

# I. Studien zu «Placebo»/ Studies on 'Placebo'

## Kommentar des Herausgebers

Wie bereits im Vorwort erklärt, beschäftigen wir uns nicht mit einem Definitionsversuch von «Placebo», sondern versuchen vielmehr die Illusion aufzulösen, es gäbe spezifische und unspezifische Wirkungen an sich. «Kaum ein Begriff in der medizinischen Literatur wird schillernder und sorgloser verwendet als der Placebo-Begriff. Er ist sozusagen der Müllimer der medizinischen Theoriebildung. Alle therapeutischen Effekte, die nicht oder nur schwer erklärbar sind, werden als Placebo-Effekte bezeichnet. Der Placebo-Begriff ist also eine Art theoretischer Stellvertreter für noch nicht abgeschlossene Forschung. Ihm haftet auch die Aura des Unseriösen an.» So äusserte sich Martin Momburg am Einsiedler Symposium.

Die Spezifität eines Tests misst sich an den richtig als krankheitsfrei erkannten Subjekten und wird durch falsch-positive Ergebnisse getrübt. Zur Bestimmung der Testspezifität braucht man einen durch Übereinkunft festgelegten Goldstandard für ein als Krankheit betrachtetes Phänomen. (So ist etwa die Mammographie ein scheinbar recht spezifischer Test in der Diagnose eines Mammakarzinoms mit der Histologie als Goldstandard. Dieser Goldstandard zeigt aber eine schlechte Prädiktion des klinischen Verlaufs, welcher die praktisch-klinisch entscheidende Referenz ausmachen würde. In bezug auf die entscheidende klinische Dignität ist die Spezifität gering, und es ist gut denkbar, dass «unspezifische» Wirtsfaktoren dereinst eine weit spezifischere Aussage über die Dignität erlauben werden als die heutige etwas gedankelos verwendete Histologie). Die Spezifität einer Wirkung misst sich an der Ausschliesslichkeit von Veränderungen beim angepeilten Krankheitsphänomen und wird durch gleichzeitige Auswirkungen auf weitere Krankheitsphänomene oder Organe getrübt. Zur Bestimmung der Spezifität einer Wirkung braucht es deshalb eine durch Übereinkunft festgelegte Klassifikation von Krankheitsphänomenen aufgrund gebräuchlicher nosologischer Kriterien. Die Spezifität einer Wirkung ist deshalb eine Funktion des Bezugsrahmens oder des nosologischen Referenzsystems – und erst dieses bestimmt die «Spezifität» oder den «unspezifischen (Placebo-) Charakter» einer Therapie. Die Willkür oder Beliebigkeit in der Propaganda beliebiger nosologischer Systeme wird lediglich durch

## Editorial Commentary

As explained above in the preface, we are not dealing with an attempt to define 'placebo', but rather to try to correct the notion that there are specific and non-specific effects per se. 'There is hardly a term in the medical literature that has been used more ambiguously and carelessly than the word placebo. In other words, it is the garbage bin of medical theorising. All therapeutic effects that are difficult to explain or elude explanation are called placebo effects. The term placebo is thus a sort of theoretical surrogate for yet inconclusive research. It is also tainted with a lack of seriousness', so Martin Momburg at the Einsiedler Symposium.

The specificity of a test is measured by the number of subjects correctly identified as disease-free and is compromised by false-positive results. For determining a test's specificity, moreover, one needs a gold standard which, by consensus, regards a certain phenomenon as a disease. (For example, the mammography is a presumably very specific test used to diagnose breast cancer for which histology is the gold standard. However, this gold standard poorly predicts the clinical course which is what matters in practice. The specificity of histology is quite low with regard to the clinical degree of malignancy, and it is not unlikely that 'non-specific' host factors may one day allow much more specific prediction of the degree of malignancy than the non-specific histology, that is thoughtlessly used today). The specificity of an effect is measured by the exclusivity of changes in the targeted pathological phenomenon and is clouded by simultaneous effects on other pathological phenomena or organs. In order to determine the specificity of an effect, therefore, we need a classification of pathological phenomena, which has been established by consensus and which is based on common nosological criteria. The specificity of an effect is thus a function of the relational framework or of the nosological reference system – and nothing but this determines the 'specificity' or the 'non-specific (placebo) nature' of any therapy. The arbitrariness used in propagating nosological systems is restricted only by the fact that a meaningful classification system must also allow effective and efficient management in practice. Here, we know or at least sense that medicine as we know it is on the verge of momentous changes

die erforderliche praktische Leistungsfähigkeit eines Klassifikationssystems gedämpft, und hier wissen wir oder ahnen, dass der Medizin eine epochale Veränderung bevorsteht [1, 2]. Heute gilt als Referenz nicht mehr der Seziertisch als Surrogat für «Krankheit», sondern – trotz nicht restlos gelöster definitorischer Schwierigkeiten – die Lebensqualität.

Bei genauer Betrachtung gibt es somit weder «Placebo-Effekte» noch «spezifische» Wirkungen an sich, jede Epoche hat vielmehr die Aufgabe, die «Spezifitäten» zu erkennen, welche bei immer neuen Mitteln und bei wandelnden gesellschaftlichen Zielsetzungen eine gute deduktive Prädiktivität aufweisen und eine entsprechend grosse Leistungsfähigkeit erzielen. Dieser Erkenntnisprozess ist zuerst einmal induktiv-empirisch. Wissenschaft bedeutet, Phänomene sorgfältig zu beschreiben und deren pragmatische Prädiktivität zu dokumentieren und von vorschnellen Kausalitäts- und Anwendungstheorien Abstand zu nehmen. (Dies wird die Medizin weiterbringen in einer Zeit der «Hilflosen Helfer»-Kultur, in der jede dürftige Heiltheorie – sei es die Gentechnologie oder der Esoterik-Boom – zu einem energieverschleissenden Aktivismus verführt, weil man in einer Kultur mit «Behandlungen» Geschäfte machen kann, wo alle in Panik dem Tod davonrennen wollen.)

*Max Sanchez Araujo* zeigt mit seiner methodisch sorgfältigen Meta-Analyse placebokontrollierter Akupunkturstudien, dass es wirksamere und weniger wirksame «Placebo»-Manipulationen gibt, was eindrücklich zeigt, dass eine Placebo-Kontrolle nicht ohne weiteres mit einer Nichtbehandlung gleichgesetzt werden darf. *Gerben ter Riet* et al. zeigen in einer feinen «Durchdenken»-Übung die Schwierigkeit, eine Placebo-Wirkung zu isolieren und diese richtig zu interpretieren. Dies ist ein wichtiger Beitrag zur Vermeidung falscher Placebo-Theorien, er widerspiegelt vielleicht aber auch die relative Unwichtigkeit der Frage nach der «wahren» Placebo-Wirkung.

Der Homöopath *André Thurneysen* beschreibt ein Phänomen, das in vielen aufmerksamen ärztlichen Praktiken bekannt ist – das Verstandenwerden. Diese «Resonanz» kann individuell sehr verschieden wahrgenommen werden und ist auch körperlich spürbar. *Thurneysen* bezeichnet dieses *Resonanz-Phänomen* als «nicht messbar» und fragt, ob dies das Placebo-Phänomen sein könnte. «Messbarkeit» ist in der Wissenschaft eine Frage der Reproduzierbarkeit und nicht eine Frage der Art des Messinstrumentes. So wie die Länge eines Meters einem Konsens entspricht (und in schwierigen Situationen Messfehler möglich sind), ist ein Konsens über den «Massstab» zur «Messung» des Resonanz-Phänomens denkbar [3]. Ist es «Placebo-Phänomen», ist es «spezifisch»? Die konsensuelle Anerkennung des Phänomens und die reproduzierbare Schulbarkeit dieser Wahrnehmung werden darüber entscheiden. Ganz ähnlich brachte *Martin Momburg* seinerseits den Begriff «Einleibung» am Einsiedler Symposium in die Diskussion. Die Vermutung, dass am Schluss nicht die Suche nach einer spezifischen Therapie, sondern die Identifikation von etwas Spezifischem in der Therapie die Medizin weiterbringen könnte, wird durch die weiteren Beiträge von *Georg Schönbächler* und *Peter C. Bügel* unterstützt. Mit der Semiotik zeigt der Pharmazeut *Schönbächler* gut nachvollziehbar auf, dass eine gewisse Information «spezifisch»

[1, 2]. Nowadays, necropsy findings as a surrogate for ‘disease’ can no longer be used as the major reference, but we must use the quality of life – although difficulties of its definition have not been conclusively resolved.

On closer scrutiny, there is actually no such thing as ‘placebo effects’ or ‘specific’ effects per se, but rather every era is called upon to identify the ‘specificities’ which show good deductive predictive value and achieve a correspondingly high effectiveness as new methods are being developed and societal goals and directions are shifting. This epistemological step begins with empirical induction. Science means describing phenomena meticulously and documenting their pragmatic predictive value, and distancing oneself from premature causality and application theories. (This approach will advance medicine in our current ‘helpless helper’ culture in which every trifling curative theory – be it genetic engineering or the esoteric boom – leads to vain activism because profits can be made in a society where everybody runs away from death in a panic.)

With his methodologically well-conducted meta-analysis of placebo-controlled acupuncture studies, *Max Sanchez Araujo* shows that there are ‘placebo’ manipulations that are more and others that are less effective, and impressively demonstrates that a placebo control cannot always be indiscriminately equated with non-treatment. *Gerben ter Riet* et al., in an exacting ‘think-it-through’ exercise, show the difficulty involved in isolating and correctly interpreting a placebo effect. This is an important contribution to prevent false placebo theories, but it perhaps also reflects the relative unimportance of the question what the ‘true’ placebo is.

The homoeopath *André Thurneysen* describes a phenomenon that is known to many perceptive medical practitioners and therapists – common understanding. This ‘resonance’ can be perceived very individually and may also be felt physically. *Thurneysen* regards this resonance phenomenon as not ‘measurable’ and wonders if this could be the placebo phenomenon. In science, however, ‘measurability’ is a question of reproducibility and not a question of the type of measuring instrument used. Just as the length of a meter corresponds to a consensus (and errors in measurement are possible in difficult situations), it is conceivable that a consensus about the standard for ‘measuring’ the resonance phenomenon can be reached [3]. Is it a ‘placebo phenomenon’, is it ‘specific’? The consensual recognition of the phenomenon and the reproducible training in its perception will produce the decision. In a very similar way, *Martin Momburg* introduced the term ‘incorporation’ (‘Einleibung’) to the discussion at the Einsiedeln Symposium. The supposition that what will ultimately advance medicine is not merely the search for a specific therapy, but the identification of something specific to the therapy is supported by the other contributions by *Georg Schönbächler* and *Peter C. Bügel*. Referring to semiotics, *Schönbächler*, a pharmacist, illustrates in an easy-to-understand way that certain information can be ‘specific’ regardless of whether it is transmitted by ink, diskette, sound waves or by enciphered secret code. Conversely, the question about the specificity of the information carrier is just a side issue. The question as to the operational context, the ‘pragmatic’ context, as *Schönbächler* calls

sein kann, ob sie nun mit Tinte, Diskette, als Schallwellen oder verschlüsselte Geheimzeichen daherkommt. Die Frage nach der Spezifität der Informationsträger führt demgegenüber auf ein Nebengeleise. Die Frage nach dem operationellen Kontext, der «pragmatische» Kontext, wie *Schönbächler* sagt, könnte in vielen therapeutischen Situationen spezifische Muster von «Zeichen-Erkennung» (oder «Resonanz») finden lassen, die schliesslich eine Wirkung ausreichend spezifisch erklären können – mehr als das «spezifische» Pharmakon, mehr als das «richtige» Homöopathikum, mehr als die «specific pathways» pathophysiologischer Theorie. Der in der Allgemeinmedizin beheimatete *Peter Bügel* wiederum spricht vom Bedeutungsmodell («meaning model») und bestätigt die Beobachtung von Thurneysen, dass schon der diagnostische Prozess und die Einordnung des Krankheitsgeschehens in das Weltbild des Patienten Wirkungen erzeugen. Auch hier scheint sich zu zeigen, dass die Bedeutung, die der Patient mit dem Arzt zusammen der Sache beimisst, entscheidender sein könnte als die (pathophysiologische) Beschreibung der Sache selbst. Das «Rumpelstilzchen-Prinzip» meint das Finden des richtigen Wortes durch den Arzt. *Bügel's* feiner Beitrag zeigt an vielen Beispielen, wie verschiedene vorherrschende Ansichten in verschiedenen Ländern den therapeutischen Umgang mit den im Prinzip gleichen Krankheitsproblemen stark variieren lassen. Länderspezifische Krankheitsansichten scheinen die Wahl «spezifischer» Therapien weit stärker zu bestimmen als die medizinische Diagnose, was auf die Fiktionalität heutigen Spezifitätsdenkens in der Medizin hinweist. So ist für den Fortgang von medizinischer Wissenschaft offenbar unumgänglich geworden, dass sie obszöne Phänomene wie den Placebo-Effekt, den sie ja immer praktiziert hat, zu ihrem expliziten Gegenstand wissenschaftlichen Bemühens macht. Erst so wird eine spezifische Lehre bzw. Taxonomie medizinischer Praxis überhaupt möglich. *Schönbächler's* «Pragmatik» heisst – mindestens in der forscherschen Praxis – vermutlich letztlich nichts anderes als die Verwendung von «Decision-making»-Instrumenten, welche den kontextabhängigen Informationswert von diagnostischer Information – sei diese aus Beobachterwahrnehmung oder mit diagnostischen Apparaten gewonnen – sowie die kontextabhängige therapeutische Konsequenz und den Nutzen genau analysieren [2, 4]. Vermeintlich Spezifisches hat dann in vielen Situationen medizinischer Praxis auf einmal kaum mehr eine Prädiktivität, und angeblich «Unspezifisches» und «Subjektives» kann sich als entscheidende Information herausstellen. Die Autoren des Standardwerkes «Medical Decision Making» erklären denn auch: «If you once accept this principle, life will never be the same again» [4]. Der Beitrag von *Amy Kossoy* et al. schliesslich thematisiert das therapeutische Bündnis, welches nach Aussagen der Autoren die Medikamenten-Compliance bei schizophrenen Patienten merklich beeinflussen kann. Der etwas langatmige Bericht liefert über starke persönliche Überzeugungen hinaus allerdings keine empirischen Daten, welche die aus ihrer «Studie» gewonnene Ansicht auch kritisch verifizieren könnte. Dieser Beitrag kann hingegen die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass die Arzt-Patienten-Interaktion zum Therapieeffekt beiträgt und in klinischen Studien nicht ohne gute Gründe auseinanderdividiert werden darf (vgl. Kapitel V).

it, might reveal specific patterns of 'character recognition' (or 'resonance') in many therapeutic situations that ultimately might sufficiently explain an effect – more than a 'specific' drug, more than the 'right' homoeopathic agent, more than the 'specific pathways' of pathophysiological theory. *Peter Bügel*, working in an institute of general practice, on the other hand, speaks of the *meaning model* and confirms Thurneysen's observation that the diagnostic process and the way the patient understands the pathological event in his view of life causes effects. Here, too, it appears that the meaning imparted to the situation by the patient, together with the doctor, plays a more decisive role than the (pathophysiological) description of the situation itself. The 'Rumpelstilzskin principle' means that the doctor finds the right term. *Bügel's* fine contribution uses many examples to show how the different attitudes prevailing in the various countries result in different management of virtually the same health problems. Country-related attitudes to disease appear to have a much greater impact on the choice of 'specific' therapies than the medical diagnosis: the current specificity thinking in medicine is largely a fiction. Hence, it appears to have become unavoidable for medical science that, in order to progress, it must make disdained phenomena like the placebo effect, which it has always practised, the explicit subject of scientific study. Only in this way does a specific teaching or taxonomy of medical practice become at all possible. Ultimately, *Schönbächler's* 'pragmatics' – at least for the practical conduct of clinical research – mean no more than the use of decision-making instruments which accurately analyse the context-dependent predictive value of diagnostic information – regardless of whether it derives from the observer's perception or from diagnostic machines – as well as its context-dependent therapeutic consequences and benefits [2, 4]. What is today presumed specific may suddenly lose its predictive value in many situations of medical practice, and that which is supposedly 'non-specific' and 'subjective' may turn out to provide the decisive information. The authors of 'Medical Decision Making', in quite the same way, note: 'If you once accept this principle, life will never be the same again' [4].

And finally, the contribution by *Amy Kossoy* et al. highlights the therapeutic alliance which, according to the authors, can greatly influence drug compliance in schizophrenic patients. The somewhat long-winded report, however, depends heavily on strong personal conviction. There is little empirical data which might serve to verify the view derived from this report and we have to await future research to see how important the therapeutic alliance is. But this contribution at least reminds us that doctor-patient interaction can significantly influence the outcome of therapy and that clinical studies must not separate this interaction without good reason (cf. chapter V).

---

## Literatur/References

- 1 Feinstein AR: Krankheitserscheinungen am intakten Menschen: Was für eine Nosologie der Krankheitseinteilungen brauchen wir? 2. Wissenschaftliches Einsiedler Symposium. Einsiedeln, Stiftung Paracelsus Heute, 1995.
- 2 Schmidt JG: Die Vision einer pragmatischen klinischen Forschung oder das Ende der Diskussion über «Placebo» und «spezifische Wirkungen». *Forsch Komplementärmed* 1998;5(suppl 1):102–111.
- 3 Feinstein AR: Why do we need clinical epidemiology? A practice-oriented clinical science; in Schmidt JG, Steele RE (eds): *Kritik der medizinischen Vernunft: Schritte zu einer zeitgemässen Praxis – Ein Lesebuch*. Mainz, Verlag Kirchheim, 1994, pp 233–243.
- 4 Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI: *Medical Decision Making*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1988.