geführt haben, jenem der klassischen Konditionierung und jenem der Erwartung.

Eine neue Ära in der Placeboforschung wurde 1979 eingeläutet: Levine et al. gelang nämlich der Nachweis, dass sich die durch Placebo ausgelöste Schmerzverminderung mit einer Gabe des Opiatantagonisten Naloxon antagonisieren lässt [2]. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die analgetische Wirkung von Placebo durch die Ausschüttung körpereigener Opioide, der Endorphine, zustandekommen könnte. Den bis-

^{1 «}Ich werde wandeln vor dem HERRN im Lande der Lebendigen.» (Bibeltext nach der Übersetzung Martin Luthers in der revidierten Fassung von 1984)

her neuesten Schritt stellt der Einbezug moderner bildgebender Verfahren dar. Petrovic et al. konnten mit einer PET-Studie zeigen, dass gewisse für die Schmerzverarbeitung verantwortliche Hirnregionen sowohl bei der Opiatanalgesie als auch bei der durch Placebo ausgelösten Schmerzunterdrückung veränderte Aktivitätsmuster aufweisen [3].

Begriffliches

Um Missverständnisse zu vermeiden, möchte ich folgende begriffliche Unterscheidungen einführen: Es muss unterschieden werden zwischen dem *Placebo*, dem *Placeboeffekt* und der *Placeboreaktion*:

Das *Placebo* ist eine pharmakologisch inerte Substanz, also etwa Milchzucker bei peroralen oder isotonische Kochsalzlösung bei injizierbaren Arzneiformen, aber auch Scheinoperationen oder andere Interventionen ohne bekannte Wirkung auf den Stoffwechsel.

Der *Placeboeffekt* ist die Differenz in der Wirkung zweier Behandlungsformen zwischen Gruppen, wobei die eine Gruppe ein Placebo, die andere Gruppe keine Behandlung erhalten hat. Die *Placeboreaktion* hingegen bezieht sich auf die Besserung eines Symptoms bei einem Individuum, das eine Scheinbehandlung erhalten hat und eine Wirkung erwartet.

Um das Placebophänomen zu verstehen, ist die Placeboreaktion natürlich viel informativer als der Placeboeffekt, und auch die klinischen Konsequenzen, die sich aus den Ergebnissen der Placeboforschung ergeben könnten, werden durch das zunehmende Verständnis der psychoneurologischen Zusammenhänge entstehen und nicht durch die Analyse des Placeboeffekts bei klinischen Studien.

Insofern ist die Kontroverse, die von Hróbjartsson und Gøtzsche entfacht wurde [4] und letztes Frühjahr wieder aufflammte [5, 6], etwas akademisch, weil sie aus der oft zweifelhaften Evidenz eines Placeboeffekts auf ein Fehlen der Placeboreaktion schlossen. Hróbjartsson und Gøtzsche wiesen in ihrer akribischen Metaanalyse, in der sie 114 klinische Studien einschlossen, die sowohl aus einer Placebogruppe als auch aus einer Gruppe bestanden, die keine Behandlung bekam, nach, dass die Placebobehandlungen keine statistisch signifikante Besserung im Vergleich zu den unbehandelten Patienten erzielten. Die Nachricht verbreitete sich nicht bloss im medizinischen Fachgebiet. Selbst die «New York Times» berichtete mit einer Notiz auf der Titelseite darüber [7].

Hróbjartsson und Gøtzsche fanden keinen signifikanten Placeboeffekt bei objektiv messbaren Parametern, sondern einzig einen bescheidenen signifikanten Effekt bei subjektiv erhobenen Parametern, was einer subjektiven Schmerzsenkung

von 6 mm auf der 100-mm-Skala der VAS (Visual Analogue Scale) entspricht. Diese subjektive Wirkung, so die Autoren, könne nicht von eventuellen Gefälligkeitsauskünften (Reporting oder Subordination Bias) unterschieden werden, da kein doppelblinder Vergleich zwischen Placebobehandlung und keiner Behandlung möglich sei.

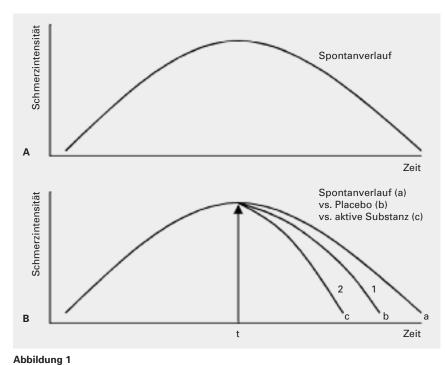
Vortäuschungen: Spontanverlauf und Regression-to-the-mean-Phänomen

Vieles kann einen Placeboeffekt vortäuschen, und viele Berichte von Placeboeffekten sind allzu unkritisch und enthusiastisch. Insofern war die Metaanalyse, von der eben berichtet wurde, eine heilsame Herausforderung für die Placeboforschung. Die zwei wichtigsten Störfaktoren, die einen Placeboeffekt vortäuschen können, sollen im folgenden kurz vorgestellt werden: der *Spontanverlauf*, im englischen Sprachraum unter dem Begriff «natural history» bekannt, und das *Regression-to-the-mean-Phänomen*.

So werden beispielsweise bei den meisten Personen mit Kopfweh die Schmerzen nach einer gewissen Zeit wieder verschwinden. Jede therapeutische Intervention (oder auch gar keine) wird, wenn sie beim Höhepunkt dieses natürlichen Verlaufs gegeben wird, unvermeidlich eine Besserung zur Folge haben. Deshalb lässt sich in einer typischen randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie nie sagen, wie vielen von den sogenannten Placeborespondern es nicht auch ohne Behandlung besser gegangen wäre. Die einzige Möglichkeit, das herauszufinden, besteht darin, eine Kontrollgruppe ohne Behandlung parallel dazu zu untersuchen. Etwas vereinfacht ist dieses Verfahren in Abbildung 1 o wiedergegeben.

In vielen placebokontrollierten Doppelblindstudien wird demnach zu Unrecht von einer hohen Rate an Placeboreaktionen gesprochen. Wenn keine Kontrollgruppe ohne Behandlung mitgeprüft wird, besteht keine Möglichkeit, abzuschätzen, wie vielen der vermeintlichen «Placeboresponder» es auch ohne Behandlung besser gegangen wäre.

Beim Regression-to-the-mean-Phänomen handelt es sich um eine vergleichbare Erscheinung. Viele Schmerzzustände, die chronisch auftreten, wie Kopf- oder Rückenschmerzen, variieren in ihrer Intensität von Episode zu Episode. Fasst man alle Intensitäten der Episoden zusammen, ergibt sich mehr oder weniger eine Normalverteilung der Werte. Die schweren Episoden sind viel seltener, und die Wahrscheinlichkeit, dass die Schmerzintensität zu einem späteren Zeitpunkt nachlässt, ist hoch. Wenn wir annehmen, dass Patienten erst ab einer bestimmten, hohen Schwelle medizinische Hilfe verlangen, dann sind die schweren Fälle bei medizinischen Konsultationen oder beim Eintritt in eine klinische



Spontanyorlau

Spontanverlauf.

A) Hypothetischer Verlauf einer Schmerzepisode.

B) Therapeutische Intervention zum Zeitpunkt t: (1) Die Differenz zwischen (a) und (b) ist der Placeboeffekt; (2) Die Differenz zwischen (b) und (c) ist die Besserung aufgrund der pharmakologischen Wirkung der Substanz.

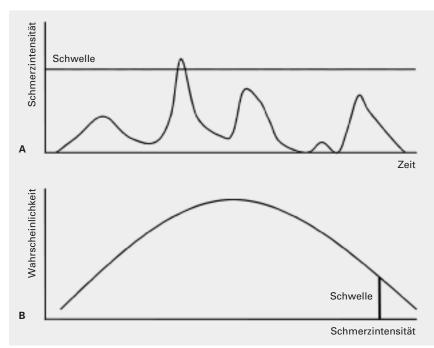


Abbildung 2

Regression-to-the-mean-Phänomen.

- A) Der zeitliche Verlauf chronisch auftretender Schmerzen mit der Schwelle, ab welcher medizinische Hilfe verlangt wird.
- B) Wahrscheinlichkeitsverteilung der Schmerzintensitätsmaxima mit Grenzwert, der zu einer medizinischen Konsultation führt.

Studie überrepräsentiert. Ausserdem ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass der Schmerz kurze Zeit nach einer Intensitätsspitze weniger stark ist als zu dem Zeitpunkt, als ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wurde. Daher kann auch eine unwirksame Behandlung, die zu einem Zeitpunkt hoher Schmerzintensität appliziert wird, eine heilende Wirkung vortäuschen, denn es ist naheliegend, dass die Beschwerden zu einem späteren Zeitpunkt sowieso geringer sein werden. In Abbildung 2 verden die entsprechenden Zusammenhänge dargestellt.

Mechanismen

Bei den Mechanismen, die zu einer Placeboreaktion führen, werden hauptsächlich die Konditionierung, die Erwartung und die Bedeutung diskutiert.

Bei der Konditionierung nach Pawlow stellt das aktive Medikament der unkonditionierte Reiz dar, der eine Reaktion, also beispielsweise eine Abnahme der Schmerzen, auslöst. Der gesamte Kontext der Arzneimittelapplikation (die Tablette, die Spritze, die Anwesenheit eines Arztes, der weisse Kittel usw.) fungiert als der konditionierte Reiz. Treten nun die beiden Reize häufig gemeinsam auf, kommt es zu einer Kopplung der Reize, und nach einer gewissen Zeit kann der konditionierte Reiz die Reaktion alleine auslösen. Das klassische Experiment zur Hypothese der Konditionierung stammt aus einem Tierversuch von Ader und Cohen [8]. Sie applizierten Ratten das Immunsuppressivum Cyclophosphamid gemeinsam mit dem Süssstoff Saccharin. Nach einer Konditionierungsphase hatte Saccharin alleine immunsuppressive Wirkung. Zahlreiche Ergebnisse anderer Studien zeigten aber, dass die Konditionierung nicht als allein verantwortlich für eine Placeboreaktion betrachtet werden kann. Manchmal stimmen nämlich die Placeboreaktionen nicht mit den pharmakologischen Eigenschaften der aktiven Substanz überein. Im Rahmen der Kritik der kognitiven Psychologie am Behaviorismus wurde daher argumentiert, dass die klassische Konditionierung aufgrund des Erwerbs von Erwartungen zustande kommt. Für Kirsch [9] beispielsweise kann die klassische Konditionierung als Spezialfall der Erwartungstheorie verstanden werden.

Eine *Erwartung* ist die Antizipation eines zukünftigen Zustandes. Die Placeboreaktion entsteht gemäss der Erwartungstheorie dadurch, dass eine Person sich vorstellt, wie eine Intervention wirken wird. Zum Teil kann dadurch sogar die pharmakologische Wirkung einer Behandlung in ihr Gegenteil verkehrt werden. Die Placeboreaktion ist also die direkte Folge der Erwartung, dass die Behandlung wirken wird. Benedetti et al. [10] versuchten zu unterscheiden, welchen Einfluss die Konditionierung und welchen Einfluss die Erwartung bei einer Placeboreaktion haben. Sie zeigten, dass eine Konditionierung vor allem dann auftritt, wenn unbewusste physiologische Funktionen wie etwa eine Hormonausschüttung involviert sind, die Erwartung hingegen eine Rolle spielt, wenn bewusste physiologische Prozesse wie beispielsweise Schmerzen beteiligt sind.

Die Bedeutungstheorie geht davon aus, dass wir gewisse Wahrnehmungsinhalte mit Bedeutung versehen können. Dass wir Menschen sprechen können, ist das Paradebeispiel für diese Symbolfähigkeit. Ein Medikament ist nach dieser Theorie nicht bloss eine chemische Substanz, sondern ein Bedeutungsträger, auf den wir aufgrund unserer Weltsicht, unserer vergangenen Erfahrungen und unserer Interpretation der Situation reagieren [11]. Empirische Unterstützung gewinnt die Bedeutungstheorie durch Studien von Leuchter et al., Liebermann et al., Mayberg et al. und Wager et al. [12-15], in denen gezeigt werden konnte, dass der präfrontale Kortex bei der Verabreichung von Placebo erhöhte Stoffwechselraten aufweist. Diese Hirnregion wird mit der Bewertung und Bedeutungszuschreibung in Zusammenhang gebracht.

Neurobiologie

Der Körper verfügt über ein eigenes, sehr effektives System zur Schmerzbehandlung. Morphin und ähnliche Substanzen, sogenannte zentral wirkende Analgetika, haben deshalb eine so starke Wirkung, weil sie eine strukturelle Verwandtschaft zu Stoffen aufweisen, die der Körper selbst zur Schmerzunterdrückung einsetzt. Diese Endorphine werden in Notfallsituationen zur Schmerzunterdrückung oder auch bei beglückenden Tätigkeiten, etwa einem Marathonlauf (sog. runner's high), beim Sex, beim Genuss von Schokolade oder Chilischoten, ausgeschüttet.

Aber seit 1978, das heisst seit der Studie von Levine et al. [2], wird auch ein Zusammenhang zwischen den Endorphinen und der schmerzstillenden Wirkung von Placebo vermutet. Zur Prüfung der Hypothese, dass die Placeboanalgesie durch eine Endorphinausschüttung zustande kommen könnte, wurde Naloxon verwendet, ein Morphinantagonist. Den Versuchspersonen wurde ein Placebo gegen Schmerzen verabreicht. Falls dieses Placebo wirksam war, gelang es, diese Wirkung durch Naloxon aufzuheben. Da Naloxon selbst keine Schmerzen erzeugt, wurde dadurch indirekt bewiesen, dass der Placeboeffekt durch eine Endorphinwirkung zustande gekommen sein musste. Seither wurden viele andere Studien in diesem Zusammenhang durchgeführt, einige davon relativierten diese ersten Ergebnisse auch wieder; doch hat sich inzwischen in der Fachwelt ein gewisser Konsens herausgebildet, dass Endorphine

wenigstens teilweise für die schmerzlindernde Wirkung von Placebo verantwortlich sind.

Inzwischen werden ebenfalls verschiedene andere Mediatorsubstanzen diskutiert. Als Beispiel sei die bereits erwähnte Studie von Benedetti et al. [10] angeführt, bei der nach einer Konditionierung mit dem Serotoninagonisten Sumatriptan eine placeboinduzierte Erhöhung im Plasmaspiegel von GH (growth hormone) sowie eine Verminderung von Cortisol nachgewiesen wurde. Aber auch das dopaminerge System im Zusammenhang mit dem Belohungsverhalten oder das GABA-erge System im Zusammenhang mit Angstreduktion werden intensiv als neurobiologische Korrelate der Placeboreaktion diskutiert. Für eine Synthese der verschiedenen Befunde ist es zurzeit sicher noch zu früh. Doch könnte man die Förderung der Selbstheilungstendenz als gemeinsamen Nenner postulieren. Weitere Fortschritte wurden durch die bildgebenden Verfahren wie PET und fMRI erzielt. Es konnten Hirnareale identifiziert werden, von denen man vermutet, dass sie für die sensorische, affektive und evaluative Dimension einer Schmerzerfahrung verantwortlich sind. Dieses Aktivitätsmuster wird inzwischen «Schmerzmatrix» genannt und umfasst den Thalamus, den primären und sekundären somatosensorischen Kortex, die Insula, den anterioren cingulären sowie den präfrontalen Kortex.

Verschiedene Forschungsarbeiten [16, 17] konnten nun zeigen, dass auch die Reaktion auf ein Placebo in diesen Hirnarealen vergleichbare Aktivitätsveränderungen hervorruft. Bei der Placeboanalgesie wie bei der Placeboreaktion auf Angst ist es das gleiche, emotional modulierende Neuronennetzwerk, bestehend aus dem rostralen anterioren cingulären Kortex, dem dorsolateralen und präfrontalen Kortex, der Insula und dem Nucleus accumbens, das eine veränderte Aktivität zeigt.

Die Placeboreaktion im medizinischen Alltag – Ethik

Welche Rolle Placeboeffekte im klinischen Alltag spielen, ist wenig untersucht. Sobald diese Frage mit einer Studie methodisch angegangen wird, handelt es sich definitionsgemäss gar nicht mehr um ein klinisches, sondern um ein Forschungssetting. Mit gewissen Vorbehalten lassen sich aber die Ergebnisse solcher Studien in den klinischen Alltag übernehmen. Es scheint nicht ausgeschlossen, dass auch pharmakologisch aktive Interventionen eine Placebokomponente beinhalten. Es könnte sogar sein, dass der Placeboanteil der Gesamtwirkung im Fall einer Verumbehandlung noch grösser ist, da die ersten Anzeichen einer Besserung die Erwartung in den Erfolg der Therapie verstärken. Es ist daher wichtig, dass ein Therapeut versucht, die Erwartung eines möglichen Heilerfolges einer Therapie glaubhaft zu wecken, indem er positiv, aber wahrheitsgemäss über eine Behandlung informiert. Eine Atmosphäre von Vertrauen und Mitgefühl kann zusätzlich das Gefühl des Aufgehobenseins verstärken und dadurch angstreduzierend wirken. Natürlich soll der Patient während des Heilungsprozesses dazu ermuntert werden, Eigeninitiative zu ergreifen, um gesundheitsorientierte Gedanken und Gefühle zu verstärken. Zeremonien und Rituale im therapeutischen Prozess können zusätzlich unbewusste salutogene Ressourcen aktivieren und sollten nicht als unwissenschaftlich belächelt werden: Zu einem Pharmakon gehört immer auch ein bisschen «Pharmagie».

Nicht unterschlagen werden soll in diesem Zusammenhang auch das sogenannte «Nocebo»: die Kehrseite der Placebomedaille. Analog gebildet aus dem lateinischen Verb «nocere», «schaden», ist die Noceboreaktion die Verschlechterung eines Zustandes bei einem Individuum, das eine Scheinbehandlung bekommen hat. Die Angst vor den Nebenwirkungen oder schlechte Erfahrungen mit früheren Therapiemassnahmen können sich negativ auf das Ergebnis auswirken.

Genauso wie der Placeboanteil bei einer Verumbehandlung zur Gesamtwirkung hinzukommt, ist die Noceboreaktion für einen nicht geringen Teil der unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln verantwortlich.

In der traditionellen ethischen Diskussion wurden Placebo vorwiegend negativ beurteilt, wobei insbesondere der Täuschungsaspekt einer Placebotherapie im Vordergrund stand. Natürlich könnte behauptet werden, es sei für eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung schädlich, wenn bewusst falsche Erwartungen geweckt oder unwirksame Massnahmen ergriffen werden, aber die zunehmenden Erkenntnisse aus neurobiologischen Experimenten über die Existenz von Placeboreaktionen lassen es zumindest plausibel erscheinen, die rein negative Konnotation der Placebos zugunsten einer ausgewogeneren Beurteilung aufzugeben. Es gibt Therapiefaktoren, die Veränderungen im Stoffwechsel hervorrufen und die nicht der Gabe einer pharmakologisch aktiven Substanz zugeschrieben werden können. Welches diese Faktoren sind und wie sie im Praxisalltag optimiert werden können, darüber sollten vermehrt Forschungsarbeiten initiiert werden.

Offene Fragen in Forschung und Praxis

Es bleibt eine offene Frage, wieweit sich Placeboreaktionen objektivieren lassen. Die meisten diesbezüglichen Untersuchungen wurden bisher im Bereich der Schmerztherapie durchgeführt, und Schmerzen sind von ihrem Wesen her bloss subjektiv messbar. Die bei einer Placeboreaktion ausgeschütteten körpereigenen Opioide sind wohl für die Placeboanalgesie verantwortlich; für Krankheiten wie den Morbus Parkinson oder für Depressionen werden ebenfalls Placeboreaktionen postuliert; in welchem Ausmass auch bei anderen Krankheitsbildern solche Placeboreaktionen auftreten, müssen weitere Studien klären. In den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden zahlreiche Bemühungen unternommen, um Persönlichkeitsmerkmale zu identifizieren, die eine Placeboreaktion begünstigen könnten. Die Suche nach sogenannten Placeborespondern führte aber zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Mit den oben beschriebenen Befunden, dass es bei der Gabe eines Placebo zu einer Endorphinausschüttung kommt, und der Tatsache, dass Betaendorphin, wie auch andere Peptidhormone aus Proopiomelanocortin, einem auf dem Chromosom 2 kodierten Protein, abgespalten wird, liesse sich spekulieren, dass die Placeboreaktion unter Umständen auch eine genetische Komponente beinhalten könnte. Die Vorstellung eines «Placebogens» ist jedenfalls nicht völlig von der Hand zu weisen.

Neben diesen grundlagenorientierten Fragen wären natürlich weiterführende Erkenntnisse für die Alltagspraxis von Interesse. Wie lässt sich eine Therapiesituation gestalten, damit die Selbstheilungstendenz optimal ausgenützt werden kann? Sicher sind nicht einfache Rezepte zu erwarten, da jeder Patient seine eigene Geschichte und seine eigenen Erfahrungen mitbringt. Wichtig sind aber sicher das individuelle Wertesystem, das Weltbild, die Vorstellungen über Gesundheit und Krankheit, um nur einige der Faktoren zu nennen, die auch die biopsychosoziale Medizin schon seit langem für höchst therapierelevant erachten. Was der Patient über seine Krankheit denkt und welche Vorstellungen er davon hat, was ihm helfen könnte, sind für das Therapiekonzept von eminenter Bedeutung. Bereits der Stoiker Epiktet bemerkte im zweiten Jahrhundert dazu: «Nicht die Dinge stürzen die Menschen in Verwirrung, sondern ihre Ansichten über die Dinge.» [18] Dieser Satz gilt natürlich auch für alle, die sich über das Phänomen Placebo Gedanken machen.

Danksagung

Mein ganz herzlicher Dank für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die ergänzenden Kommentare geht an Dr. med. Reto Agosti, Leiter des Kopfwehzentrums Hirslanden, Zürich, an lic. phil. Peter Krummenacher und an eidg. dipl. pharm. ETH Roseline Porchet, Collegium Helveticum, Zürich.

Literatur

- 1 Beecher HK. The powerful placebo. JAMA. 1955;159:1602-6.
- 2 Levine JD, Gordon NC, Bornstein JC, et al. Role of pain in placebo analgesia. Nat Acad Sci USA. 1979;76:3528–31.
- 3 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia imaging a shared neuronal network. Science. 2002;295:1737–40.
- 4 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo effect power-less? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med. 2001;344:1594–602.
- 5 Miller FG, Rosenstein DL. The nature and power of the placebo effect. J Clin Epidemiol. 2006;39:331–5.
- 6 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Unsubstantianted claims of large effects of placebo in pain: serious errors of metaanalysis of placebo analgesia mechanism studies. J Clin Epidemiol. 2006;39:336–8.
- 7 Kolata G. Study casts doubt on the placebo effect. The New York Times. 2001. May 24th.
- 8 Ader R. Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med. 1975;37:333–40.
- 9 Kirsch I. Specifying nonspecifics: psychological mechanisms of placebo effecs. In: Harrington A. The placebo effect: an interdisciplinary exploration. Cambridge, MA/London: Harvard University Press; 1997. p. 166–86.
- 10 Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. J Neurosci. 2003;23(10):4315–25.

- 11 Schönbächler G. Der Placebo-Effekt in biosemiotischer Sicht. Forsch Komplementärmed 1998;5(Suppl 1):18–22.
- 12 Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. Am J Psychiatry. 2002;159:509–13.
- 13 Liebermann MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. Neuroimage. 2004; 22:447–55.
- 14 Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry. 2002;159:728–37.
- 15 Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science. 2004;303:1162–7.
- 16 Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ-opioid receptors. J Neurosci. 2005;25(34): 7754-62
- 17 Petrovic P, Dietrich Th, Fransson P, et al. Placebo in emotional processing induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. Neuron. 2005; 46:957–69.
- 18 Epiktet. Handbüchlein der Moral. Griechisch/Deutsch. Herausgegeben und übersetzt von Kurt Steinmann. Stuttgart: Philipp Reclam jun.; 1992.

Korrespondenz:
Dr. sc. nat. Georg Schönbächler
Collegium Helveticum
Schmelzbergstrasse 25
CH-8092 Zürich
georg.schoenbaechler@
collegium.ethz.ch