

PLAZEBO/NOCEBO



...Einbildung ?

wissenschaftlich
belegbar ?

... oder

para-
psychologische
Kräfte ?

Placeboeffekte in der Forschung

„The powerful placebo“

Henry Knowles Beecher

JAMA 1955;159: 1602 – 1606

15 Studien

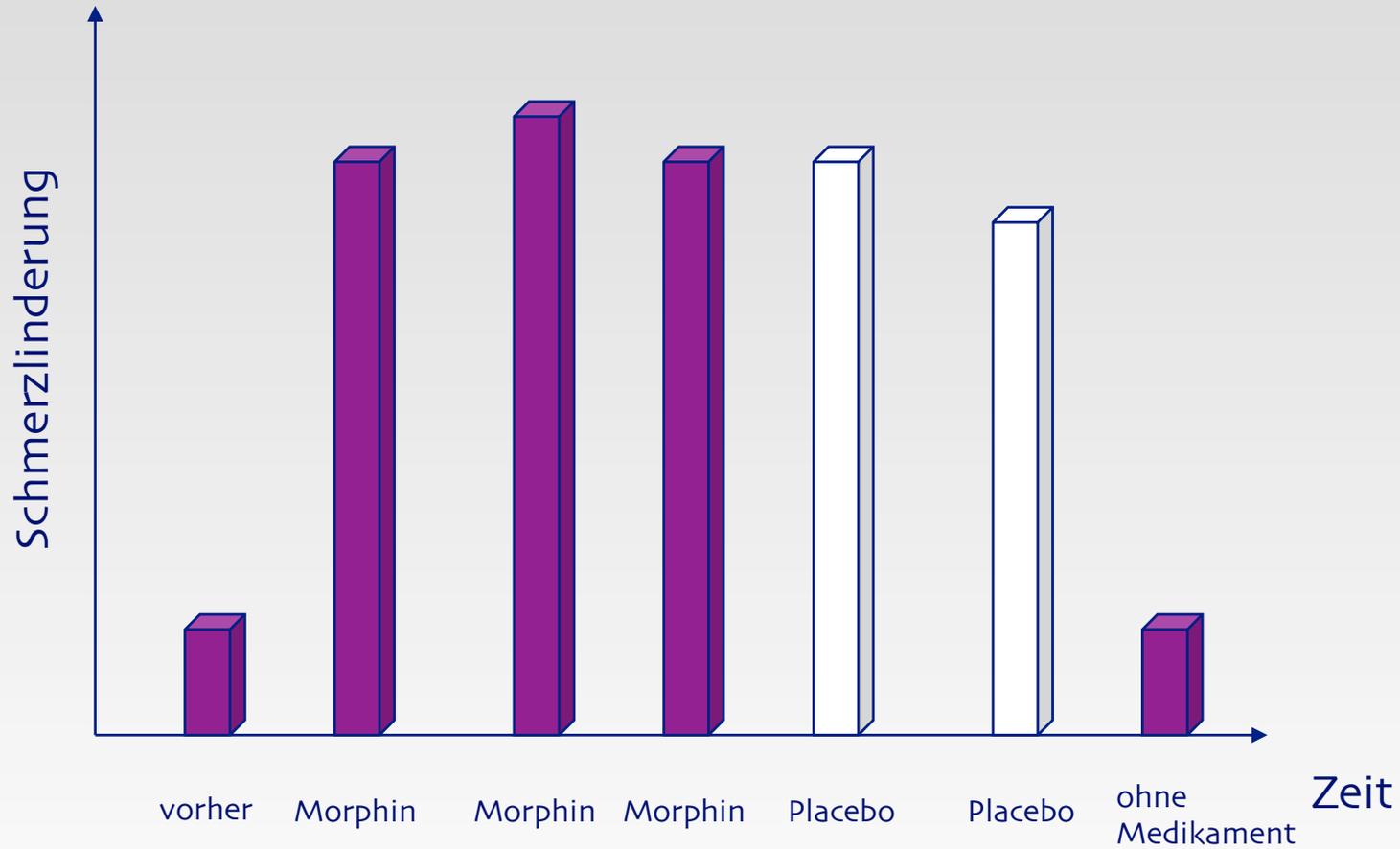
1082 Patienten

durchschnittlicher
Placeboeffekt 35 %





Placeboinduzierte Schmerzlinderung

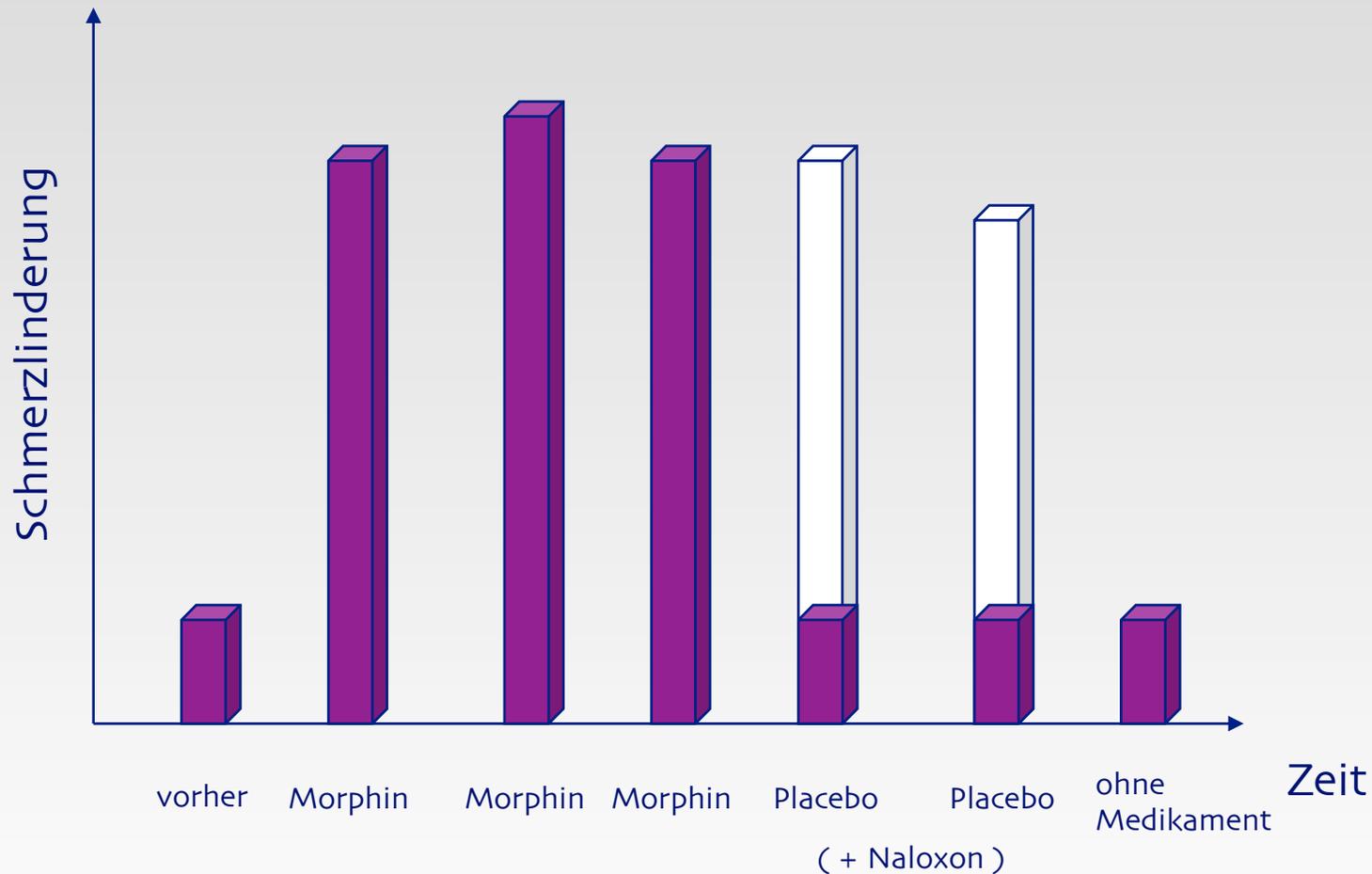


The mechanisms of placebo analgesia. Levine et al. Lancet 1978; 2: 654-7



Placeboinduzierte Schmerzlinderung

... wird durch die Gabe von Naloxon aufgehoben.



The mechanisms of placebo analgesia. Levine et al. Lancet 1978; 2: 654-7



AM PLACEBOEFFEKT BETEILIGTE FAKTOREN DER WIRKERWARTUNG

- Einfluss der Merkmale des Präparates bzw. der Intervention (Darreichungsform, Nebenwirkungen)
- Einfluss der Instruktion (Suggestion)
- Einfluss des Verordnenden (empathisch, optimistische Persönlichkeit, Arzt-Patient-Beziehung, Arzt/Pflegepersonal)
- Einflüsse von Seiten des Patienten (Angstniveau, Attribuierung, Wirkerwartung)
- Wechselwirkungen (z.B. Instruktion und Persönlichkeit, Ort der Anwendung und therapeutische Haltung, Zimmerpflanzen)



Beteiligte Faktoren an der Wirkerwartung

Einfluss der Merkmale des Präparates bzw. der Intervention
(Darreichungsform, Nebenwirkungen)

„Farbige Pillen“ suggerieren spezifische Wirkungsweisen

blau: sedierend; helfen bei Erregungszuständen

pink: stimulierend

grün: gegen Angstzustände / Schmerzen

gelb: gegen Depressionen

rot: gegen Schmerzen & Entzündungen

Beteiligte Faktoren an der Wirkerwartung

Einfluss der Merkmale des Präparates bzw. der Intervention
(Darreichungsform, Nebenwirkungen)

- ☞ **Besonders kleine/große Pillen wirken besser als normal große?!**
- ☞ **Operationen > Spritzen > Pflaster > Tropfen > Tabletten**
A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee

> ... the outcomes after arthroscopic lavage or arthroscopic debridement were not better than those after a placebo procedure ...
(Schmerz, Funktion, Katamnese 24 Monate)

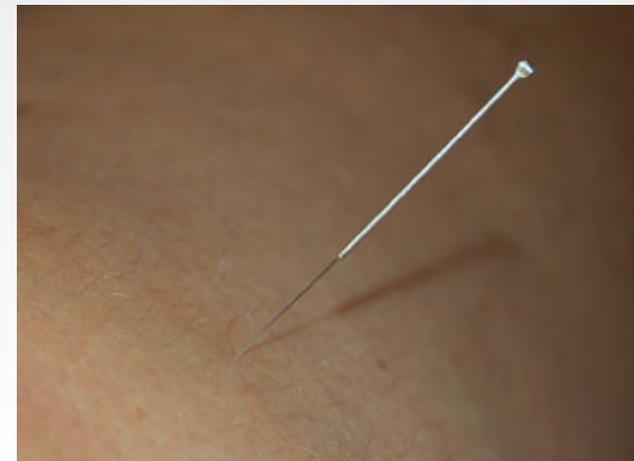
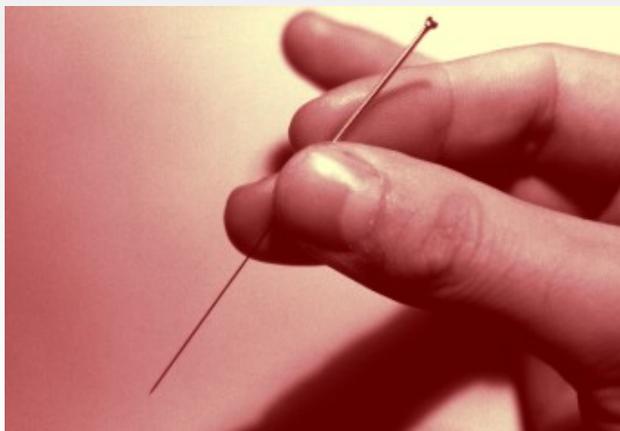
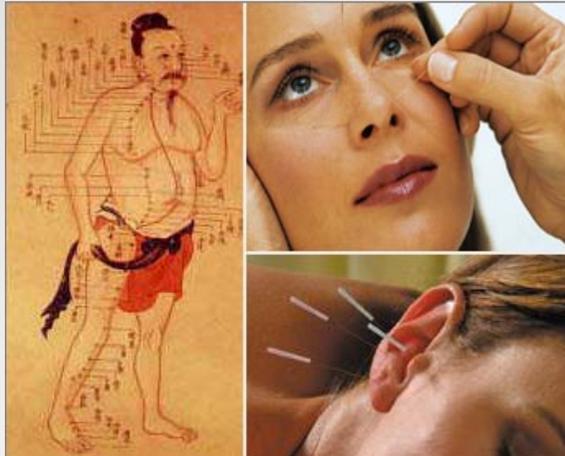


Moseley et al. 2002 N Engl J Med. 11; 347(2): 81-8



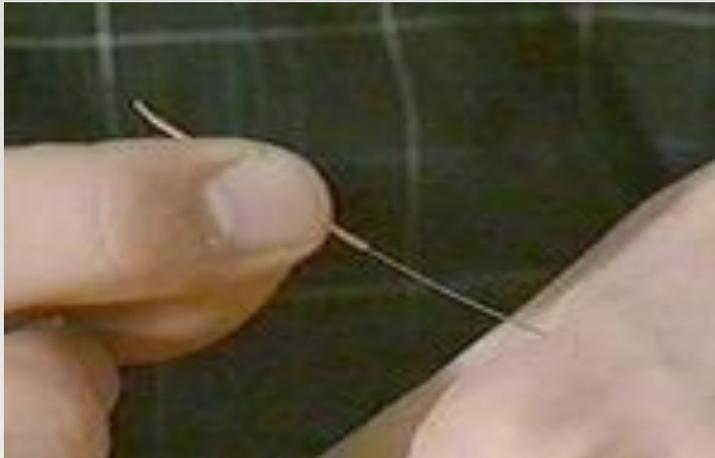
BEI DER WIRKERWARTUNG BETEILIGTE FAKTOREN AM BEISPIEL AKUPUNKTUR

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de

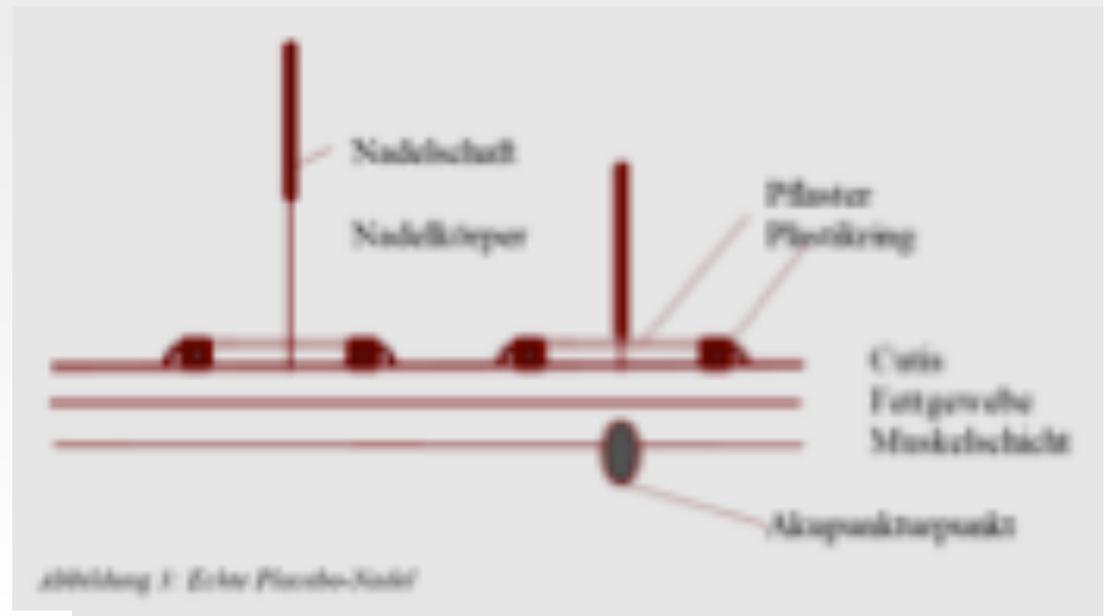


BEI DER WIRKERWARTUNG BETEILIGTE FAKTOREN AM BEISPIEL AKUPUNKTUR

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



Placebo-Akupunktur



MMW, 10.04.2008

Scheinakupunktur besser als Akupunktur

Diese Studie dürfte auch die Skeptiker überraschen, die schon immer vermutet hatten, dass die Akupunkturwirkung ein reiner Placeboeffekt ist. Placebo wirkte hier nämlich signifikant besser als das Verum.



Zerstört der kleine Pieks den ganzen Akupunkturreffekt?

Amerikanische Forscher randomisierten 270 Patienten mit Tennisellenbogen oder ähnlichen Schmerzsyndromen im Arm in zwei Gruppen. Die Experimentalgruppe erhielt über vier Wochen achtmal Akupunktur, während die Kontrollgruppe eine Placeboakupunktur mit der sogenannten Streitberger-Nadel erhielt. (Diese Nadel penetriert die Hand nicht, sondern verkürzt sich ähnlich wie ein Teleskop.)

Bei Therapieende waren die Schmerzen in der Placebogruppe signifikant deutlicher reduziert als in der Experimentalgruppe. Dieser Unterschied war nach acht Wochen nicht mehr signifikant.

Wirkerwartungseffekte (Beispiel Aspirin)

u.e.gle@klinik - kinzigtal.de



Wirkerwartungseffekte (Beispiel Aspirin)

Die pharmazeutische Industrie nutzt Wirkerwartungseffekte bei der Vermarktung ihrer Präparate durch Werbung und Galenik.

- Aspirin 500mg ASS
- Aspirin Direkt 500mg ASS
- Aspirin Effect 500mg ASS
- Aspirin Migräne 500mg ASS
- Aspirin plus C 400mg ASS + 240mg Vitamin C
- Aspirin forte 500mg ASS + 50mg Coffein
- Aspirin complex 500mg ASS + 30mg Pseudoephedrin-Hydrochlorid





Der komplexe Placeboeffekt

u.e.gle@klinik -kinzigtal.de





M. Balint (1964)

Der Arzt, sein Patient und die Krankheit

Arzt-Patient-Interaktion -> Droge Arzt

L.C. Kolb (1982)

Attachment behavior and pain complaints

„pain as a cry for security“

„search for intervention as attachment searching“

Psychosomatics 23: 413-25

BINDUNGS-DIATHESE-MODELL FÜR CHRONISCHEN SCHMERZ

Meridith et al 2007

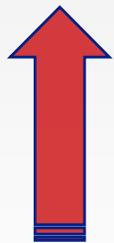
u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



Schmerz-
stimulus
als Stressor



unsichere
Bindung



ACE

kognitive Bewertung

Schmerz =
Bedrohung

neg. Selbst-
wirksamkeit

Vermeiden von
od. Suche nach
Abhängigkeit

Folgen der Bewertung

ungünstige
Coping-
strategien
(u.a. Kata-
strophisieren)

emot. Beein-
trächtigung
(Angst/
Depression
bzw. Ärger)

Folgen für Adaptation

chron.
Schmerz

schwierige
A-P-Beziehung

einge-
schränkte
Lebensqualität

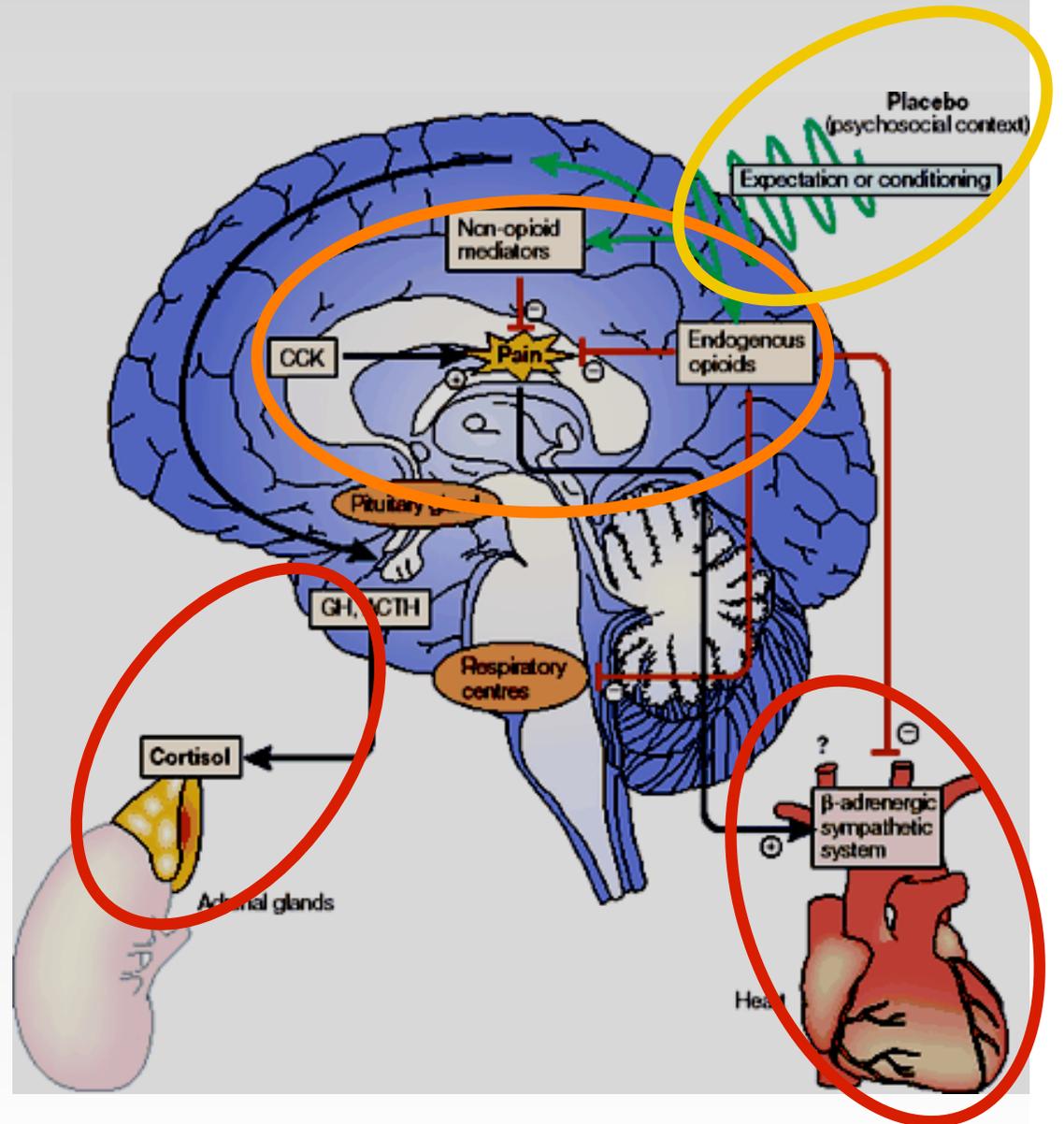
neg. Ergebnis
von Reha

NEUROBIOLOGIE DES PLACEBO-EFFEKTS I

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de

Welche Faktoren sind wirksam?

- Stressreduktion
- Neurotransmitter
- Konditionierungen



PHARMAKOLOGIE DER DROGE ARZT

PLAZEBO

(„ich werde gefallen“)

- ▶ Konditionierung (Hormone, Immunsystem)
- ▶ (verbal induzierte Erwartung)
- ▶ durch endogene Opioide bedingt
- ▶ Aktivierung in Thalamus, SI und SII (somatotop) ACC (Affekt, Erwartung), Amygdala (Stress), PAG (deszend. Hemmung), Insula
- ▶ Effekt durch Naloxon (Opioid-Antagonist) aufhebbar

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



NEUROBIOLOGIE DES PLACEBO-EFFEKTS II

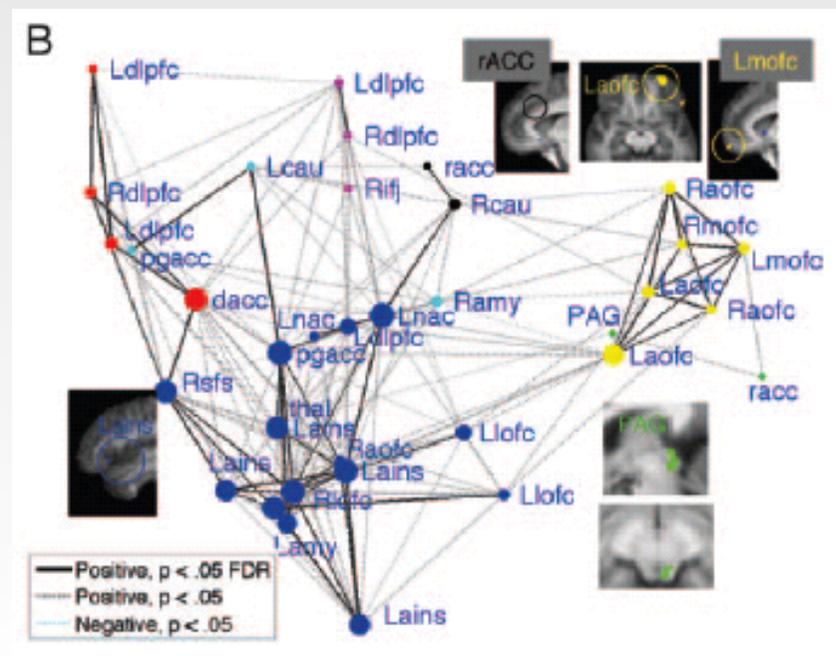
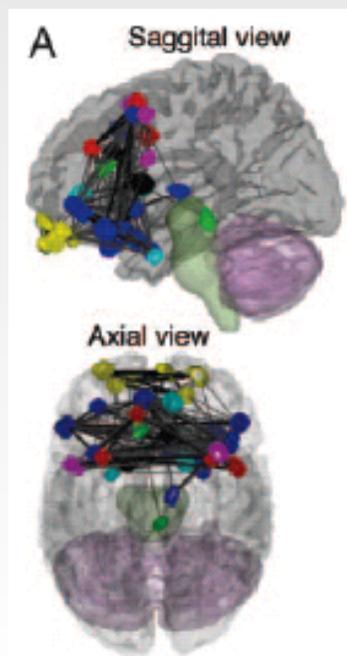
Wagner et al 2007, PNAS 104: 11056-61

Placebo-Behandlung führt zu einer erhöhten Aktivität von Endorphinen in Opioid-Rezeptor reichen limbischen und paralimbischen Strukturen.

Differenzierung von mindestens zwei Opioid-Systemen möglich:

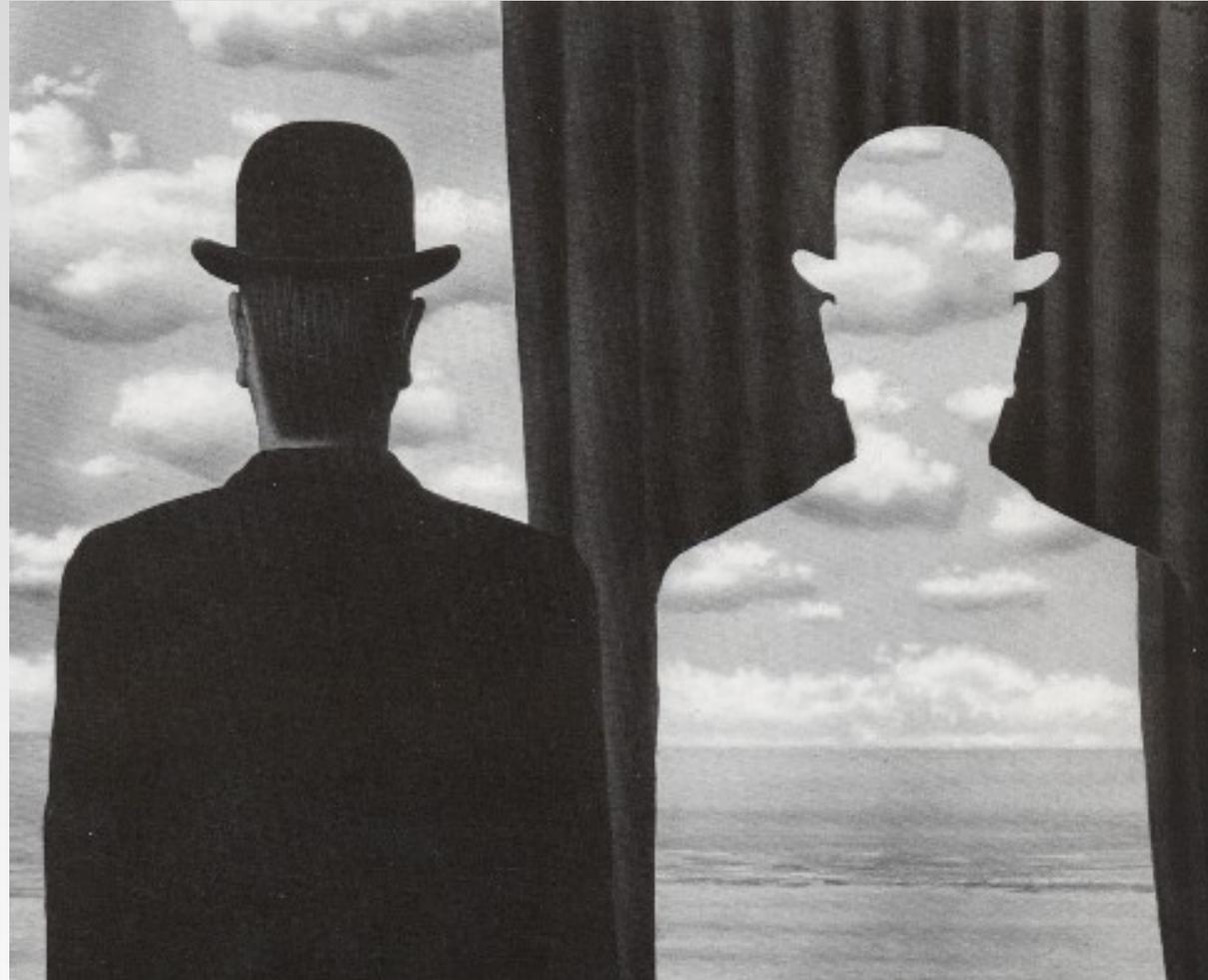
- Potenzierung der Endorphin-Ausschüttung (orbitofrontaler Cortex, re ACC, re Amygdala, Ncl. accumbens, Thalamus, Ncl. Caudatus, PAG, VTA)
- Reduzierung der antizipatorischen Endorphin-Antwort auf Bedrohung (dorso-lat. PFC, li Amygdala, vordere Insula, pgACC)

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de





u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



Ist der Nocebo die Kehrseite des Plazebo?



Würden Sie eine Substanz einnehmen, wenn Sie folgende Nebenwirkungen im Beipackzettel lesen?

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Verstopfung
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Allergische Reaktionen auf einzelne Inhaltsstoffe
- Zahnverfall



Bei längerer und insbesondere überdosierter Einnahme sind Fälle von süchtiger Abhängigkeit, Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes (Zuckerkrankheit) erwiesen.

In diesem Zusammenhang kann die Einnahme zu Bewusstlosigkeit, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nervenausfällen, Nierenversagen, Erblindung, hohem Fieber und zu Amputation von Gliedmaßen führen.

Auch Todesfälle treten auf.

Schokolade®



PHARMAKOLOGIE DER DROGE ARZT

PLAZEBO

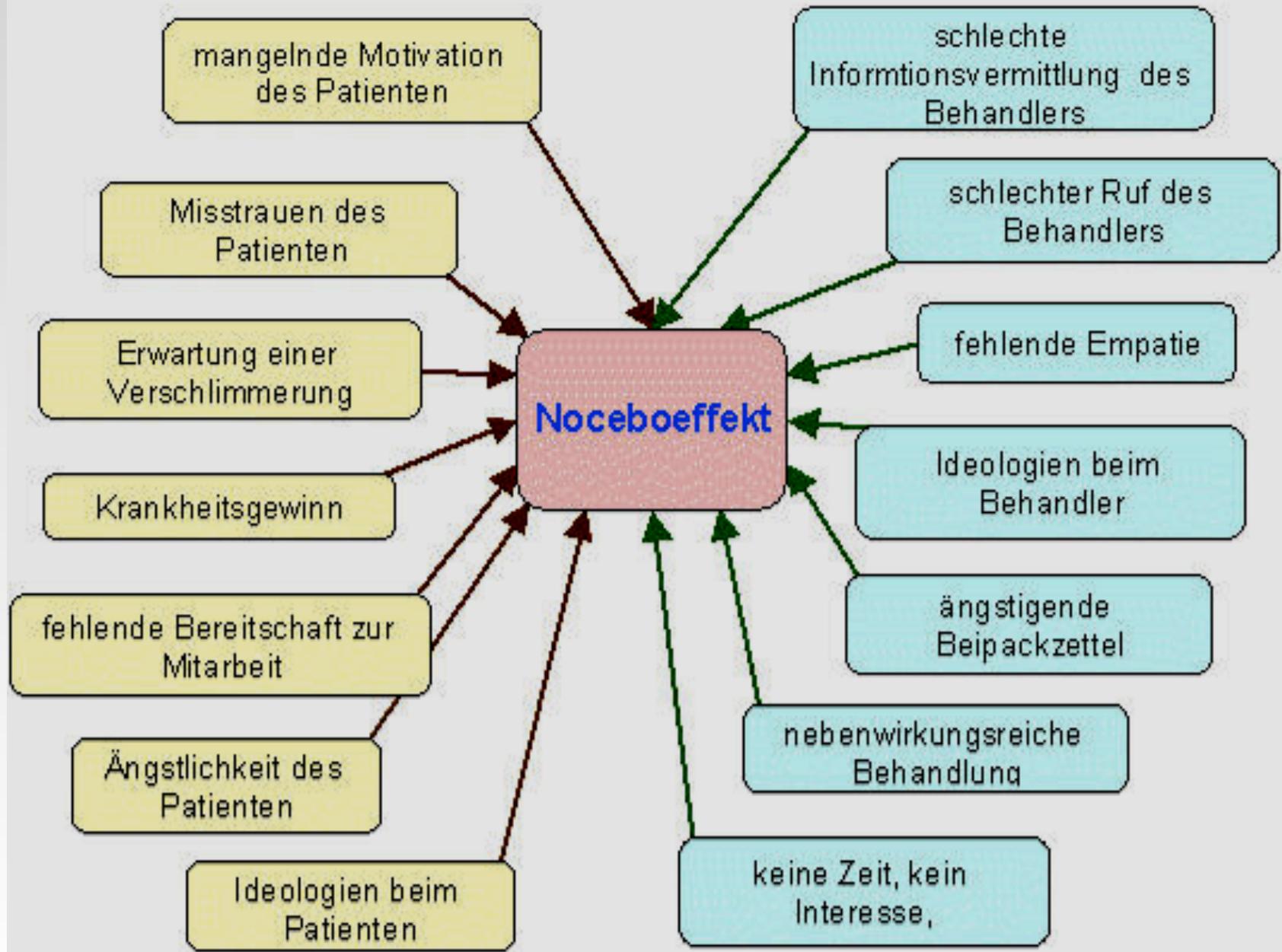
(„ich werde gefallen“)

- Konditionierung (Hormone, Immunsystem)
- (verbal induzierte Erwartung)
- durch endogene Opiode bedingt
- Effekt durch Naloxon (Opioid-Antagonist) aufhebbar
- Aktivierung in Thalamus, SI und SII (somatotop) ACC (Affekt, Erwartung), Amygdala (Stress), PAG (deszend. Hemmung), Insula

NOCEBO

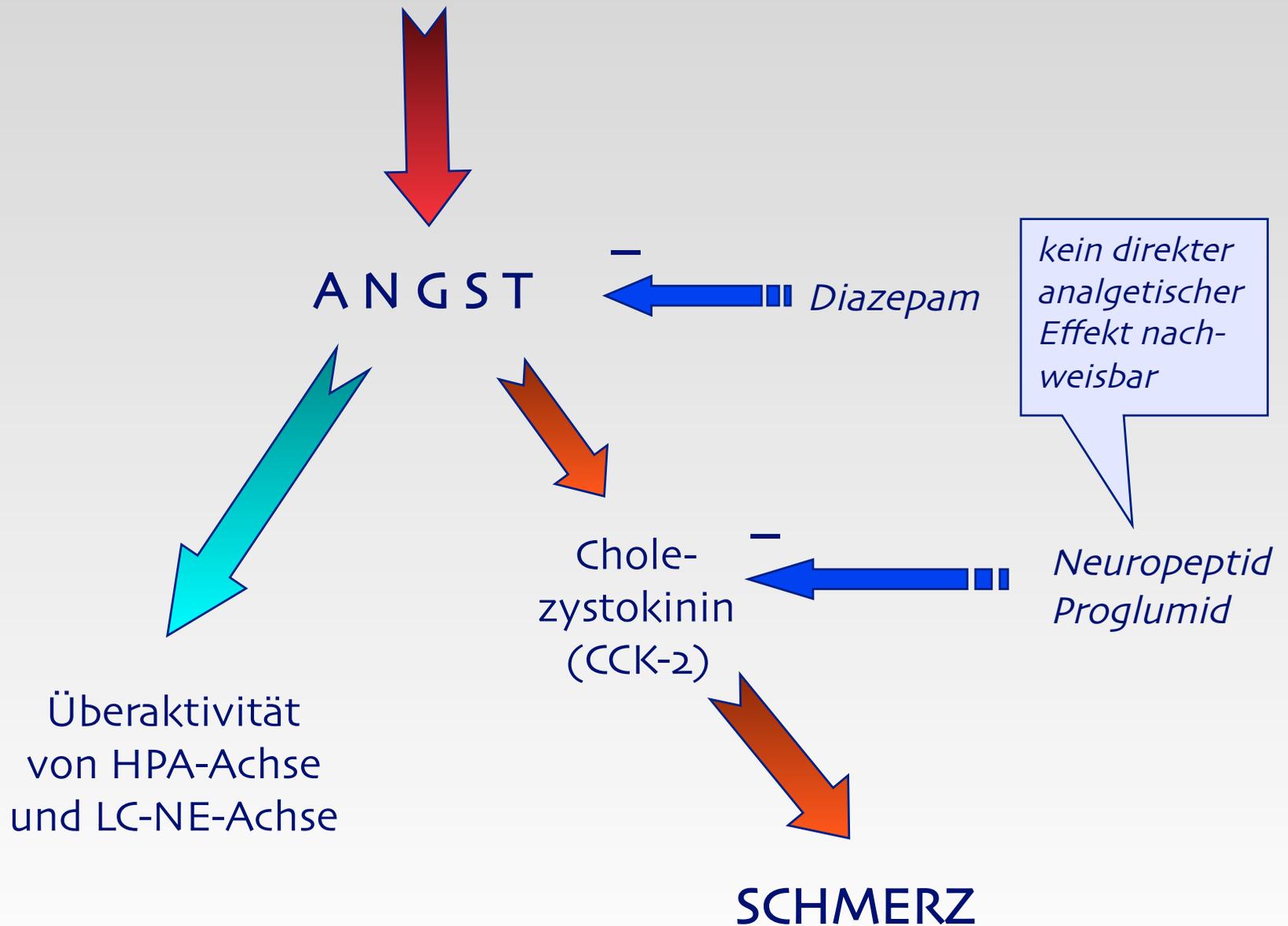
(„ich werde schaden“)

*Phylogenetische Sinnhaftigkeit
Negative Erfahrungen müssen nicht gemacht („gelernt“) werden,
sondern können über Sprache vermittelt werden*



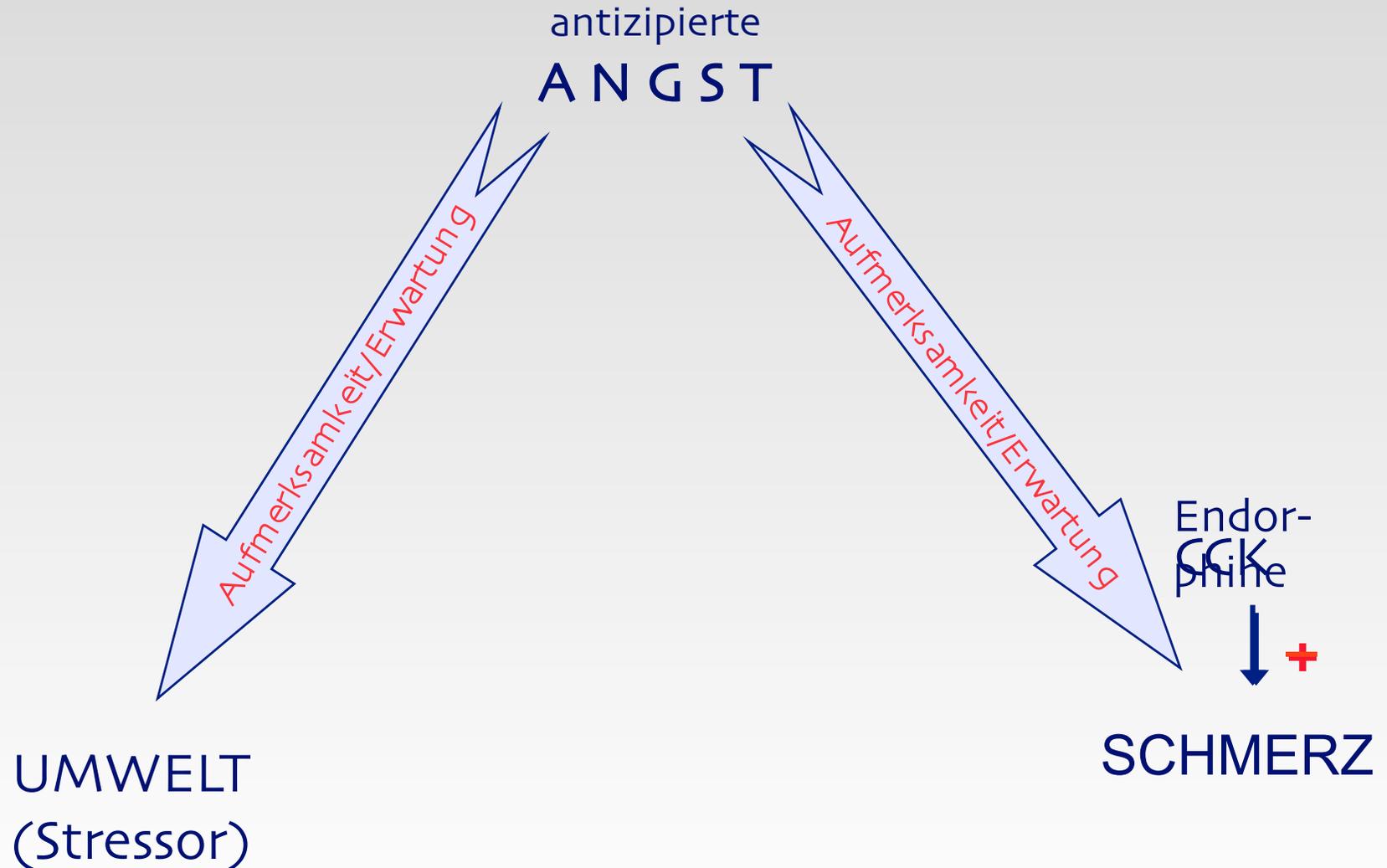
Nocebo-Suggestion

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



NOCEBO-INDUZIERTE HYPERALGESIE VS. STRESS-INDUZIERTE ANALGESIE

u.e.gle@klinik -kinzigtal.de





NOCEBO UND ARZT-PATIENT-BEZIEHUNG

- ▶ Noceboeffekte können bei allen ärztlichen und pflegerischen Handlungen durch die Art und Weise, wie Information vermittelt wird, auftreten.
- ▶ Noceboeffekte sollten als Risikofaktoren bei jedweder Art therapeutischer Maßnahmen berücksichtigt werden, da sie einen positiven Heilungseffekt be- bzw. sogar verhindern können.
- ▶ Das Risiko steigt mit der Zahl aufgesuchter Behandler
- ▶ Dies gilt nicht nur in chirurgischen Fächern, sondern auch im Bereich der Schmerztherapie (>> Opiattherapie) und der Psychotherapie
- ▶ Ein wesentlicher Risikofaktor ist dabei die Erkennung eines unsicheren Bindungsmusters im Rahmen der Arzt-Patient-Beziehung
- ▶ Der Einsatz von Nocebos sollte aus ethischen und juristischen Gründen wissenschaftlichen Studien vorbehalten bleiben.

BINDUNGS-DIATHESE-MODELL FÜR CHRONISCHEN SCHMERZ

Meridith et al 2007

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



ACE

Nocebo
als
Stressor



unsichere
Bindung



*kognitive
Bewertung*

Schmerz =
Bedrohung

neg. Selbst-
wirksamkeit

Vermeidung
von/
Suche nach
Abhängigkeit

*Folgen der
Bewertung*

ungünstige
Coping-
strategien
(Katastro-
phisieren)

emot. Beein-
trächtigung
(Angst/
Depression)



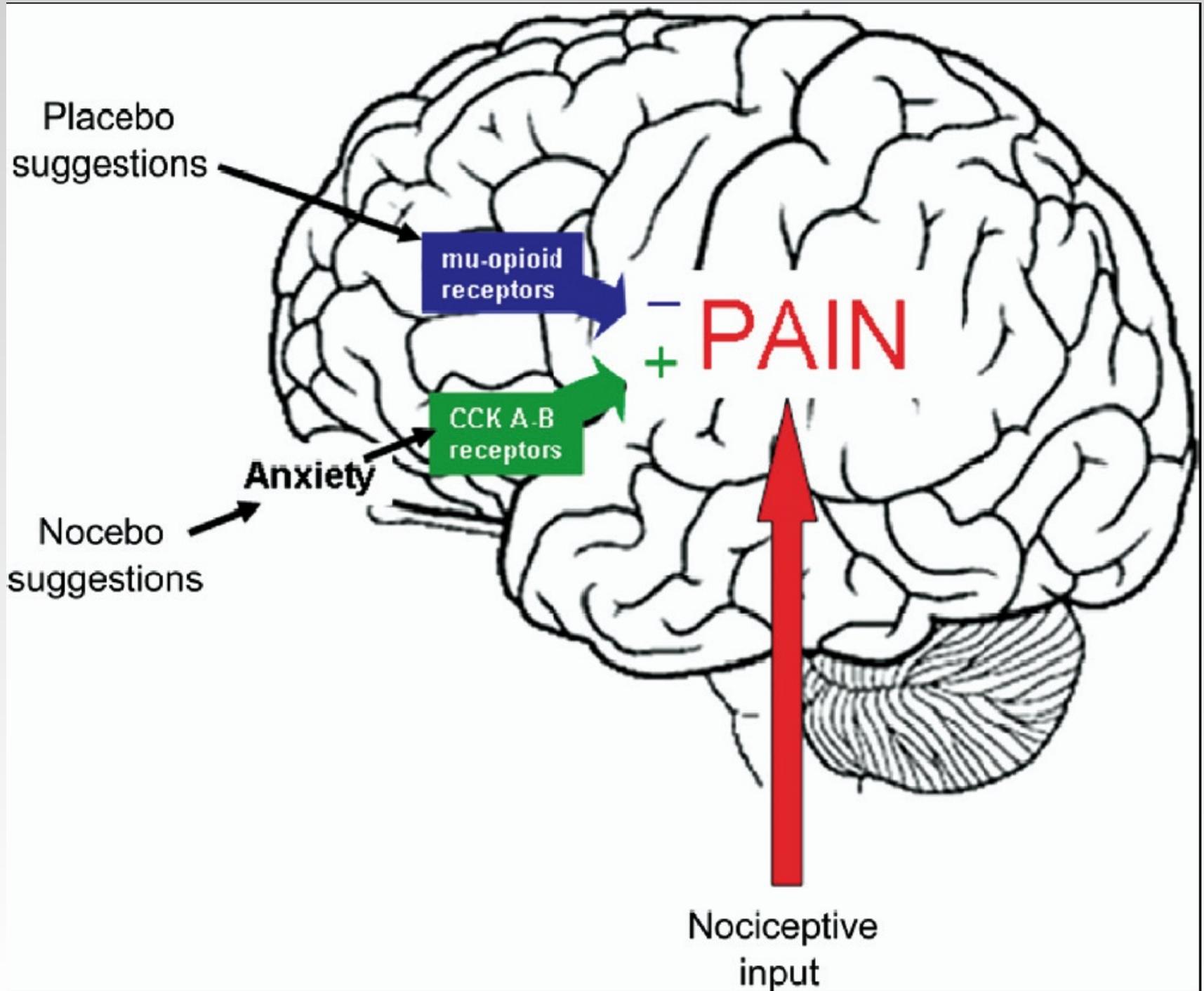
*Folgen für
Adaptation*

chron.
Schmerz

schwierige
A-P-Beziehung

einge-
schränkte
Lebensqualität

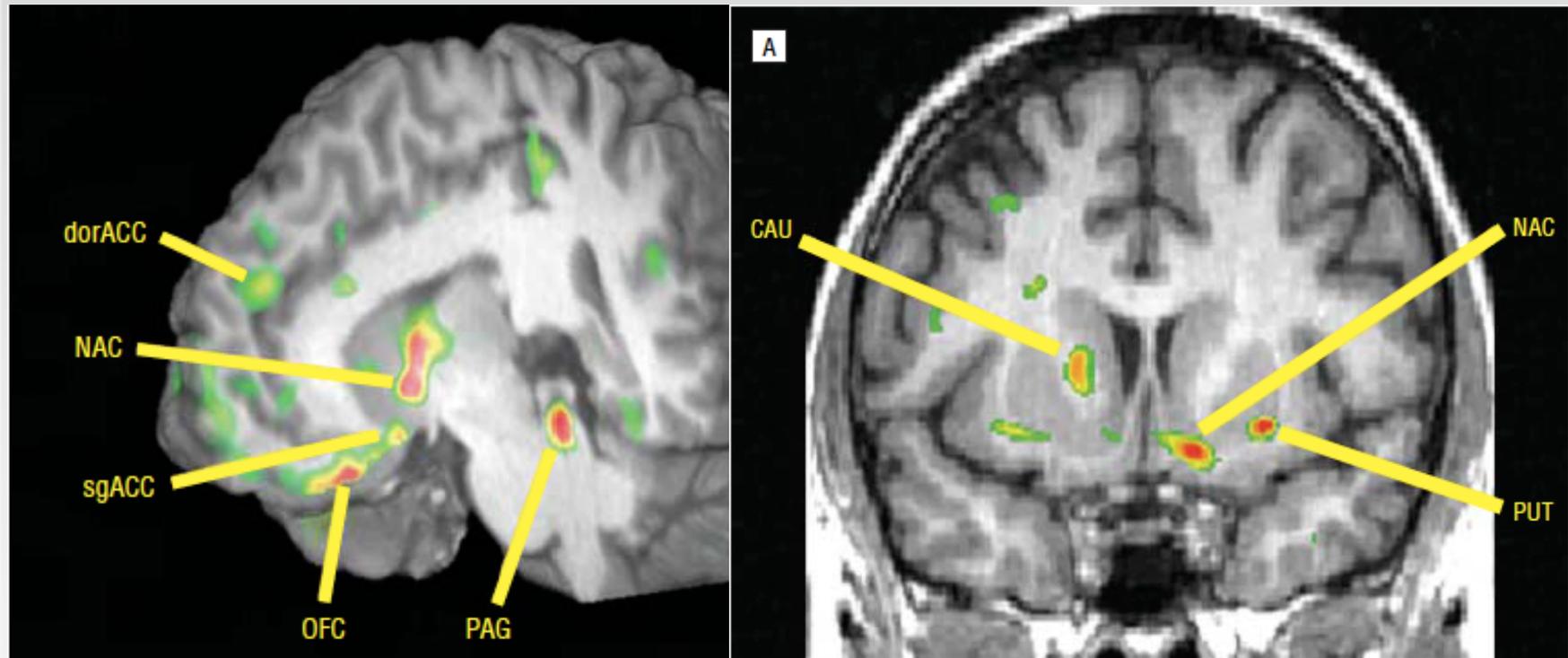
neg. Ergebnis
von Reha



Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses

David J. Scott, BS; Christian S. Stohler, DDS, PhD; Christine M. Egnatuk, BS; Heng Wang, PhD; Robert A. Koeppe, PhD; Jon-Kar Zubieta, MD, PhD

u.e.gle@klinik-kinzigtal.de



Conclusions: Placebo and nocebo effects are associated with opposite responses of DA and endogenous opioid neurotransmission in a distributed network of regions. The brain areas involved in these phenomena form part of the circuit typically implicated in reward responses and motivated behavior.



Vielen Dank!

u.egle@klinik-kinzigtal.de

