UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Universitätsklinikum Leipzig

Medizin ist unsere Berufung.

PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

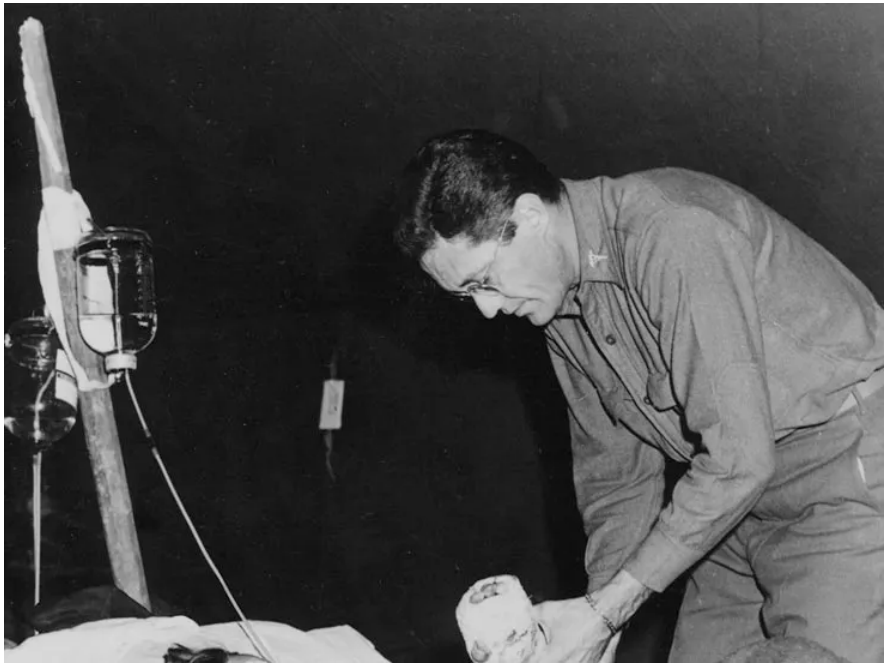
Prof. Dr. Anja Mehnert-Theuerkauf

Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Vorlesung WiSe 2026/27

Eine häufig erzählte, historisch jedoch nicht gesichert belegte Anekdote berichtet, dass der amerikanische Arzt **Henry K. Beecher** im Zweiten Weltkrieg ein Lazarett für verwundete US-Soldaten leitete. Als dort das schmerzbetäubende Morphium ausging, verabreichte er den leidenden Männern stattdessen Kochsalzlösung, welche diese aber für Morphium hielten.

Was eigentlich ein Akt der Verzweiflung war, zeigte verblüffende Wirkung: Ein Teil der Verwundeten, die Kochsalzlösung bekommen hatten, bestätigte, dass ihre Schmerzen nachgelassen hatten oder gar verschwunden seien.



Henry K. Beecher, Lt. Col. Medical Corps, US Army, tending to a wounded soldier, Anzio, Italy, 1944. Courtesy of Edward Lowenstein, MD https://medium.com/thebigroundtable/the-moralist-ad8159ebe6be

Aus: U Bingel & S Benson (2025). Dein Körper glaubt dir alles (S. 53) Stuttgart: Herbig

LERNZIELE

PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

- **Definitionen** von Placebo- und Noceboeffekten kennen
- **Einflussfaktoren** auf die Placeboantwort kennen: **Lernprozesse**, **Erwartung** und **Arzt-Patient-Kommunikation**
- Die Bedeutung von **Open-Hidden-Paradigmen** kennen
- Bedeutung von Placebo- und Noceboeffekten im **klinischen Alltag** kennen
- Implikationen für **ärztliche Gesprächsführung** im Umgang mit Schmerzen skizzieren.

DEFINITION

PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

- Bei jeder medizinischen Behandlung (z.B. Medikamentengabe) lassen sich **spezifische Effekte** unterschieden, die auf die charakteristischen Elemente der Intervention zurückgehen, von **Kontexteffekten** unterscheiden.
- **Placeboeffekte** sind günstige, **Noceboeffekte** ungünstige Veränderungen von Symptomen oder Körperfunktionen. Sie entstehen durch **psychobiologische Mechanismen des Behandlungskontexts**, vor allem durch Erwartungen, Lernerfahrungen und die Beziehung zwischen Patientin bzw. Patient und Behandelnden.
- **Placeboeffekte** und **Noceboeffekte** können nach Gabe eines Scheinpräparats und als Teil aktiver Behandlungen auftreten.

Häuser et al., (2012), Evers et al. (2018); Schedlowski et al. (2015)

DEFINITION

PLACEBOANTWORT ≠ PLACEBOEFFEKT

- **Placebo- bzw. Noceboantwort**: die gesamte nach einer Placebogabe beobachtete Veränderung, einschließlich Spontanverlauf und Regression zur Mitte und weitere Einflüsse.
- **Placebo-/Noceboeffekt**: der auf psychobiologische Mechanismen des Behandlungskontexts zurückzuführende Anteil.

Preston et al., 2000, de la Cruz et al., 2010, Rief et al., 2009, Bingel & Rief, 2015

PLACEBOEFFEKTE

- Placeboeffekte erreichen bei verschiedenen Indikationsgruppen 50-80% der Effekte von wissenschaftlich fundierten therapeutischen Interventionen, z.B.
  - bei Antihypertensiva,
  - Fatigue bei Krebspatienten,
  - Antidepressiva

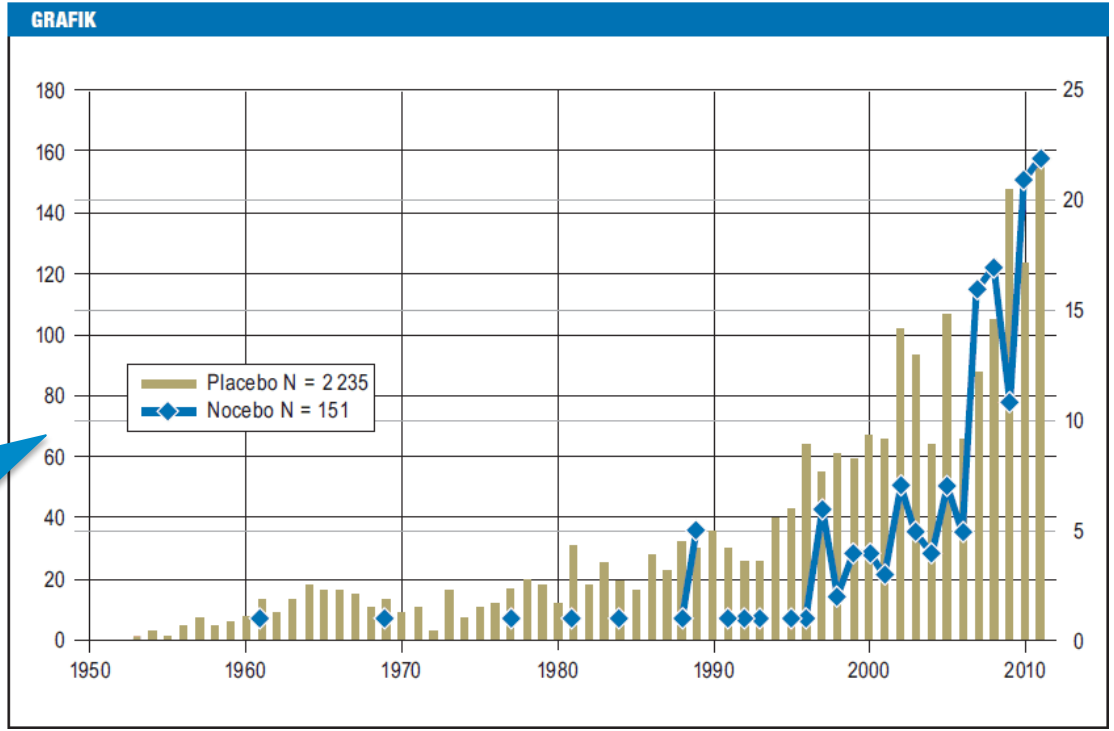


Foto: Sophie Lécuyer, NYT 2016

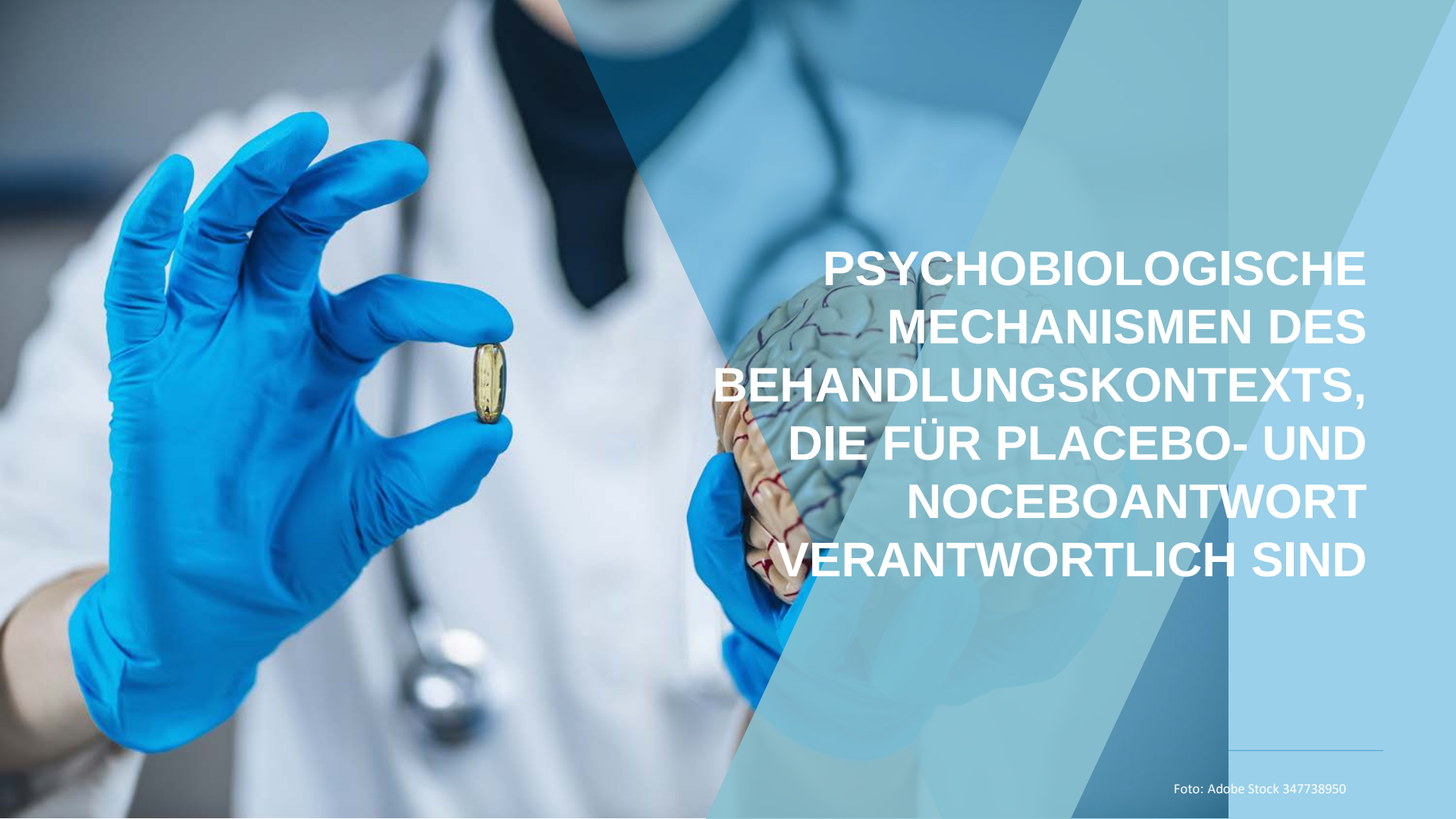
Preston et al., 2000, de la Cruz et al., 2010, Rief et al., 2009, Bingel & Rief, 2015

PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

Anzahl der Studien
zum Placeboeffekt und
zum Noceboeffekt
zwischen 1950 und 2011



Häuser et al., 2012



PSYCHOBIOLOGISCHE MECHANISMEN DES BEHANDLUNGSKONTEXTS, DIE FÜR PLACEBO- UND NOCEBOANTWORT VERANTWORTLICH SIND

Foto: Adobe Stock 347738950

EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PLACEBOANTWORT



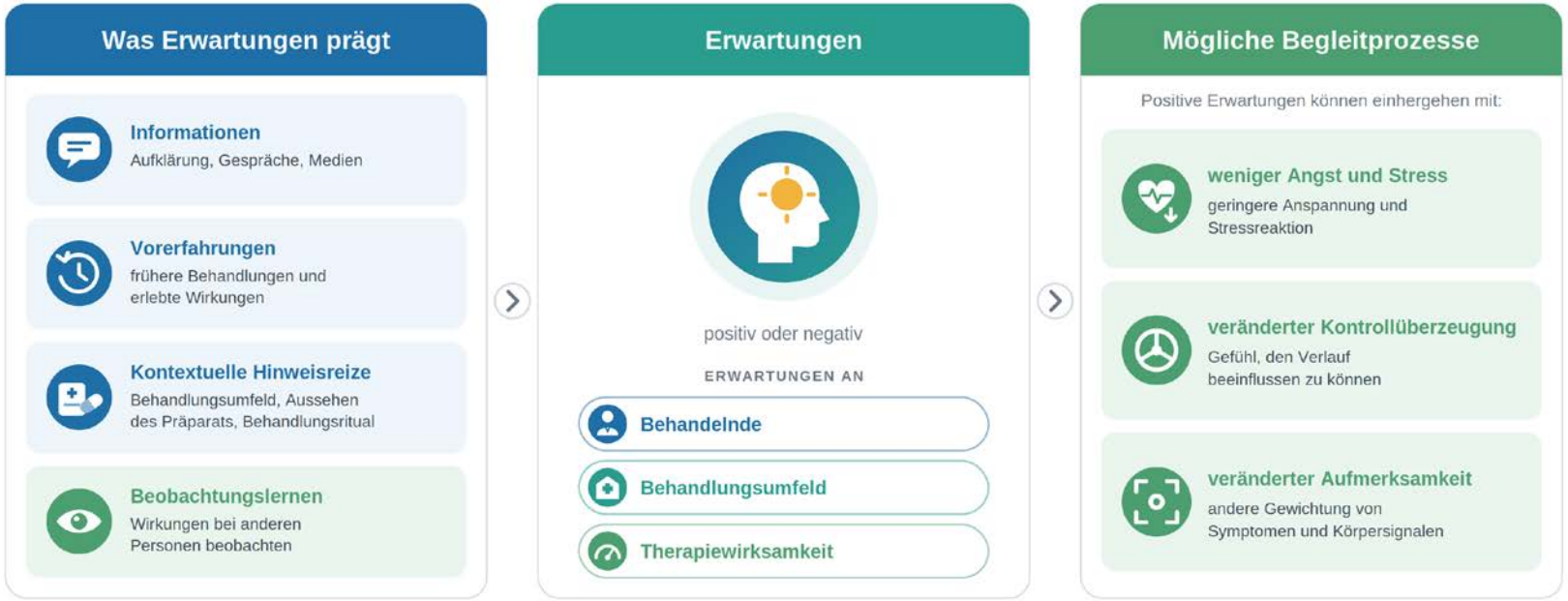
Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. Pharmacological Reviews , 67 (3) 697-730

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

- Sowohl Placebo- als auch Noceboeffekte beruhen wesentlich auf **Erwartungs- und Lernprozessen**, die sich gegenseitig beeinflussen können.
- **Erwartungen** an Behandelnde, Behandlungsumfeld und Therapiewirksamkeit werden durch Informationen, Vorerfahrungen und kontextuelle Hinweisreize geprägt.
- Positive Erwartungen können mit weniger Angst und Stress sowie veränderter Kontrollüberzeugung und Aufmerksamkeit einhergehen. Auch Beobachtungslernen ist relevant.

Evers et al. (2018); Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. Pharmacological Reviews , 67 (3) 697-730

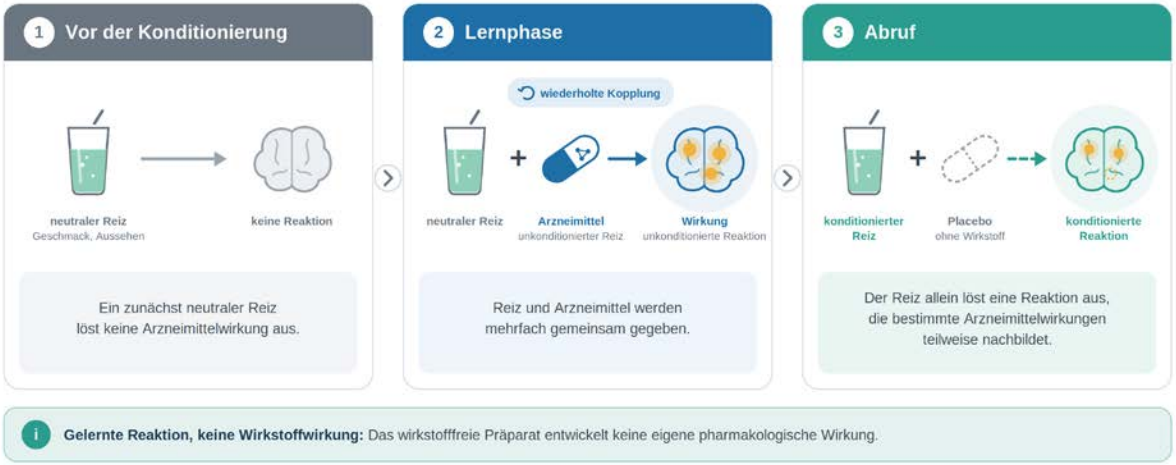
ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE



Evers et al. (2018); Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. Pharmacological Reviews , 67 (3) 697-730

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

Klassische Konditionierung: Ein zunächst neutraler Reiz (z. B. Geschmack oder Aussehen eines Präparats) wird wiederholt mit einer Arzneimittelwirkung gekoppelt. Anschließend kann der Reiz allein eine konditionierte Reaktion auslösen, die bestimmte Wirkungen des Medikaments teilweise nachbildet. Das wirkstofffreie Präparat entwickelt dadurch keine eigene pharmakologische Wirkung.



Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. Pharmacological Reviews , 67 (3) 697-730, Amanzio & Benedetti (1999).

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

- Nach wiederholter Gabe von Morphin im Kontext experimenteller ischämischer Armschmerzen kann eine anschließend im gleichen Kontext verabreichte Kochsalzlösung eine konditionierte Schmerzlinderung auslösen.
- Diese morphinkonditionierte Analgesie kann durch Naloxon gehemmt werden: Hinweis auf die Beteiligung endogener Opioide.
- Nicht jede Placeboanalgesie ist opioidvermittelt; nach Konditionierung mit nichtopioiden Analgetika sind auch naloxonunempfindliche Reaktionen möglich.

Naloxon ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Opioid-Antagonisten, der als Antidot zur Aufhebung der Effekte von Opioiden eingesetzt wird

Amanzio & Benedetti, 1999, Bingel & Rief, 2015

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

- Konditionierte pharmakologische Reaktionen, die auch ***ohne*** gerichtete Erwartung des Patienten entstehen können, wurden in verschiedenen körperlichen Systemen demonstriert:
  - Schmerzsystem
  - Motorisches System
  - Immunsystem
  - Autonomes Nervensystem

Amanzio & Benedetti, 1999, Bingel & Rief, 2015

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

- Der Einfluss der Faktoren Erwartung und Konditionierung für die Entstehung der Placeboantwort ist in verschiedenen körperlichen Systemen unterschiedlich:
  - ***Schmerz, Stimmung (Depression) und Motorik*** sind stark durch Erwartungseffekte zu beeinflussen!
  - ***Autonome Körperfunktionen wie Immunfunktionen oder Hormonausschüttung*** lassen sich weniger durch Erwartung, sondern wahrscheinlich ausschließlich durch Konditionierung beeinflussen!

Amanzio & Benedetti, 1999, Bingel & Rief, 2015

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

Grüne Erdbeermilch mit leichtem Lavendelgeruch

Studien zur Konditionierung von Placeboantworten



ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

- **Das Team um Manfred Schedlowski (Essen) untersuchte den Aspekt der Lernprozesse auf den Placebo-Effekt**, im Rahmen einer klassischen Konditionierung, entsprechend den berühmten Versuchen mit den Pawlowschen Hunden.
- *„Die Medizinstudenten tranken verschiedene Getränke und wählten dann diese Milch als besonders einzigartig und neu im Geschmack heraus“*


Manfred Schedlowski

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

Grüne Erdbeermilch mit leichtem Lavendelgeruch
Studien zur Konditionierung von Placeboantworten (II)

- Gesunde Versuchspersonen erhielten in vier Sitzungen über drei aufeinanderfolgende Tage Ciclosporin A zusammen mit einem charakteristisch schmeckenden Getränk.
- In der folgenden Woche wurde das Getränk zusammen mit Placebokapseln erneut verabreicht.
- Ciclosporin A ist ein Immunsuppressivum, das unter anderem zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen eingesetzt wird.

ERWARTUNGS- UND LERNPROZESSE

STUDIEN ZUR KONDITIONIERUNG

Grüne Erdbeermilch mit leichtem Lavendelgeruch
Studien zur Konditionierung von Placeboantworten (III)

- Nach erneuter Gabe des konditionierten Getränks mit Placebokapseln zeigte sich eine messbare Hemmung bestimmter Immunfunktionen, u. a. der IL-2- und IFN-γ-Produktion sowie der Lymphozytenproliferation.
- Die Ergebnisse belegen eine gelernte Modulation bestimmter Immunparameter
- Spätere Daten unterstreichen die Bedeutung wiederholter Reexpositionen.



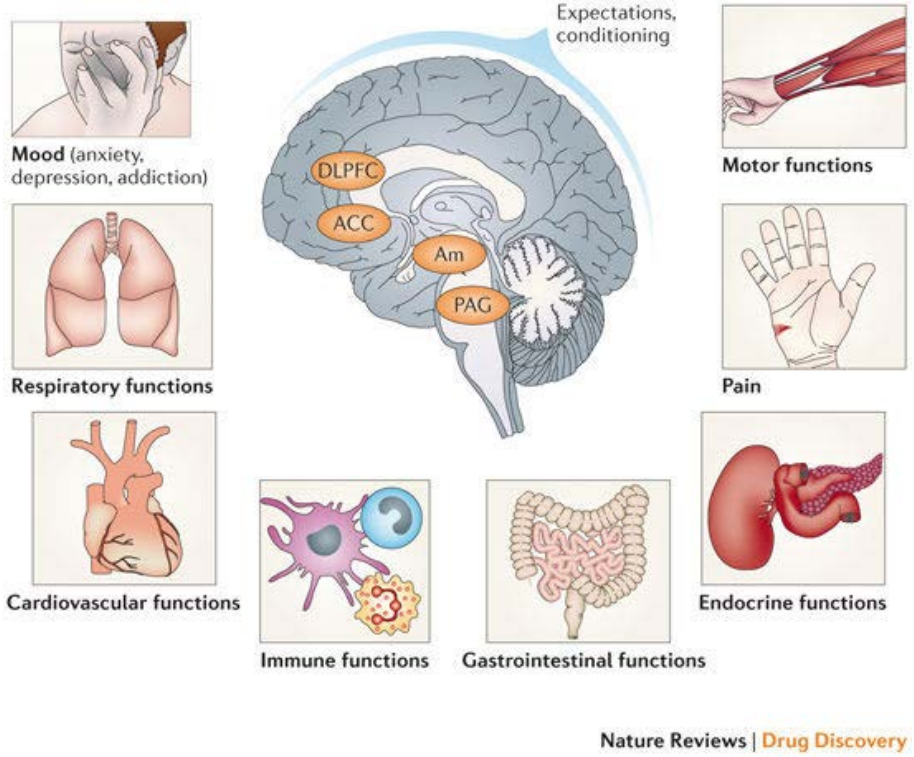
EXKURS: NEUROBIOLOGISCHE MECHANISMEN: PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

Foto: Adobe Stock 287661878

NEUROBIOLOGISCHE MECHANISMEN

PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

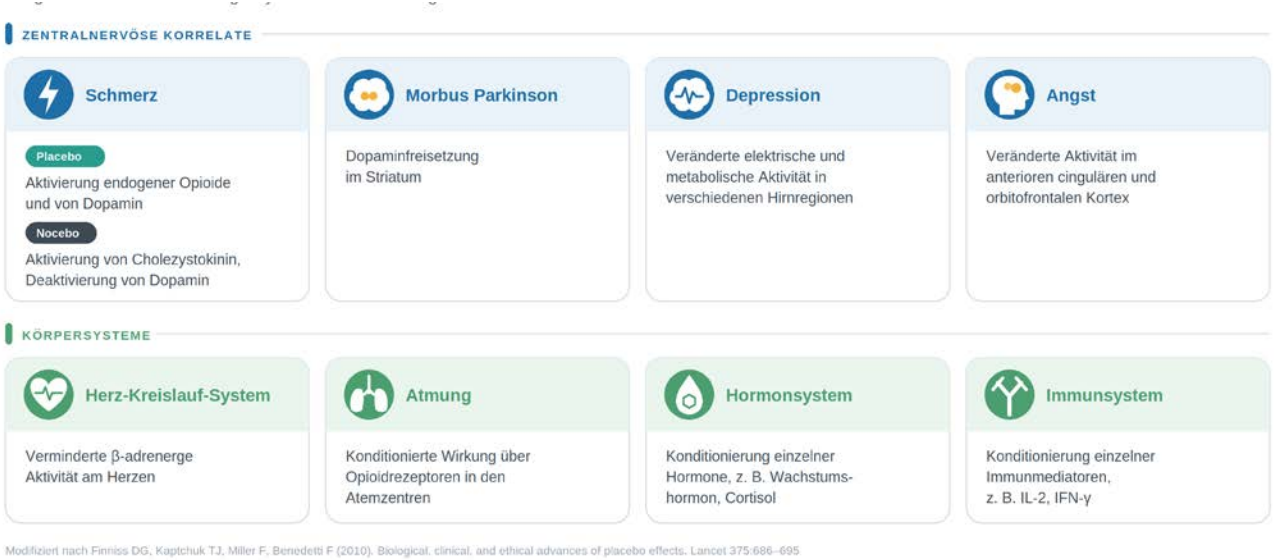
Placeboantworten liegen verschiedene psychoneurobiologische Prozesse zugrunde!



Enck et al., 2013, Bingel & Rief, 2015

NEUROBIOLOGISCHE MECHANISMEN

MECHANISMEN VON PLACEBO- UND NOCEBOANTWORTEN BEI VERSCHIEDENEN KRANKHEITSBILDERN UND UNTERSCHIEDLICHEN SYSTEMEN



Enck et al., 2013, Bingel & Rief, 2015



DER BEITRAG VON PLACEBOEFFEKTEN ZU PHARMAKOLOGISCHEN UND ANDEREN BEHANDLUNGEN

Foto: Adobe Stock 334120901

DIE BEDEUTUNG VON THERAPIEERWARTUNGEN AM BEISPIEL SCHMERZ



Quelle: Adobe Stock

DIE BEDEUTUNG VON THERAPIEERWARTUNGEN:
PLACEBO- UND NOCEBO-EFFEKTE

Studiendesign:

- gesunde Probanden erhielten eine konstante Gabe des Opioids **Remifentanil** gegen **Hitzeschmerz**, während die **Erwartungshaltung** experimentell verändert wurde. Alle drei Gruppen erhielten Remifentanil gegen die Schmerzen:

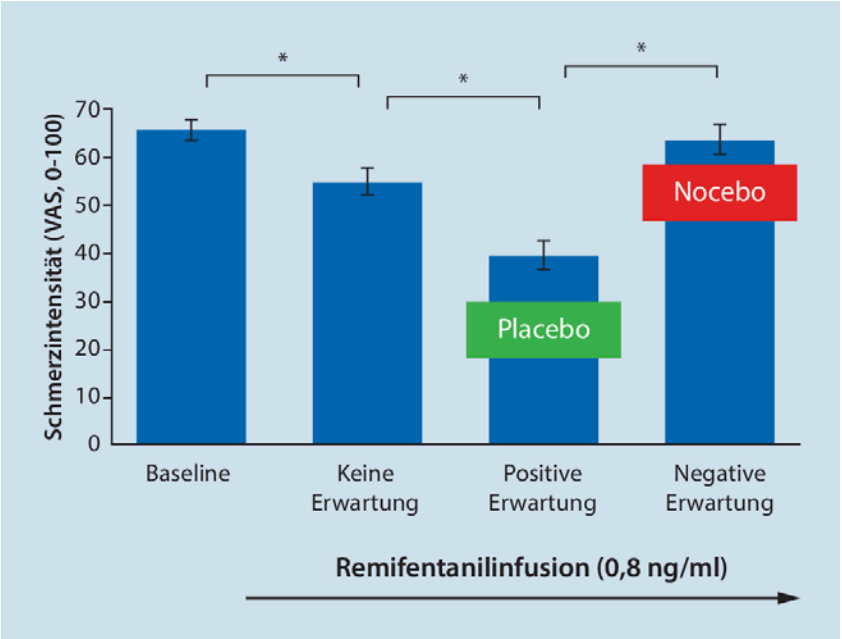
  1. **keine Analgesie-Erwartung:** Die Probanden waren nicht informiert, ob sie das Schmerzmittel erhielten = verdeckte Gabe
  2. **positive Analgesie-Erwartung:** Die Probanden wurden darüber informiert, dass sie ein Schmerzmittel erhielten
  3. **negative Erwartung mit Hyperalgesie** (*erhöhte Schmerzwahrnehmung)*: Die Probanden wurden darüber informiert, dass sie kein Schmerzmittel bekommen würden und dass dies die Schmerzen vorübergehend verstärken könne.

Bingel U, et al. *The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14.

DIE BEDEUTUNG VON THERAPIEERWARTUNGEN:
PLACEBO- UND NOCEBO-EFFEKTE

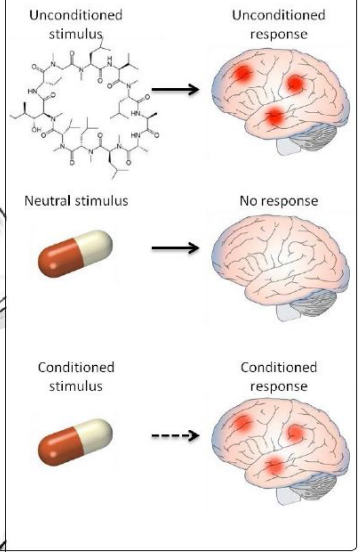
Das Experiment zeigt, dass **Erwartungen die Wirkung eines Schmerzmittels stark modulieren** können:

Die positive Erwartung verstärkte den Analgesieeffekt deutlich (Placebo), während negative Erwartung die Wirkung sogar aufheben konnte (Nocebo), so als ob der Patient überhaupt kein Medikament eingenommen hätte.



Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, et al. *The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14.

WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DIE THERAPIEERWARTUNG?

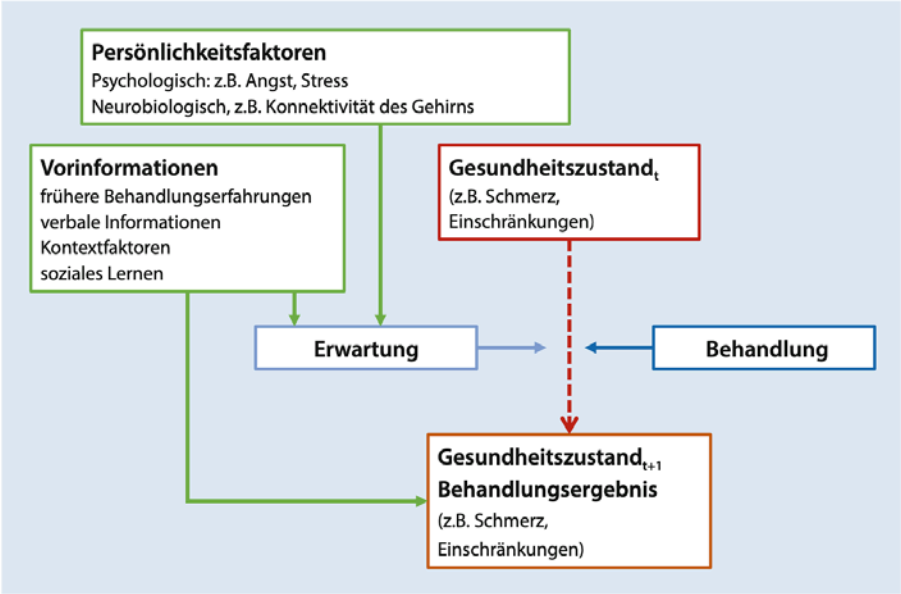
Expectation	Doctor-Patient Communication	Conditioning
„You may experience a temporary ***increase*** in symptoms“ „ You may experience a temporary ***decrease*** in symptoms“		

Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. Pharmacological Reviews , 67 (3) 697-730

WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DIE THERAPIEERWARTUNG?

Die Behandlungserwartung der Patienten wird durch folgende Faktoren hervorgerufen oder beeinflusst

- Verbale Informationen
- Frühere Behandlungserfahrungen
- Das Beobachten von Therapieerfolg und -misserfolg bei anderen
- Assoziative Lernparadigmen
- Merkmale des therapeutischen Kontexts oder der therapeutischen Maßnahme selbst

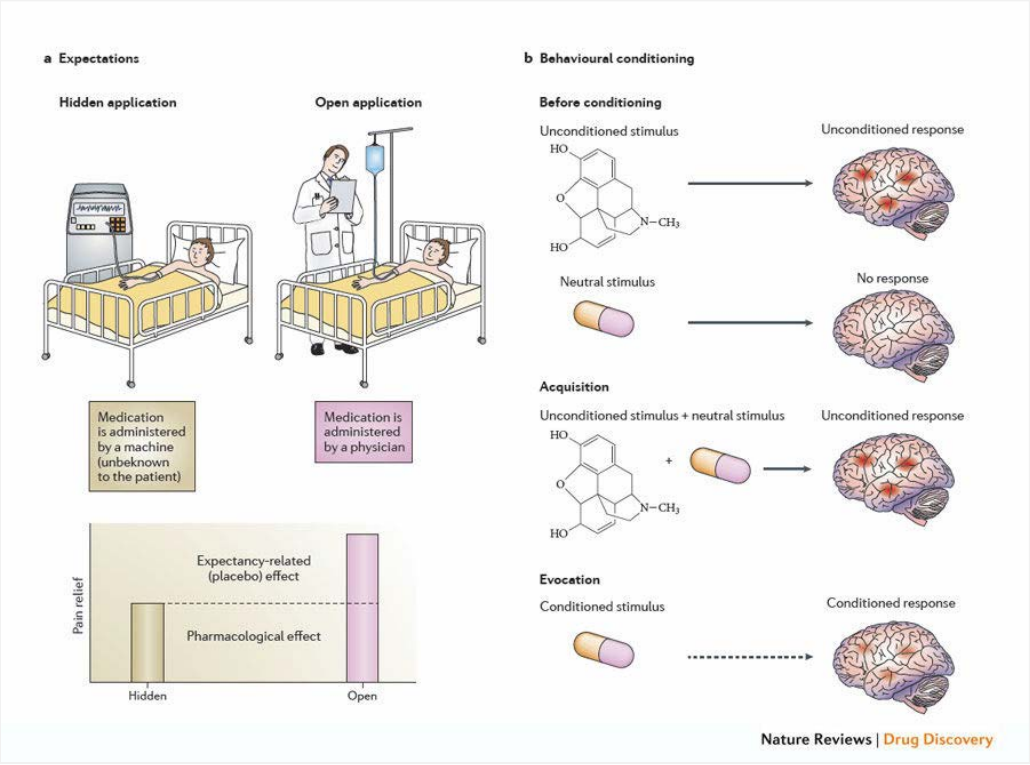


Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. Pharmacological Reviews , 67 (3) 697-730

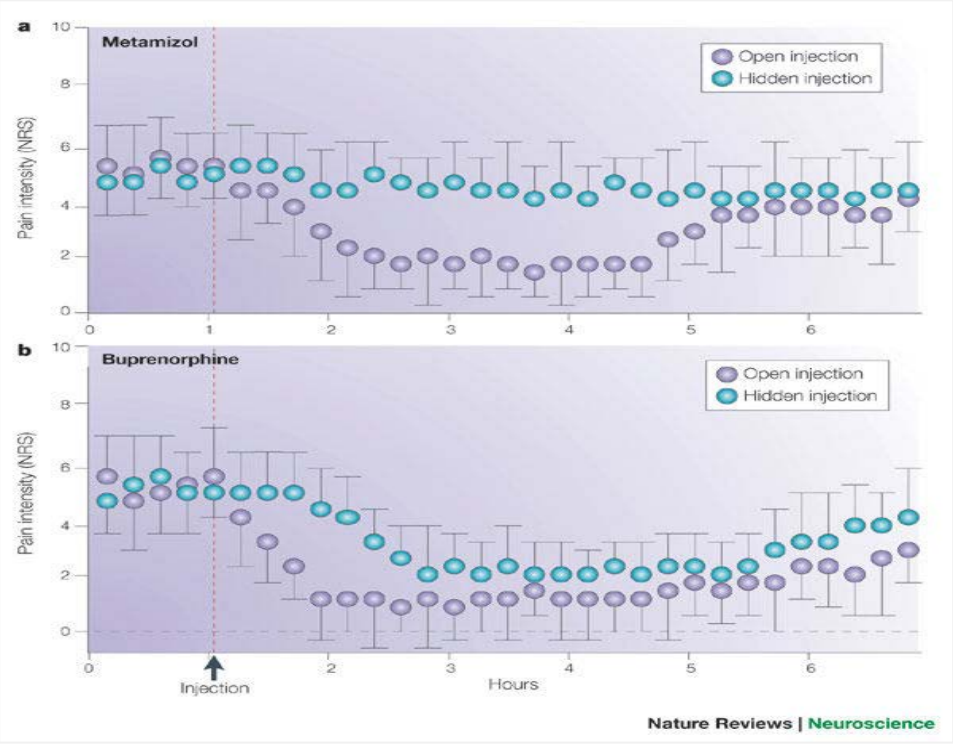
OFFENE UND VERDECKTE MEDIKAMENTENGABE

- **Placeboantworten tragen erheblich zur Wirksamkeit medizinischer Behandlungen bei!**
- **Open-Hidden-Drug-Paradigms**: Vergleich von Medikamenten mit offener und verdeckter Vergabe:
  - ***Offene Vergabe*:** Patienten erhalten Medikamente sichtbar und nehmen diese mit allen Sinnen wahr
  - ***Verdeckte Vergabe:*** Patienten wissen weder ob noch wann genau das Medikament verabreicht wird, da die Applikation verdeckt erfolgt (z.B. computergesteuerte Applikationspumpe)
- **Ergebnis**: Eine offene Applikation selbst potenter Analgetika erzielt eine deutlich bessere schmerzreduzierende Wirkung als die verdeckte Applikation

OPEN-HIDDEN-PARADIGMEN



OFFENE UND VERDECKTE GABE VON SCHMERZMITTELN NACH OPERATIONEN



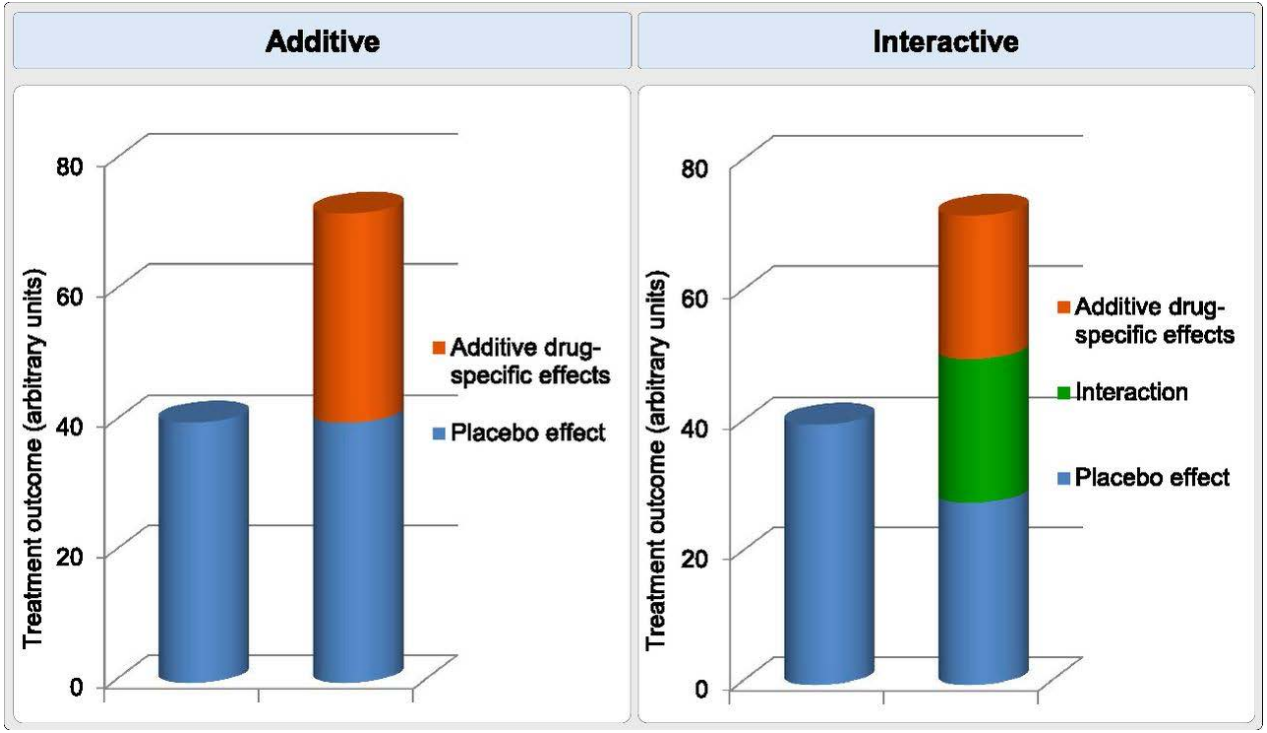
Patientinnen und Patienten erhielten nach einer Thoraxoperation ein Schmerzmittel. Entweder sahen sie die Injektion und wurden über die Wirkung informiert (offen), oder ein computergesteuertes Infusionsgerät gab das Medikament unbemerkt (verdeckt).

a | Metamizol: Nur die offene Gabe senkte die Schmerzintensität deutlich. Die verdeckte Gabe blieb nahezu wirkungslos. Der Nutzen war hier im Wesentlichen auf den Behandlungskontext zurückzuführen.

b | Buprenorphin: Beide Gaben wirkten schmerzlindernd. Bei verdeckter Gabe ließ der Schmerz jedoch langsamer nach. Der frühe Zusatznutzen der offenen Gabe beruhte auf einer Placebokomponente.

Colloca L & Benedetti F (2005) Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Nature Reviews Neuroscience

OPEN-HIDDEN-PARADIGMEN: WHAT IS THE „REAL“ DRUG EFFECT?



Wirken Erwartung und Schmerzmittel einfach zusammen oder beeinflussen sie sich gegenseitig?

- Placebokontrollierte Studien zeigen, wie viel ein Medikament unter den Bedingungen der Studie zusätzlich zum Placebo bewirkt.
- Wenn Erwartung und Wirkstoff sich gegenseitig verstärken oder abschwächen, ist dieser Unterschied keine „reine“ Arzneimittelwirkung, die in jedem Kontext gleich ausfällt.
- Randomisierte, placebokontrollierte Studien bleiben trotzdem unverzichtbar.

Colloca L & Benedetti F (2005) Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Nature Reviews Neuroscience

OPEN-HIDDEN-PARADIGMEN

- **Open-Hidden-Paradigmen verdeutlichen**
  - dass sich die (z.B. analgetische) Wirkung aus zwei Komponenten zusammensetzt: Einer pharmakologischen und einer kognitiv-getriggerten oder psychologischen Komponente
  - dass Placeboantworten die durch die Erwartung bzw. durch die Arzt-Patient-Interaktion induziert werden, auch ohne Gabe eines Placebos auftreten, inhärent jede medizinische Behandlung beeinflussen und den Effekt medizinisch-therapeutischer Maßnahmen abschwächen oder verbessern können!
- **Negative Patientenerwartungen** können den gemessenen analgetischen Nutzen unter bestimmten experimentellen Bedingungen vollständig aufheben

Benedetti et al., 2011, Bingel et al., 2011



BEDEUTUNG IM KLINISCHEN ALLTAG

Foto: Adobe Stock AdobeStock_172194334

BEDEUTUNG IM KLINISCHEN ALLTAG

PLACEBO- UND NOCEBOMECHANISMEN

- Noceboeffekte können durch unbeabsichtigte negative Suggestionen von Ärzten und Pflegepersonal hervorgerufen werden
- Die Aufklärung über mögliche Komplikationen einer Therapie und negative Erwartungen des Patienten erhöhen die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen
- Ein Teil der subjektiv unerwünschten Wirkungen von Medikamenten sind auf Noceboeffekte zurückzuführen

Häuser et al., 2012

UNBEABSICHTIGTE NEGATIVE SUGGESTIONEN

Auslösen von Verunsicherung „Vielleicht hilft dieses Medikament.“ „Probieren wir mal dieses Mittel aus.“ „Versuchen Sie, Ihre Medikamente regelmäßig zu nehmen.“

Doppeldeutige Worte „Jetzt schläfern wir Sie ein, gleich ist alles vorbei.“ (Narkoseeinleitung) „Ich hole noch schnell etwas aus dem Giftschrank (Narkosemittel-Safe), dann können wir anfangen.“

Fachjargon „Dann schneiden wir Sie in ganz viele dünne Scheiben.“ (Kernspintomographie)

Negative Suggestionen „Sie sind ein Risikopatient.“ „Das tut schon immer höllisch weh.“



Bendik Kaltenborn, New York Times

Häuser et al., 2012

OPTIMIERUNG DER THERAPIEERWARTUNG

- Patientenverständliche Aufklärung über Grunderkrankung und Behandlung:
  - Hervorhebung des Nutzens der Therapie und der positiven Effekte der Behandlung, bevor unerwünschte Wirkungen besprochen werden
  - Patientenverständliche Informationen über die Wirkweise von Behandlungen und Medikamenten, Vermeiden unrealistischer Erwartungen
- „Offene“ Medikamentengaben
- Berücksichtigung von individuellen Präferenzen des Patienten bei der Wahl von Medikamenten oder anderen Behandlungen, wenn vertretbar

Benedetti et al., 2011, Bingel et al., 2011

AUSNUTZUNG VON LERNMECHANISMEN

- Kopplung der Medikamentenbehandlung mit sensorischen Ereignissen (Gefühl, Geschmack, Geruch)
- Assoziation der Gabe von Medikamenten mit angenehmen Gefühlen und Erwartungen
- Kombination der Gabe von Medikamenten mit anderen, nicht-medikamentösen Maßnahmen, die das Zielsymptom ändern (z.B. Entspannungstechniken in der Schmerztherapie)
- Placebokontrollierte Dosisreduktion als individueller Heilversuch

Benedetti et al., 2011, Bingel et al., 2011

ALLGEMEINE MAßNAHMEN

- Behandlung komorbider Ängste und Depressionen, da diese vermutlich mit Placebo-/ Noceboeffekten interferieren
- Empathische und authentische Arzt-Patient-Kommunikation

Benedetti et al., 2011, Bingel et al., 2011

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

VIELEN DANK!

Prof. Dr. Anja Mehnert-Theuerkauf
Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/medizinische-psychologie