

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Martha Merrow, PhD

**Effekte einer Placebointervention auf experimentell induzierte Übelkeit –  
eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Veronika Müller, geb. Hansel

aus

München

Jahr 2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin : Prof. Dr. med. Karin Meißner  
Mitberichterstatter : Prof. Dr. Thomas Ochsenkühn  
PD Dr. Gabriele Koller  
Dekan : Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL  
Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Psychologische Erklärungsansätze für die Placebowirkung .....	- 2 -
1.1.1 Erwartung/Suggestion .....	- 2 -
1.1.2 Klassische Konditionierung .....	- 4 -
1.1.3 Vertrauensvolle Arzt-Patient-Interaktion .....	- 6 -
1.2 Neurobiologische Erklärungsmechanismen .....	- 7 -
1.2.1 Ausschüttung von Opiaten.....	- 7 -
1.2.2 Dopaminausschüttung .....	- 8 -
1.2.3 Placeboeffekt auf das autonome Nervensystem.....	- 8 -
1.3 Das Symptom Übelkeit .....	- 10 -
1.3.1 Pharmakologische Therapien .....	- 10 -
1.3.2 Übelkeit – ein Symptom in vielen Bereichen.....	- 12 -
1.3.3 Die Rolle von Erwartung und Suggestion für experimentell induzierte Übelkeit.....	- 13 -
1.4 Bedeutung und Regelkreis des untersuchten Hormons Ghrelin .....	- 14 -
2. Ansatz und Zielsetzung dieser Studie .....	- 17 -
3. Material und Methodik .....	- 18 -
3.1 Genehmigung der Studie .....	- 18 -
3.2 Studienpopulation .....	- 18 -
3.2.1 Einschlusskriterien .....	- 18 -
3.2.2 Ausschlusskriterien .....	- 19 -
3.3 Studiendesign .....	- 19 -
3.4 Studiendurchführung.....	- 20 -
3.4.1 Vortest.....	- 20 -
3.4.2 Versuchsaufbau.....	- 21 -
3.4.2.1 Vorbereitungen der Blut- und Speichelproben.....	- 21 -
3.4.2.2 Versuchsablauf .....	- 21 -
3.4.2.3 Verarbeitung der Blut- und Speichelproben .....	- 23 -
3.4.2.4 Übelkeitsauslösender Reiz .....	- 24 -
3.4.2.5 Placebointervention .....	- 24 -

3.5 Zielparameter der Studie .....	- 25 -
3.5.1 Behaviorale Zielparameter .....	- 25 -
3.5.1.1 Übelkeit, Schwindel und Eigenbewegung .....	- 25 -
3.5.1.2 Symptome der Reiseübelkeit .....	- 26 -
3.5.1.3 Empfundener Stress .....	- 26 -
3.5.1.4 Erwartung von Übelkeit .....	- 26 -
3.5.1.5 Bewertungen der Behandlung .....	- 26 -
3.5.2 Physiologische Zielparameter .....	- 27 -
3.5.2.1 Elektrokardiogramm .....	- 27 -
3.5.2.2 Atmung .....	- 27 -
3.5.2.3 Elektrogastrogramm.....	- 28 -
3.5.2.4 Konzentrationsbestimmungen von alpha-Amylase und Ghrelin .....	- 28 -
3.5.3 Fragebögen .....	- 28 -
3.6 Datenanalyse und Statistik .....	- 29 -
4. Ergebnisse.....	- 30 -
4.1 Studienteilnehmerinnen.....	- 30 -
4.2 Ergebnisse Versuchsparameter .....	- 31 -
4.2.1 Befragung zur Behandlung.....	- 31 -
4.2.2 Erwartung von Übelkeit .....	- 33 -
4.2.3 Übelkeit.....	- 33 -
4.2.4 Schwindel .....	- 34 -
4.2.5 Gefühl von Eigenbewegung .....	- 35 -
4.2.6 Stress.....	- 36 -
4.2.7 Symptome der Reisekrankheit.....	- 37 -
4.3 Ergebnisse der Blut- und Speichelproben .....	- 38 -
4.3.1 Ghrelin.....	- 38 -
4.3.2 Amylase.....	- 39 -
4.4 Ergebnisse der autonomen Parameter .....	- 40 -
4.4.1 ‚Normo-to-tachy Ratio‘ im Elektrogastrogramm .....	- 40 -
4.4.2 Herzfrequenz.....	- 41 -
4.4.3 Die Low-Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV) .....	- 42 -
4.4.4 Die High-Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität.....	- 43 -

5. Diskussion.....	- 45 -
5.1 Methodische Diskussion.....	- 45 -
5.2 Primäre Endpunkte.....	- 47 -
5.3 Sekundäre Endpunkte .....	- 49 -
5.4. Ausblick.....	- 51 -
6. Zusammenfassung.....	- 53 -
7. Literaturverzeichnis.....	- 56 -
8. Danksagung .....	- 60 -

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AEBSF	4-2-Aminoethylbenzensulfonylfluorid
AgRP	Agoutirelated-Peptid
BD	Baselineunterschiede
BMI	Body Mass Index
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
Et. al	Et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum), et alia (neutrum); (dt. "und andere)
GH	Growth-Hormone
Ghrelin	Growth-Hormone-Release-Inducing
GHRH	Growth Hormone relasing hormone
H1	Histamin1-Rezeptor
HF-HRV	High-Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz
LF-HRV	Low-Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität
min	Minute
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
MSSQ	Motion Sickness Susceptibility Questionnaire
MCTQ	Munich Chronotype Questionnaire
MW	Mittelwert, Mittelwerte
Ncl.	Nucleus
NRS	Numerische Rating Skala
NTT	Normo-to-tachy Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pg	Picogramm
RPM	Rounds per Minute
SD	Standardabweichung
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TSST	Trierer Sozialen Stresstests
VAS	Visuelle Analog Skala

## 1. Einleitung

Mitte des 18. Jahrhunderts wurde die Anwendung von „Placebos“ in der Medizin erstmals von William Cullen beschrieben. Doch verstand der damalige Arzt und Pharmakologe unter Placebo keine inerte Substanz, sondern sehr geringe Mengen eines Arzneimittels, die seines Wissens keinerlei Wirkung beim Patienten erzeugt [1; S.21]. Der Übersetzer von Cullen's Arzneimittellehre und Begründer der Homöopathie, Samuel Hahnemann verstand unter Placebo etwas „Unarzneiliches“, wie Himbeersaft oder Milchzucker, also keine Medikamente oder Arzneistoffe [1; S.23]. Hahnemann kombinierte in seiner Therapie die Homöopathie mit Placebogaben. Er erkannte, dass das Verlangen des Patienten nach Arznei auch durch die Gabe einer für den Patienten unbekanntes Substanz, wie z. B. Milchzucker, gestillt werden konnte und so die Symptome des Patienten in den Latenzzeiten zwischen den Arzneigaben gelindert werden konnten [1; S.23].

Die ersten klinischen Studien zum Thema Placebo bzw. „inerte Substanzen“ wurden bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts durchgeführt. So war es Dr. J. Herrmann, der 1829 die erste Placebostudie mit Wechselfieberpatienten durchführte: „Im Verlaufe dieser Zeit wurden die Kranken gleichsam in einer Art unschuldigen Täuschung gehalten. Um den Verdacht abzuwenden, dass man keine Arzneien darreiche, wurden Pillen aus der Krume von weißem Brote oder von Kakao, oder Pulver aus Milchzucker, oder Salepabkochungen verschrieben, wie dies auch in der homöopathischen Abtheilung geschah.“[1; S.25]. Die erste doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie fand 1835 in Nürnberg statt. Die meisten Doppelblindstudien dienten anfangs fast ausschließlich der Überprüfung der Wirksamkeit von Homöopathie. Im Jahre 1865 erfolgte in London schließlich die erste placebokontrollierte Studie zur Überprüfung einer medizinischen Standardtherapie [1; S.26]. Im Verlauf des 19. Jahrhunderts folgten mehrere placebokontrollierte Studien, welche sowohl die Homöopathie als auch andere medizinische Therapien untersuchten.

Die Methodenlehre von Paul Martini führte letztlich dazu, dass placebokontrollierte Studien zum wissenschaftlichen Standard in der klinischen Forschung wurden [1; S.27]. Der Kliniker veröffentlichte das erste Lehrbuch zur therapeutischen Untersuchung, in dem unter anderem die Problematik des Placeboeffekts geschildert wurde: „Das beste Mittel zur Ausschaltung suggestiver oder sonstiger unsachlicher Faktoren ist eine unwissentliche Versuchsanordnung. Auf die Hauptgruppe unseres therapeutischen Rüstzeugs angewandt heißt das: Die Medikamente müssen in einer Form oder Umhüllung den Kranken gegeben werden, dass ihr spezieller Charakter oder Zweck nicht erkannt werden kann, sie müssen getarnt werden.“ [1; S.27]

Durch Henry Beecher, Kliniker sowie Autor des vielzitierten Artikels „The Powerful Placebo“, erhielt das Thema Placebo Einzug in den wissenschaftlichen Diskurs. Fünfzehn Studien zu Placebothherapie gegen Übelkeit, Schmerzen und Kopfschmerzen nach Operationen wurden

von Beecher in eine Metaanalyse eingeschlossen. Von den 1082 Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen reagierten 35 % auf die Placebothherapie mit einer zufriedenstellenden Besserung der Schmerzen [2].

Einen ersten Schritt zum Verständnis, wie die Wirkung eines Placebos zustande kommt, lieferten 1970 Levine und Kollegen. Sie fanden heraus, dass durch eine Placebothherapie Endorphine ausgeschüttet und damit Schmerzrezeptoren ausgeschaltet werden können [3]. Nur kurze Zeit später fand eine weitere Forschungsgruppe heraus, dass man nicht nur durch Erwartung, sondern auch durch klassische Konditionierung einen Placeboeffekt hervorrufen kann [4]. Die Placeboforschung entwickelte sich weiter und dient heutzutage unter anderem der Wirksamkeitsprüfung von Behandlungskonzepten und pharmakologischen Therapien [5]. Um Ärzte und Ärztinnen auf diese sich dynamisch entwickelnde Placeboforschung aufmerksam zu machen und ihnen Leitlinien für den Einsatz von Placebos in der Praxis an die Hand zu geben, informierte die Bundesärztekammer im Jahr 2011 über die Erkenntnisse der Placeboforschung und Konsequenzen für den klinischen Alltag [1].

Erkenntnisse aus der Placeboforschung gibt es bisher vor allem zu den neurobiologischen Mechanismen der Placeboanalgesie. Die Auswirkung von Placebointerventionen auf andere Symptome sowie deren neurobiologische Mechanismen sind derzeit noch nicht ausreichend erforscht, sind allerdings Gegenstand vieler laufender Studien. So wurden in der vorliegenden Studie Placeboeffekte auf Übelkeit und deren Mechanismen untersucht.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand der Placeboforschung gegeben werden, bevor das Symptom Übelkeit näher beleuchtet wird.

## **1.1 Psychologische Erklärungsansätze für die Placebowirkung**

Bisher werden vor allem drei psychologische Mechanismen der Placebowirkung diskutiert. Die Erwartung eines Therapieeffekts, häufig hervorgerufen durch verbale Suggestionen, spielt eine wichtige Rolle bei der Placeboantwort. Ebenso kann ein Lerneffekt im Sinne der klassischen Konditionierung eine Placeboantwort hervorrufen. Des Weiteren zeigen neuere Studien, dass auch eine vertrauensvolle, soziale Interaktion zwischen Arzt und Patient bzw. zwischen Versuchsleiter und Proband zu Placeboeffekten führen kann. Auf diese drei Mechanismen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

### **1.1.1 Erwartung/Suggestion**

Erwartung wird als wichtige Komponente der Placebowirkung angesehen [6]. Positive Erwartungen bezüglich einer Behandlung können deren Wirkung über die Auslösung von Placeboeffekten verstärken. In einer Studie von Linde et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer größeren Erwartung an eine Akupunkturbehandlung auch stärker von



dieser profitierten [6]. Sind Patienten besser über eine Behandlung aufgeklärt und informiert, wirkt sich das auch auf ihre Erwartungen bezüglich der Therapie aus.

Wie wichtig die Informationen für Patienten sind, ergab bereits eine Studie im Jahr 1987. Patienten, die klar über ihre Diagnose informiert wurden, zeigten unter Placebogabe eine Verbesserung ihrer Beschwerden im Gegensatz zu Patienten, die nicht oder unzureichend über ihre Diagnose Bescheid wussten [7]. Bezogen auf die Arzt-Patienten Beziehung bzw. das therapeutische Setting kommen hierbei nach Jacobi vier wichtige Wirkfaktoren zum Tragen. Bereits die Beziehung zwischen dem Kranken und dem Heiler stellt einen Bestandteil der Therapie dar. Die Kompetenz des Heilers muss in den Augen des Kranken gegeben sein. Es muss ein passender institutioneller Rahmen für die Therapie vorhanden sein, und der Patient muss ausreichend über das Behandlungskonzept und seinen Zustand aufgeklärt sein. Das Behandlungsritual sollte konsistent unter Berücksichtigung dieser Faktoren ausgeführt werden [1; S.28].

Auch eine Studie von Himmel et al. machte die Bedeutung der Kommunikation zwischen Arzt und Patient deutlich. Eine Befragung von Hausärzten zum Thema Medikamentenumstellung von Originalpräparaten auf Generikapräparate ergab, dass es vor allem die schlechtinformierten Patienten waren, die skeptisch auf die Umstellung reagierten. Zudem wurde beobachtet, dass ein Drittel der Patienten schon alleine aufgrund des niedrigeren Preises Misstrauen gegenüber dem Generikapräparat hegte [8]. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von Waber und Kollegen gemacht. In ihrem Experiment erhielten 100 Probanden schmerzhaftes Elektroschocks. Zudem erhielten alle Probanden ein Placebopräparat, das ihnen entweder als billiges oder als teures Schmerzmedikament angepriesen wurde. Fünfundachtzig Prozent der Probanden, die glaubten ein teures Medikament erhalten zu haben, zeigten eine zufriedenstellende Schmerzabnahme unter Placebo. Hingegen wirkte die Placebogabe nur bei 61% der Probanden, welche scheinbar ein billiges Schmerzmedikament erhalten hatten [9]. Eine neuere Studie zeigte, dass Placebos, die als Aspirin angekündigt wurden, experimentell induzierte Schmerzen signifikant stärker linderten als Placebos, die den Probanden als Generikum mit demselben Wirkstoff wie Aspirin angekündigt wurden [10].

Auch die Stärke der induzierten Effekte wird durch die Art der Suggestion beeinflusst. So lösten Placebos, die als „sehr stark wirksame“ Schmerzmittel angepriesen wurden, einen stärkeren Placeboeffekt auf Schmerzen aus als Placebos, die den Patienten lediglich als „wirksame“ Schmerzmittel beschrieben wurden [11]. Wie stark die Placeboantwort auf Schmerzen von der Erwartung abhängt, konnten auch Pollo und Kollegen beobachten. In einem Schmerzexperiment erhielten alle Patienten eine Kochsalzinfusion, während die Information zur Wirksamkeit der Therapie variiert wurde. Die Stärke der Schmerzlinderung wurde anhand der Menge der eingeforderten Zusatzmedikation gemessen. Patienten, denen gesagt wurde ihr Medikament habe keinerlei Auswirkung auf die Schmerzen, verlangten die größte Menge an zusätzlicher Schmerzmedikation, während die Patientengruppe mit einem angeblich potenten Schmerzmittel am wenigsten zusätzliche Schmerzmittel benötigte. An

mittlerer Stelle standen diejenigen Patienten, die suggeriert bekommen hatten, entweder ein Placebo oder ein sehr starkes Schmerzmittel zu erhalten [12].

Während positive Erwartungen Verbesserungen bewirken können („Placeboantwort“), lösen negative Erwartungen häufig Symptomverschlechterungen aus („Noceboantwort“). Wurde Probanden in einem Schmerzexperiment ein Placebo verabreicht und dazu eine Analgesie suggeriert, war ein Ansteigen der Schmerztoleranz zu beobachten. Hingegen klagten Probanden, welche ein Placebo zusammen mit der Information erhielten es würde sich um ein schmerzverstärkendes Mittel handeln, über eine Schmerzzunahme [13]. Auch negative Erwartungen bezüglich einer Therapie bzw. ihrer Nebenwirkungen können Symptome beeinflussen. Colagiuri und Zachariae gingen in einer Metaanalyse dem Zusammenhang zwischen Erwartung von Übelkeit und empfundener Übelkeit nach Chemotherapie nach. Tatsächlich zeigten Patienten, die eine starke Übelkeit nach ihrer Behandlung erwarteten, auch größere Übelkeit als Patienten mit geringerer oder keiner Erwartung von Übelkeit [12].

Aber nicht nur Schmerzen, sondern auch andere Symptome, wie z. B. Übelkeit, können durch positive Behandlungserwartungen gelindert werden. In einem Versuch an Chemotherapiepatienten untersuchten Roscoe und Kollegen die Rolle von Erwartungen der Betroffenen bezüglich einer Behandlung für die Entstehung von Übelkeit. Die Behandlung stellte in diesem Fall eine Akupressurtherapie mit speziellen Akupressurbändern dar. Patienten mit einer hohen Erwartung bezüglich der Effektivität der Behandlung zeigten auch geringere Symptome von Übelkeit als Patienten mit geringer Behandlungserwartung [14]. Diese Ergebnisse belegen, dass Behandlungserwartungen einen zentralen Wirkmechanismus der Placeboantwort darstellen [1; S.28].

### **1.1.2 Klassische Konditionierung**

Neben der Erwartung wird auch die klassische Konditionierung als einer der Hauptmechanismen des Placeboeffekts angesehen [15]. Die klassische Konditionierung ist auf den russischen Mediziner und Psychologen Iwan Petrowitsch Pawlow zurückzuführen. Dieser konnte bei seinen Versuchshunden beobachten, dass ein alleiniger Glockenton (beliebiger Reiz), welcher regelmäßig der Fütterung vorrausging (unkonditionierter Stimulus), eine Speichelsekretion auslöste. Die Speichelsekretion, die aufgrund des Anblicks von Futter (unkonditionierter Stimulus) bisher eine unkonditionierte Reaktion darstellte, wurde durch den regelmäßig vorrangegangenen Glockenton (konditionierter Stimulus) zur konditionierten Reaktion.

Bereits 1975 konnte ein Forscherteam zeigen, dass sich nach klassischer Konditionierung messbare Medikamentenwirkungen auch durch ein Placebopräparat auslösen ließen. Mäuse wurden mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid behandelt. Zusätzlich wurde dem immunsuppressiven Medikament Zuckerwasser beigefügt. Es konnte gezeigt werden, dass die Mäuse nach einigen Lerndurchgängen schon auf die alleinige Gabe von Saccharin mit typischen Symptomen einer Immunsuppression reagierten [4]. Einen ähnlichen

Versuchsaufbau nutzten Pacheco-Lopez und Kollegen, um einen konditionierten Effekt auf das Immunsystem nachzuweisen. Sie injizierten Ratten das Staphylokokkenantigen Enterotoxin B, wieder gemeinsam mit einer Saccharinlösung. Nach mehrmaliger Assoziation zwischen der Medikamentenwirkung und der Saccharinlösung führte allein die Verabreichung von Zuckerwasser als konditionierter Stimulus zu einem Anstieg an Zytokinen, welcher als Reaktion des injizierten Antigens zu beobachten gewesen war [16].

Man geht heute davon aus, dass Placeboeffekte auf nicht direkt wahrnehmbare Körperfunktionen, wie Immunfunktionen und Hormonkonzentrationen, durch Konditionierung vermittelt werden, während Placeboeffekte auf wahrnehmbare Symptome, wie Schmerzen oder Bewegungsstörungen, maßgeblich durch Erwartungen induziert werden [13]. Benedetti et al. untersuchten zu diesem Thema die Wechselwirkung zwischen klassischer Konditionierung und verbaler Suggestionen auf experimentell induzierte Schmerzen, die motorische Beweglichkeit von Patienten mit Morbus Parkinson, sowie die hormonelle Sekretion des Wachstumshormons GH (Growth Hormone), sowie des Stresshormons Cortisol. Es konnte gezeigt werden, dass Placeboeffekte auf die Schmerzintensität und die Motorik sowohl durch verbale Suggestionen als auch durch klassische Konditionierung hervorgerufen werden konnten. Die Effekte der klassischen Konditionierung konnten jedoch durch verbale Suggestionen, die einen gegenteiligen Medikamenteneffekt suggerierten, wieder aufgehoben werden. Im Gegensatz dazu hatten verbale Suggestionen alleine keinen Einfluss auf die Hormonsekretion, wohl aber die Konditionierung. Bei der Durchführung einer klassischen Konditionierung mit Sumatriptan, einem 5-Hydroxytryptamin(1B/1D)-Agonisten, welcher stimulierend auf das Wachstumshormon und inhibierend auf Cortisol wirkt, konnte eine signifikante Veränderung der Hormone entsprechend der Wirkung von Sumatriptan auch nach Placebogabe festgestellt werden [13].

Ein klinisches Beispiel für einen Pawlow'schen Konditionierungsmechanismus ist die antizipatorische Übelkeit bei Chemotherapiepatienten. Antizipatorische Übelkeit oder gar das Erbrechen, können vor der wiederholten Verabreichung einer Chemotherapie auftreten und sind dann als eine konditionierte Reaktion auf vorangegangene Übelkeitsepisoden zu betrachten. Werden beispielsweise bestimmte Gerüche mit der Chemotherapie kombiniert z.B. Krankenhausgeruch, Geruch von Desinfektionsmittel, werden diese Gerüche mit der Behandlung und der darauffolgenden Übelkeit assoziiert und können dadurch Übelkeit auslösen, ohne dass eine Behandlung stattgefunden hat. Darauf weisen die Ergebnisse einer Studie von Bovbjerg und Kollegen hin. In dieser Studie wurden Patientinnen während einer Chemotherapie wiederholt einem unkonditionierten Stimulus ausgesetzt. Als die Patientinnen diesen Stimulus ohne Chemotherapie an einem neutralen Ort erfuhren, reagierten sie mit einer verstärkten Übelkeit im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ohne Stimulusexposition [17]. Eine Studie von Stockhorst und Kollegen bestätigte das Auftreten von antizipatorischer Übelkeit bei Chemotherapiepatientinnen [18].

Während sich in experimentellen Studien oftmals genau bestimmen lässt, welcher Reiz der konditionierte Stimulus ist, ist dies im klinischen, medizinischen Setting oftmals sehr schwierig. Individuelle Erfahrungen der Einzelperson spielen hierbei eine große Rolle [18].

### **1.1.3 Vertrauensvolle Arzt-Patient-Interaktion**

Die Wirkung eines Placebos ist nicht nur auf die Verabreichung eines Scheinmedikaments bzw. die Durchführung einer Scheinprozedur zurückzuführen. Auch andere modulierende Faktoren, die bei einer Behandlung zum Tragen kommen, wie z. B. das Behandlungsumfeld und die Interaktion zwischen Arzt und Patient, spielen eine wichtige Rolle [1; Kap.9]. Die Arzt-Patienten Beziehung ist eine dynamische Beziehung, die unter anderem auf Kommunikation, Vertrauen, Empathie und Fachkompetenz aufgebaut ist [1; Kap.9]. Eine Studie von Zachariae et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Arzt-Patienten Kommunikation und den daraus resultierenden Wirkungen auf die Patienten. Vierhundertvierundfünfzig Chemotherapiepatienten wurden in die Studie eingeschlossen. Je mehr Aufmerksamkeit und Empathie dem Patienten von ärztlicher Seite entgegengebracht wurde, desto größer war die Patientenzufriedenheit. Ebenso waren eine gesteigerte Selbstwirksamkeit und ein reduzierter emotionaler Stress nach der Behandlung zu beobachten [11]. Eine weitere Studie an onkologischen Patienten stellte fest, dass sich die Empathiefähigkeit des Arztes positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkte und einen präventiven Effekt auf die Entstehung von Depressionen ausübte [19].

Ein Hormon, welches in der sozialen Interaktion von Menschen eine Rolle spielt und das Verhalten von Mensch und Tier beeinflusst, ist Oxytocin. Dieses Neuropeptid wird von Kerngebieten des Hypothalamus gebildet, in der Hypophyse zwischengespeichert und von dort bei Bedarf abgegeben [20]. Eine Studie von Davis et al. mit Schizophreniepatienten konnte zeigen, dass Oxytocin zu einer Verbesserung der Empathiefähigkeit führte. Hierfür wurde der Testgruppe Oxytocin via Nasenspray zugeführt, die andere Gruppe erhielt ein Placebospray [21]. Wie bereits im Kapitel 1.1.1 und 1.1.3 beschrieben, können sich soziale Interaktionen auf die Behandlung auswirken. Wenn Oxytocin also zu einer Erhöhung der Empathiefähigkeit führen würde, könnte dies auch eine positive Auswirkung auf die Placebobehandlung haben. Genau dies versuchten Kessner und Kollegen zu zeigen. In einem Placebo-Schmerzexperiment erhielt die eine Gruppe ein Oxytocin-Nasenspray vor der Behandlung, die andere Gruppe lediglich eine Salzlösung als Nasenspray. Beiden Gruppen wurde jeweils die gleiche inerte Salbe auf beide Unterarme aufgetragen. Während die Salbe auf der einen Körperseite als schmerzlindernde Salbe beschrieben wurde, wurde die Salbe am anderen Unterarm als inerte Salbe zur Kontrolle beschrieben. Die Probanden erfuhren mehrmals einen Schmerzreiz über einen Temperaturstimulus und sollten auf einer Skala die Schmerzintensität angeben. Die Ergebnisse zeigten, dass zum einen die Schmerzintensität im Placeboarm signifikant geringer ausfiel als im Kontrollarm. Zum anderen war die Placeboantwort in der Oxytocin-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe [22]. Die Auswirkungen von Oxytocin auf die Empathiefähigkeit könnte das Vertrauen gegenüber dem

Behandler und der Behandlung beeinflusst und so die Ansprechrate auf die Placebobehandlung erhöht haben.

Dass sich eine vertrauensvolle Arzt-Patienten Beziehung positiv auf Symptome ausüben kann, zeigte auch eine Studie von Kaptchuk et al. Sie untersuchten eine Patientengruppe mit Reizdarmsyndrom hinsichtlich Linderung der Symptome, Schwere der Symptome und der Lebensqualität. Die Patienten wurden in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe (Kontrollgruppe) wurde lediglich beobachtet. Die anderen beiden Gruppen (Placebogruppen) erhielten eine Scheinakupunktur, wobei eine dieser Gruppen zusätzlich eine sehr vertrauensvolle und aufmerksame Betreuung durch den Behandler erfuhr. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung aller Beobachtungsparameter in der Placebogruppe, welche eine zusätzliche Betreuung erhalten hatte, im Vergleich zur anderen Placebogruppe [23].

## **1.2 Neurobiologische Erklärungsmechanismen**

Zahlreiche Studien, vor allem auf dem Gebiet des Schmerzes, konnten bereits neurobiologische Veränderungen nachweisen, die sich aufgrund einer Placebothherapie einstellen. Im Weiteren soll ein Überblick über verschiedene neurobiologische Veränderungen, die im Zusammenhang mit Placeboeffekten stehen gegeben werden.

### **1.2.1 Ausschüttung von Opiaten**

Ende der 1970er Jahre entdeckten Levine et al., dass es möglich war, die analgetische Wirkung nach einer Placebothherapie mit dem Opiatantagonisten Naloxon zu blockieren. Das legte nahe, dass Placeboeffekte auf Schmerzen über eine Endorphin-Ausschüttung und damit über eine Ausschaltung von Schmerzrezeptoren vermittelt wurde. In der Studie wurden Patienten zwei Stunden nach einer Zahnextraktion mit einem intravenös verabreichten Placebo, einem angeblich stark wirksamen Schmerzmedikament, behandelt. Eine weitere Stunde später wurde den Patienten doppelt verblindet entweder Placebo oder Naloxon als angebliches Schmerzmittel verabreicht. Für die Auswertung wurden die Patienten in Responder und Nonresponder eingeteilt, je nachdem, ob sie nach der ersten Placeboapplikation mit einer Schmerzabnahme reagiert hatten, oder nicht. Nach der Naloxonverabreichung konnte bei den Respondern ein erneuter Schmerzanstieg beobachtet werden [3]. Benedetti und Kollegen konnten in einem experimentellen Schmerzmodell ebenfalls eine Antagonisierung der Placeboanalgesie mit Naloxon erzielen [24].

In einer Studie an chronischen Schmerzpatienten konnte gezeigt werden, dass sich die Endorphinkonzentration im Liquor nach Placeboanalgesierung erhöhte [25]. Zubieta et al. gelang es im Jahr 2002 erstmals mit Hilfe einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Ausschüttung endogener Opiode im Gehirn während einer Placeboanalgesie darzustellen. Über das molekulare Bildgebungsverfahren mit dem selektiven  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist

Carfentanyl konnte hierbei bei Placeborespondern eine Aktivierung der Opioidtransmission beobachtet werden, was einer verminderten Bindung des exogen zugeführten, radioaktiv markierten Opioidantagonisten entsprach. Diese verminderte Bindung war nach der Placebogabe in verschiedenen Gehirnarealen, wie z. B. in der Inselregion und dem Nucleus (Ncl.) accumbens zu beobachten und korrelierte zudem mit Angaben der Probanden über eine verringerte Schmerzintensität im Rahmen der Placebothherapie [26]. Eine weitere PET-Untersuchung ging dem Zusammenhang zwischen Opioid- und Dopaminausschüttung im Gehirn und Schmerzintensitätsveränderungen nach Placebo- und Noceboverabreichung nach. Die Placeboreaktion korrelierte mit einer verstärkten Ausschüttung von körpereigenen Opioiden und Dopamin, während dieselben Neurotransmitter während einer Noceboreaktion vermindert ausgeschüttet wurden [27].

### **1.2.2 Dopaminausschüttung**

Die Rolle des Neurotransmitters Dopamin für die Placebowirkung wurde zunächst in Studien an Morbus Parkinson-Patienten untersucht. In einer PET-Untersuchung konnten de la Fuente-Fernandez und Kollegen zeigen, dass es nach einer Placebointervention zu einer endogenen Freisetzung von Dopamin aus degenerierten Axonen des nigrostriatalen Dopaminsystems kam, die mit der motorischen Besserung nach Placeboverabreichung korrelierte [28]. Dies war ein wichtiger Schritt zur Erklärung der Placebowirkung auf motorische Bewegungsstörungen bei Morbus Parkinson.

De la Fuente-Fernandez et al. konnten unter Placebogabe bei Patienten mit Morbus Parkinson nicht nur eine Dopaminausschüttung im dorsalen Striatum beobachten, sondern auch im ventralen Striatum [29]. Hier befindet sich der Ncl. accumbens, der zusammen mit dem präfrontalen Kortex an der Entstehung der Motivation beteiligt ist und für das Belohnungsverhalten eine Rolle spielt. In der schon erwähnten Studie von Scott et al. ging der Placeboeffekt auf Schmerzen ebenfalls mit einer erhöhten Dopaminausschüttung im Ncl. accumbens einher. Diese Befunde legen nahe, dass die Dopaminausschüttung im ventralen Striatum bei jeder erfolgreichen Placebogabe stattfindet, unabhängig vom Zielsymptom. Schweinhardt und Kollegen konnten mit ihren Studienergebnissen zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dopaminbezogenen Persönlichkeitsmerkmalen (z.B. Neugierde, Spaß liebend, Harmoniebedürftigkeit) und der Placeboantwort bei Schmerzen gibt [30]. Eine spezielle Magnetresonanzaufnahme zur Erfassung der grauen Substanz im ventralen Striatum ergab, dass die Placeboantwort auf den Schmerzreiz und die Aktivität der grauen Substanz mit den Persönlichkeitsmerkmalen korrelierte und die graue Substanz zudem mit der Stärke der Placeboantwort assoziiert war.

### **1.2.3 Placeboeffekt auf das autonome Nervensystem**

Placeboeffekte können wie beschrieben auf subjektiver Ebene auftreten und gehen dann mit neurobiologischen Korrelaten einher, doch können sie darüber hinaus auch messbare

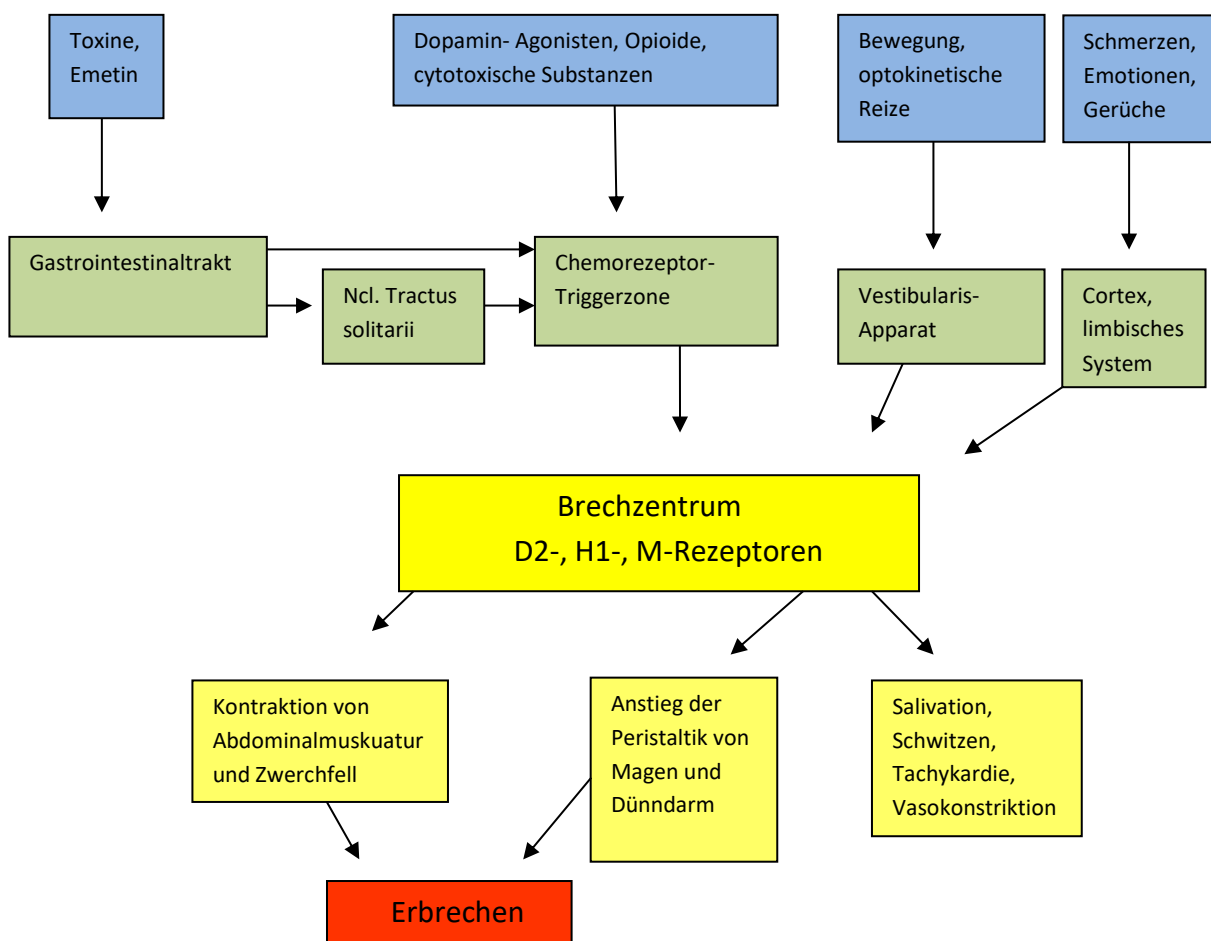
physiologische Veränderungen im Körper hervorrufen. In einer Studie wurden Herzpatienten ein Schrittmacher implantiert, der entweder ein- oder ausgeschaltet war (Verum- oder Placebogruppe). Hinsichtlich des Auftretens vasovagaler Synkopen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe [31], was wiederum auch bedeuten könnte, dass keine Besserung eingetreten ist. In einer Metaanalyse von Meissner et al. wurden die Effekte einer Placebobehandlung auf objektivierbare Parameter, wie Herzfrequenz, Blutdruck und verschiedene Blutwerte, beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass Placebointerventionen durchaus vegetative Parameter beeinflussen und somit auch eine Verbesserung der Funktionen der inneren Organe erzielen konnten, während sich biochemische Blutparameter, wie Cholesterin, unter Placebothherapie im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe sogar leicht verschlechterten [32]. Eine experimentelle Studie von Meissner et al. lieferte Belege, dass Placebointerventionen auch die Magenmotilität beeinflussen können. Gesunde Probanden erhielten an drei Tagen eine Placebotablette mit verbalen Suggestionen, dass die Tablette entweder eine Stimulation oder eine Dämpfung der Magenaktivität bewirken würde, oder gar keinen Effekt auf die Magenaktivität hätte. Im Elektrogastrogramm (EGG) zeigte sich in der Magenstimulierungsbedingung eine gesteigerte Magenaktivität im Vergleich zur Kontrollbedingung, während sich die Magenaktivität in der Magendämpfungsbedingung leicht verminderte [33]. In einer weiteren Studie zeigten Meissner und Ziep Effekte einer Placebobehandlung auf den Blutdruck. Gesunde Probanden erhielten in einer doppelt verblindeten Studie entweder ein Placebopräparat oder ein homöopathisches Mittel in Verbindung mit verbaler Suggestion, dass das homöopathische Mittel angeblich den Blutdruck senken würde. Eine dritte Gruppe erhielt keine Behandlung. Neben dem Blutdruck wurden auch andere Parameter, wie Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit und Magenaktivität gemessen. Das Ergebnis zeigte einen signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks in der Placebogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, während sich die übrigen autonomen Parameter nicht veränderten [34]. Ronel und Kollegen untersuchten an Herzpatienten, ob eine Verbesserung von Angina-Pectoris Beschwerden durch Placebointervention auf eine Veränderung im koronaren Blutfluss zurückzuführen ist. Hierfür erhielten Patienten während einer Herzkatheteruntersuchung eine Kochsalzlösung in die Koronarien appliziert, wobei eine Gruppe informiert wurde, dass es sich hierbei um ein wirksames Herzmittel zur Verbesserung der Koronardurchblutung handelte, während die andere Gruppe keine verbale Suggestion erhielt. Die Ergebnisse zeigten, dass in der Suggestiongruppe die Herzschmerzen abnahmen. Gleichzeitig ergab die Auswertung der Koronarangiographie eine Konstriktion der Koronararterien in der Suggestiongruppe, vereinbar mit einem verminderten Blutbedarf des Herzmuskels unter der Suggestion [35]. Diese Beispiele deuten darauf hin, dass Placebobehandlungen durchaus einen messbaren Einfluss auf periphere Organe ausüben können.

### 1.3 Das Symptom Übelkeit

Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten erläutert wurde, ist das Symptom der Übelkeit immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen im Bereich der Placeboforschung gewesen. Doch auch im klinischen Alltag stellt Übelkeit trotz des medizinischen Fortschritts immer noch ein schwer zu behandelndes Symptom für Patienten und Ärzte dar. Im Weiteren soll ein Überblick geschaffen werden, welche pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien aktuell zur Behandlung von Übelkeit verwendet werden und in welchen Bereichen der Medizin das Problem Übelkeit nach wie vor eine Rolle spielt.

#### 1.3.1 Pharmakologische Therapien

Angriffspunkte der pharmakologischen Therapie von Übelkeit sind Rezeptoren im Brechzentrum sowie in vorgeschalteten Arealen, die ihrerseits Signale an das Brechzentrum weiterleiten, welche zum Erbrechen führen können. Der Brechreflex mit seinen afferenten und efferenten Bahnen ist in Abbildung (Abb.) 1 dargestellt:





*Abb. 1: Darstellung des Brechreflexes mit seinen afferenten und efferenten Bahnen*

Modifiziert nach [36]: *Abkürzungen: Ncl.: Nucleus; D2: Dopamin2-Rezeptor; H1: Histamin1-Rezeptor; M: Muscarinerner Rezeptor*

Zur Prophylaxe und Behandlung von Erbrechen teilen Aktories und Kollegen die vorhandenen Antagonisten in fünf Gruppen ein, welche in diesem Abschnitt vorgestellt werden [36].

**Dopaminrezeptorantagonisten**, wie z.B. Domperidon, Metoclopramid, Phenothiazine und Butyrophenone wirken antiemetisch, indem sie Dopamin2-Rezeptoren im Brechzentrum hemmen. Die periphere Wirkung besteht in der beschleunigten Magenpassage durch Motilitätssteigerung, vermindertem Pylorustonius und einem erhöhten Tonus des Ösophagusphinkters. Für die Behandlung von Kinetosen sind diese Wirkstoffgruppen jedoch nicht geeignet, da sie nicht zu einer Blockade der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren des Nervus vestibularis führen, welche den Angriffspunkt bei Kinetosen darstellt. Metoclopramid darf neben den H1-Antagonisten in der Schwangerschaft zur Behandlung der Hyperemesis gravidarum angewandt werden.

**Histaminrezeptorantagonisten**, wie z.B. Promethazin, Meclozin oder Dimenhydrinat werden vor allem zur Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen durch Bewegungskrankheiten eingesetzt. Bei Kinetosen haben sich überwiegend Substanzen bewährt, die neben der antagonistischen Wirkung an zentralen und peripheren H1-Rezeptoren zusätzlich auch muskarinerge Rezeptoren blockieren. Müdigkeit ist eine häufig zu beobachtende Nebenwirkung, weshalb einige Präparate mit H1-Antagonisten häufig auch als Schlafmittel eingesetzt werden.

Scopolamin ist ein **Muscarinrezeptorantagonist** und gehört somit in die Gruppe der Parasympatholytika. Es wird vor allem in der Behandlung von Kinetosen eingesetzt. Scopolamin blockiert Muscarinrezeptoren in den Vestibulariskernen und im Brechzentrum, was eine herabgesetzte Empfindlichkeit der Neuronen zur Folge hat. Scopolamin kann oral, intramuskulär oder als transdermales Pflaster angewandt werden. Die zahlreichen Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit und verschwommenes Sehen entstehend durch die Hemmung des Parasympathikus, sind bei der Verwendung des Membranpflasters geringer. Jedoch ist der Wirkungseintritt im Vergleich zu oral oder intramuskulär appliziertem Scopolamin verlängert und auch die Wirkung ist geringer.

**5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten** wie z.B. Ondansetron oder Tropisetron, blockieren in der Area Postrema und im Ncl. tractus solitarii die selektiven Serotoninrezeptoren und hemmen peripher die vagalen Serotonin-Rezeptoren des Magen-Darm-Trakts. Diese Wirkstoffgruppe ist bei akutem Erbrechen nach Chemotherapie und bei postoperativer Übelkeit indiziert. 5-Hydroxytryptamin(HT)<sub>3</sub>-Antagonisten werden z.B. bei postoperativer Nausea und Vomiting (PONV) mit Dexamethason kombiniert. Der antiemetische Wirkmechanismus von

Glucocorticoiden ist nicht bekannt, jedoch hat sich diese Kombination als wirkungsvoller erwiesen als die alleinige Gabe eines Serotoninantagonisten.

Durch den selektiven **Neurokininrezeptorantagonist** Aprepitant wird die Bindung von Substanz P im Brechzentrum verhindert, was zu einer Verminderung der Erregbarkeit führt. Dieser Wirkstoff wird zusammen mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Glucokortikoiden zur Prävention des Erbrechens bei hoch emetogener Chemotherapie eingesetzt.

Im klinischen Alltag steht eine Vielzahl von Medikamenten vor allem zur Behandlung des Erbrechens zur Verfügung. Das Symptom der Übelkeit, was dem Erbrechen in aller Regel vorrausgeht, wird durch diese Medikamente meistens nur gering bis gar nicht beeinflusst. Die Erforschung alternativer Behandlungsmethoden, wie z. B. der Akupunktur und des Einflusses psychologischer Faktoren, ist deshalb wichtig für die klinische Praxis und die Optimierung des Wohlergehens des Patienten.

### **1.3.2 Übelkeit – ein Symptom in vielen Bereichen**

Übelkeit ist eine Befindlichkeitsstörung, zu deren Entstehung sowohl zentrale als auch periphere Mechanismen beitragen. Physiologische Begleiterscheinungen wie Schwitzen oder vermehrter Speichelfluss sind auf eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems zurückzuführen. Gleichzeitig wird die Aktivität des parasympathischen Nervensystem gedrosselt und die Magenaktivität dysreguliert, was bis zum Erbrechen führen kann [37]. Die Ursachen für das Auftreten von Übelkeit sind vielfältig. Neben der Schutzfunktion, z. B. bei Vergiftungen, ist die Übelkeit häufig ein Symptom verschiedener Erkrankungen und tritt oftmals als unerwünschte Nebenwirkung verschiedener Medikamente auf. So klagen viele Patienten nach einer Chemotherapie über Übelkeit und empfinden diese oftmals als die am stärksten schwächende Nebenwirkung der Zytostatikabehandlung [38, 39]. Vielen Patienten wird bereits schon vor der Behandlung übel, was auf die negativen Erfahrungen bezüglich Übelkeit während oder nach den vergangenen Behandlungen zurückzuführen ist. Man spricht hier von antizipatorischer Übelkeit [40]. Häufig klagen Patienten nach Operationen und der anästhesiologischen Behandlung über Übelkeit und Erbrechen. Die medikamentöse PONV-Therapie ist nicht immer wirksam oder wird wiederum begleitet von anderen Nebenwirkungen oder von Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten [41].

Nicht-medikamentöse Behandlungsformen, wie die Akupunkturstimulation, könnten eine wirksame Alternative darstellen. So zeigten Anna Lee und Kollegen in einem Cochrane Review, dass sich die Akupunkturstimulation gegen Übelkeit als ebenso effektiv erwies wie eine medikamentöse Therapie [42]. Auch eine aktuelle Studie konnte die Gleichwertigkeit von Akupunkturstimulation an Chemotherapiepatienten im Vergleich zur Medikamentenwirkung zeigen [43]. Die Wirksamkeit der Akupunkturpunktbehandlung bei Übelkeit und Erbrechen ist bereits Gegenstand vieler Studien gewesen. Einen Überblick über die Wirkung von Akupunktur am sogenannten Neiguan-Punkt „P6“, dem „echten“ Akupunkturpunkt gegen

Übelkeit, gibt eine Übersichtsarbeit von Ezzo et al. [44]. Die Ergebnisse zeigten vor allem für postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen eine Überlegenheit der Akupunktur am Punkt P6 im Vergleich zu Scheinakupunktur. Die Daten zeigten zudem eine Verbesserung der Übelkeit durch Akupunktur im Vergleich zu antiemetischer Medikation. Das Symptom Erbrechen wurde gleich stark durch beide Arten von Therapien beeinflusst.

Chemotherapieinduzierte Übelkeit wurde positiv durch Akupressur beeinflusst, während Elektrostimulation keinen Benefit gegenüber antiemetischer Therapie zeigte. Umgekehrt verhielt es sich mit Erbrechen, welches durch die Chemotherapie ausgelöst wurde. Hier war die Elektrostimulation im Gegensatz zur Akupressur der antiemetischen Therapie überlegen.

Die schwangerschaftsinduzierte Übelkeit stellt für viele Frauen in den ersten Wochen ihrer Schwangerschaft eine große Belastung dar. Vor allem der medikamentösen Therapie sind hier Grenzen gesetzt. Zahlreiche alternative Behandlungsmethoden werden praktiziert, eine Wirksamkeit konnte laut einer Metaanalyse jedoch nur wenig oder gar nicht belegt werden [45]. Dies weist jedoch lediglich darauf hin, dass für die einzelnen Verfahren bislang ungenügende Evidenz besteht, was noch nicht mit Wirkungslosigkeit gleichzusetzen ist. So konnten erste Ergebnisse zeigen, dass die Verabreichung von Ingwer einen positiven Effekt auf die morgendliche Übelkeit [46] und sogar auf die schwerwiegendere Form der Hyperemesis gravidarum hatte [47].

Kein klinisches Problem, jedoch ebenfalls häufig zu beobachten, ist die Reisekrankheit, auch Kinetose genannt. Sie bezeichnet einen Symptomenkomplex, der durch die Störung des Gleichgewichtorgans entsteht. Durch Bewegungsreize, wie z. B. im Auto, Flugzeug, oder auf dem Schiff, sowie durch optische Reize bei der Ausübung sogenannter Virtual-Reality Spiele, werden bei der betroffenen Person unter anderem Symptome wie Übelkeit, Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen ausgelöst. In zahlreichen Studien wurde Reiseübelkeit als Modell benutzt, um Behandlungsmethoden gegen Übelkeit zu entwickeln und Placeboeffekte zu untersuchen. Beispielsweise testeten Bertolucci und Didario den Einfluss eines portablen Akupunkturpunktstimulators auf die Entwicklung von Seekrankheit. Sowohl die Placebobehandlung als auch die Akupunkturpunktstimulation führten zu einer Reduktion von Übelkeit [48]. Im nächsten Abschnitt werden bisherige Studien zur Reiseübelkeit vorgestellt, die sich mit psychologischen Einflussfaktoren auf Übelkeit einschließlich Placeboeffekten befassen.

### **1.3.3 Die Rolle von Erwartung und Suggestion für experimentell induzierte Übelkeit**

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 erwähnt, haben die Erwartungshaltung sowie die Suggestion einen großen Einfluss auf die Wirksamkeit einer Behandlung. Wie sich diese beiden Komponenten speziell auf induzierte Übelkeit auswirken, war bereits Gegenstand einiger Studien, weshalb in diesem Abschnitt ein kurzer Überblick zu diesem Thema gegeben werden soll. So gelang es Horing und Kollegen unter anderem, den Effekt von Erwartung auf Übelkeit darzustellen [15]. In ihrem Experiment untersuchten sie an drei verschiedenen Tagen die Stärke von

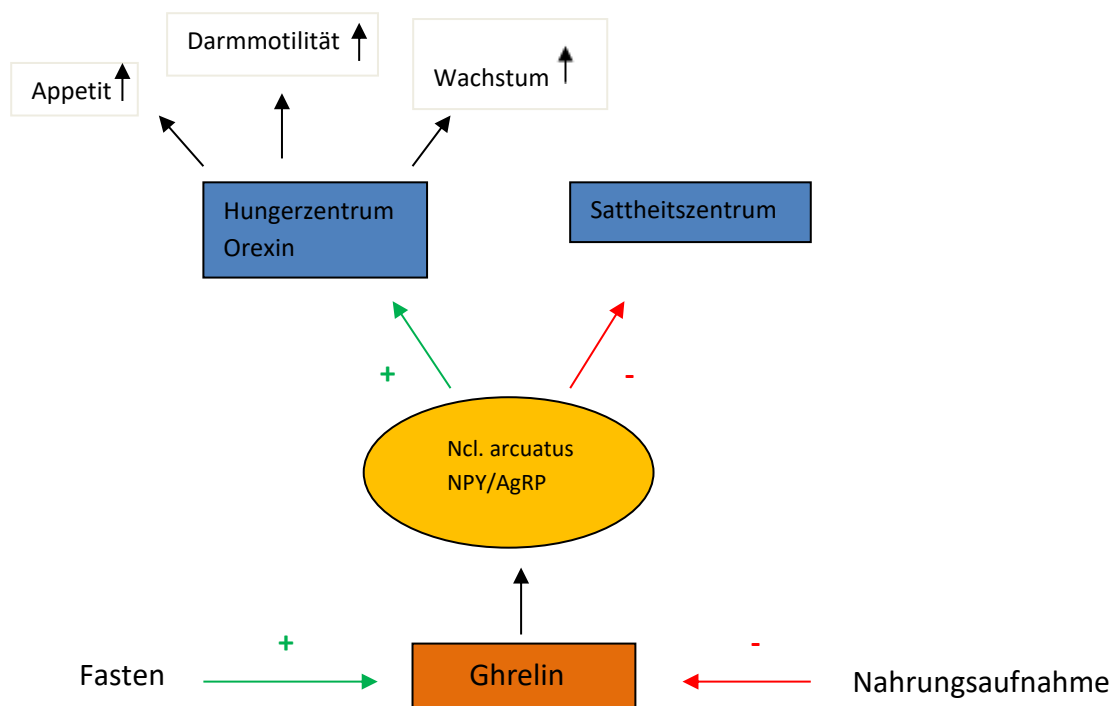
rotationsinduzierter Übelkeit, ausgelöst durch einen Drehstuhl. Die Probanden wurden entweder in eine Placebogruppe oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. An Tag 1 wurden beide Gruppen der identischen Geschwindigkeit im Drehstuhl ausgesetzt und nach der Stärke von Übelkeit und übelkeitsassoziierten Symptomen befragt. Die Placebogruppe erhielt an Tag 2 eine Konditionierung, indem die Rotationsgeschwindigkeit reduziert und gleichzeitig eine farbige, aromatisierte Flüssigkeit verabreicht wurde, die angeblich ein Antiemetikum enthielt. Die Kontrollgruppe erhielt an Tag 2 die gleiche Menge an Flüssigkeit ohne sensorische Reize (Wasser) und wurde ebenfalls mit reduzierter Geschwindigkeit gedreht. An Tag 3 wurden alle Probanden mit der schnelleren Ausgangsgeschwindigkeit von Tag 1 rotiert und erhielten erneut die Flüssigkeiten von Tag 2. Die Ergebnisse zeigten, dass die Placebogruppe an Tag 3 eine stärkere Symptomreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe hatte. Verbale Suggestion, kombiniert mit Konditionierung, führte hier also nachweislich zu einem Placeboeffekt. Doch auch negative Erwartungen können eine Symptomänderung bei Übelkeit bewirken. Dies zeigte z. B. eine Studie von Williamson et al., bei der Probanden in einer optokinetischen Trommel saßen, welche Symptome der Reiseübelkeit auslöste. Die Probanden bekamen vorher ein Aufklärungsschreiben zu lesen, in dem ihnen entweder positive oder negative Nebeneffekte des Sitzens in der Trommel beschrieben wurden. Die Probanden waren zusätzlich an ein EGG angeschlossen, welches über die Messung der Magenaktivität eine objektive Erfassung der Übelkeit ermöglichte. Die behavioralen Ergebnisse zeigten keine Unterschiede in dem Auftreten oder der Stärke der Reiseübelkeitssymptome zwischen den beiden Gruppen. Bei den Probanden jedoch, die vorher ausführlich über die negative Symptomatik informiert worden waren, zeigte sich eine verminderte tachyarrhythmische Magenaktivität [49], was bedeutet, dass die negative Erwartungshaltung Auswirkungen auf das autonome Nervensystem hatte, jedoch nicht auf die empfundene Symptomatik. Ein Versuch von Levine et al. bestätigte das geringere Auftreten von Symptomen bei negativer Erwartung. In einem ähnlichen Versuchsaufbau wie in der zuvor genannten Studie wurden Placebotabletten mit verbaler Suggestion kombiniert. Entweder sollten die Tabletten angeblich die Symptome der Reiseübelkeit verbessern (positive Erwartung), die Symptome verschlechtern (negative Erwartung) oder nicht beeinflussen (Kontrollgruppe). Auch hier war es die Gruppe mit negativer Erwartung, welche eine Reduktion der tachyarrhythmischen gastralen Aktivität, diesmal begleitet von einer Abnahme der Übelkeit und anderen Reiseübelkeitssymptomen, wie Schwindel oder erhöhten Speichelfluss, zeigte [50]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Erwartungen, als auch Lernerfahrungen Symptome von Reiseübelkeit beeinflussen können.

#### **1.4 Bedeutung und Regelkreis des untersuchten Hormons Ghrelin**

Als sogenanntes "Hungerhormon" ist das Peptidhormon Ghrelin (Growth-Hormone-Release-Inducing) auch unter Nicht-Wissenschaftlern bekannt geworden. Die Hauptquelle des im Plasma zirkulierenden Ghrelins ist der Magen, der im Hungerzustand vermehrt Ghrelin sezerniert. In einer modifizierten Form kann es die Blut-Hirn-Schranke durchdringen [51].

Kleine Mengen des Peptides werden ebenfalls in Hirnregionen, wie Hypothalamus und Hirnanhangsdrüse, sowie in inneren Organen, wie z. B. der Lunge und des Pankreas gebildet [52]. Zum einen ist Ghrelin neben GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormone) der stärkste Stimulus der GH-Ausschüttung. Die Wirkung wird durch einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor vermittelt, der in der Hypophyse, im Hypothalamus und anderen Gehirnregionen exprimiert wird, wie zum Beispiel in der Area postrema, die eine Schlüsselrolle für Übelkeit und Erbrechen spielt [53]. Zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass sich Ghrelinrezeptoren im mesolimbischen System befinden [54], welches eine wichtige Rolle bei der Placeboantwort spielt [55]. Des Weiteren stimuliert Ghrelin die Nahrungsaufnahme, indem es die Sekretion verschiedener Neuropeptide im Hypothalamus beeinflusst, die wiederum das Hunger- und Sättigungsgefühl regulieren.

Abb. 2 gibt einen Überblick über den eben beschriebenen Regelkreis zu Ghrelin.



**Abb. 2: Regulierung von Ghrelin.** Die Ghrelinausschüttung erfolgt als Antwort auf Fasten und Hypoglykämie. Dieses Signal fördert die Aktivierung von Neuronen, welche NPY und AgRP im Ncl. arcuatus des Hypothalamus synthetisieren. Diese beiden Peptide wirken ihrerseits appetitfördernd, indem sie wiederum die Ausschüttung von Orexin fördern. NPY und AgRP arbeiten allerdings auch autonom, indem sie Veränderungen des Körperfettgehalts (über Kommunikation mit Leptin und Insulin) registrieren und mit einer appetitstimulierenden Antwort reagieren. Modifiziert nach: [56].  
Abkürzungen: Ncl.: Nucleus; NPY: NeuropeptidY; AgRP: Agoutirelated-Peptid.

So kann man Ghrelin als ein Verbindungsglied zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem Hypothalamus ansehen. Auslöser für die Ausschüttung von Ghrelin als einen Liganden für den GH-Rezeptor und als Signal für die Ausschüttung von Orexin, dem appetitstimulierenden

Neuropeptid ist ein Defizit im metabolischen Stoffwechsel, wie zum Beispiel eine Hypoglykämie [57]. Tomassetto und Kollegen beschreiben Ghrelin als das „Motilin-related“ Peptid, welches Ähnlichkeiten in Struktur und Wirkung mit dem im Duodenum produzierten Hormon Motilin aufweist [58], das wiederum für die gastrale Motilität verantwortlich ist [56]. Ghrelin reguliert also indirekt das Hunger- und Sättigungsgefühl und bereitet den Magen auf die Nahrungsaufnahme vor. Genau diese Tatsache, gemeinsam mit der Überlegung, dass dies eine Reduzierung von Erbrechen hervorrufen könnte, beschäftigte Rudd und Kollegen. In ihrem Frettchenexperiment mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin zeigten sie eine Reduktion von Post-Chemotherapie Erbrechen nach Gabe eines Ghrelinagonisten [59]. Derselbe Effekt wurde bei post-operativer Übelkeit und Erbrechen am Menschen beobachtet [60]. Dass die Ghrelinsekretion auch über kognitive Stimuli erfolgt, zeigte eine Studie von Drum et al., in der Ratten entweder frei oder zu festen Zeiten gefüttert wurden. Im Gegensatz zu den freigefütterten Ratten, stieg die Ghrelinkonzentration bei den Ratten an, die eine Fütterung erwarteten. Auch zeigte sich kein Ghrelinanstieg, wenn die freigefütterten Ratten ihr Futter zur gleichen Zeit wie die anderen Ratten bekamen [61]. Dies spricht für die Annahme, dass die Ghrelinsekretion auch von psychischen Faktoren, wie hier z. B. der Erwartung auf Fütterung, moduliert werden kann. Dies zeigt auch ein Experiment von Crum et al., in welchem unterschiedlich hohe Ghrelinkonzentrationen beobachtet wurden, wenn die Probanden einen Milchshake zu sich nahmen, über dessen Kaloriengehalt sie unterschiedlich informiert worden waren. Die eine Gruppe bekam die Information, es handle sich um einen Shake mit hohem Kaloriengehalt, der anderen Gruppe wurde ein Shake mit niedrigem Kaloriengehalt angeboten. Tatsächlich hatten beide Drinks denselben Energiegehalt. In diesem Fall veränderte sich die Hormonsekretion aufgrund kognitiver Reize, nämlich Erwartung [62]. In der Gruppe mit dem vermeintlich hochkalorischen Shake war ein deutlicher Anstieg der Ghrelinkonzentration vor der Mahlzeit und ein stärkerer Rückgang der Ghrelinkonzentration nach der Mahlzeit zu beobachten.

## 2. Ansatz und Zielsetzung dieser Studie

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine Pilotstudie, in der einerseits spezifische Aspekte der Placeboantwort auf Übelkeit untersucht werden sollten und andererseits die Praktikabilität des vorliegenden Studiendesigns zur Auslösung von Placeboeffekten auf Übelkeit getestet werden sollte.

Wie in Kap. 1.3 bereits beschrieben, handelt es sich bei Übelkeit um ein Symptom, welches im klinischen Alltag häufig bei Patienten zu beobachten ist und auch in vielen Situationen im Alltag eine Rolle spielt. Placeboeffekte auf Übelkeit zu untersuchen könnte helfen, eine alternative, wirkungsvolle Behandlungsmethode gegen diese zu finden, da der Einsatz von Medikamenten häufig nicht die gewünschte Besserung zeigt.

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es demnach, zu untersuchen, ob eine scheinbare Akupunkturpunktstimulation gegen Übelkeit eine Placeboantwort auf experimentell induzierte Übelkeit hervorruft. Die Scheinakupunktur mittels Transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) stellt eine einfach durchzuführende, nicht invasive und kostengünstige Methode der Placebobehandlung dar.

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob der erwartete Placeboeffekt auf Übelkeit mit einer Reduktion autonomer Korrelate von Übelkeit, insbesondere der irregulären Magenaktivität, einhergeht. Zudem sollte exploriert werden, ob der Placeboeffekt auf Übelkeit über eine Ausschüttung von Ghrelin vermittelt wird, und welche Rolle eine mögliche Stressreduktion für den Placeboeffekt auf Übelkeit spielt.

Zudem hatte die Studie zum Ziel, zu überprüfen, ob das Studiendesign geeignet ist, um bei gesunden weiblichen Versuchspersonen einen erwartungsinduzierten Placeboeffekt auf visuell-induzierte Übelkeit auszulösen.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Genehmigung der Studie**

Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU) bewilligte die Durchführung der Studie. Diese wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki in der überarbeiteten Fassung von 2004 (N.N., 2004) durchgeführt.

#### **3.2 Studienpopulation**

Interessierte Personen, die über Aushänge an schwarzen Brettern der Universitätsgebäude, sowie über Anzeigen des Probandeninformationsdienstes der medizinischen Fakultät der LMU von der Studie erfuhren, nahmen über Email Kontakt mit den Versuchsleitern auf und bekamen einen Screeningfragebogen zugeschickt. Es handelte sich hierbei um den „Motion Sickness Susceptibility Questionnaire“ (MSSQ), einen validierten Fragebogen zur Erfassung der habituellen Reiseübelkeit [63]. Lag die Gesamtpunktzahl bei mindestens 50 von 380 Punkten, wurden die potentiellen Teilnehmerinnen zum Vortest in das Labor eingeladen. Bei positivem Vortest (s. Kap. 3.4.1) und der Erfüllung der Einschlusskriterien sowie Nicht-Vorliegen der Ausschlusskriterien wurden die Probandinnen zu zwei Versuchsterminen eingeladen. Die Probandinnen wussten über die Anzeige, dass es sich um eine mediznpsychologische Studie handelte, welche auf zwei Versuchstage aufgeteilt war. Ebenso war in der Anzeige ein grober Versuchsablauf (optokinetischer Reiz, Blutabnahmen, Speichelproben, Aufzeichnung der physiologischen Parameter) beschrieben, sowie die Information enthalten, dass sie an einem der Tage eine nichtmedikamentöse Therapie gegen die Übelkeit erhalten würden

##### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Die Versuchspersonen mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Weibliches Geschlecht
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Normalgewicht (Body Mass Index (BMI) 18,5-25)
- Neigung zu Reisekrankheit (Mindestscore von 50 Punkten im MSSQ)
- Positiver Vortest (s. Kap. 3.4.1)
- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
- Schriftliche Einwilligung zur Datenschutzerklärung

In dieser Pilotstudie wurden nur weibliche Probanden rekrutiert, um geschlechtsspezifische Unterschiede zu vermeiden und somit die Homogenität der Stichprobe zu gewährleisten. Beispielsweise zeigte eine Studie von Klosterhalfen et al., dass Männer mit einer stärkeren Noceboantwort auf verbale Reize reagierten als Frauen [64]. Auch Weimer et.al konnten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Placeboantwort auf Übelkeit beobachten [65].



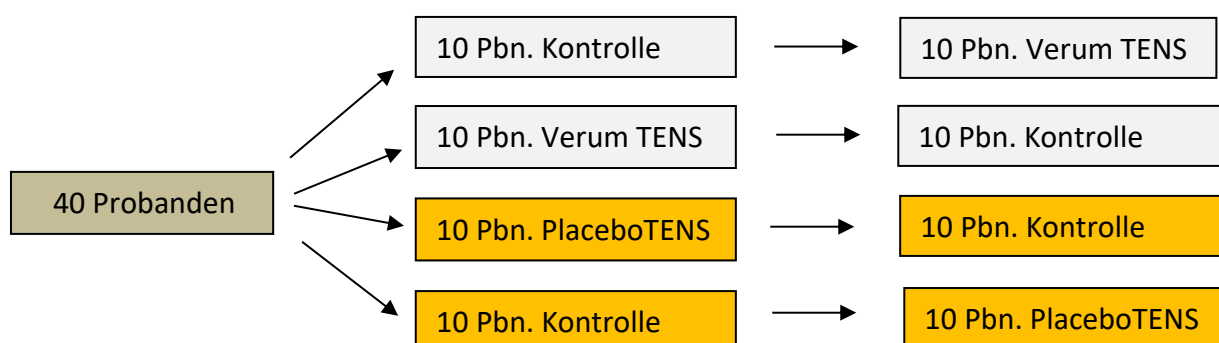
### 3.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden vor der Versuchsdurchführung anhand eines Fragebogens abgefragt:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Implantierte Geräte (z. B. Schrittmacher, Insulinpumpe) oder Metallimplantate
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten (hiervon ausgenommen: orale Kontrazeptiva, Schilddrüsenmedikamente und Antiallergika)
- Hauterkrankungen
- Diabetes mellitus
- Kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Hypertonus und Herzrhythmusstörungen
- Epilepsie
- Krebserkrankung
- Blutgerinnungsstörungen und/oder Neigung zu thromboembolischen Erkrankungen
- Akute Erkrankungen (z.B. Grippe, Husten)
- Stattgefundene Operation während der letzten 4 Wochen

### 3.3 Studiendesign

Die Studie wurde randomisiert, kontrolliert und bezüglich der Intervention einfachblind durchgeführt. Alle Teilnehmerinnen nahmen an einer Testsitzung und an einer Kontrollsituation an zwei verschiedenen Tagen teil. Die Messtage lagen mindestens 48 Stunden, aber nicht länger als 3 Wochen auseinander. Die zwei Messungen fanden zur selben Uhrzeit statt. Die Zuteilung zu einer der beiden Reihenfolgen der Testsitzungen (d.h., Kontrolltag zuerst oder Testtag zuerst) sowie zu einer der beiden Interventionen (Placebointervention bzw. echte Akupunkturstimulation) erfolgte durch ein computergestütztes Randomisierungsverfahren, welches vorab von einer Person angefertigt wurde, die nicht direkt in das Experiment involviert war. Daraus ergaben sich vier Studienarme (s. Abb. 3). Versiegelte Briefumschläge enthielten das Ergebnis der Randomisierung und wurden am Ende der Ruhemessung vom Versuchsleiter geöffnet.



*Abb. 3: Darstellung der Studienarme und der jeweiligen Verteilung der Probandinnen*

*Abkürzungen: Pbn. = Probanden, TENS = Transkutane elektrische Nervenstimulation*

Diese Arbeit fokussiert auf der Auswertung des Placeboeffekts und somit auf dem Vergleich des Placeboarms hinsichtlich Placebointerventionstag und Kontrolltag (farblich markiert in Abb.3). Die Auswertung des Studienarms mit Verumtherapie ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

### **3.4 Studiendurchführung**

Die Studie wurde im Zeitraum zwischen März 2013 und April 2014 am Institut für Medizinische Psychologie der LMU durchgeführt. Das Experiment erfolgte in einem schallgedämmten Raum, wodurch die Probandinnen von störenden Geräuschen abgeschottet wurden. Die Vor- und Nachbereitung der Blut- und Speichelproben wurde in den biotechnologischen Laboren des Instituts für Medizinische Psychologie durchgeführt.

#### **3.4.1 Vortest**

Voraussetzung für die Einladung zum Vortest war eine Mindestpunktzahl von 50 im MSSQ-Fragebogen. Der Vortest sollte sicherstellen, dass die potentiellen Probandinnen sensibel auf den optokinetischen Stimulus reagierten. Sensibel bedeutete in diesem Zusammenhang, dass sie die subjektiv empfundene Übelkeit auf einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 (0 = keine Übelkeit, 10 = sehr starke Übelkeit/Erbrechen) mit mindestens 5 einstuften. Die Teilnehmerinnen wurden während des Vortests an keine Geräte angeschlossen. Sobald die Versuchsperson hinter dem Schirm Platz genommen hatte, begann der Vortest. Der übelkeitsinduzierende visuelle Stimulus (s. Kap. 3.4.2.2) wurde maximal 20 Minuten (min) vorgespielt. Die Personen mussten alle 60 Sekunden das Gefühl von Eigenbewegung, das Gefühl von Schwindel und das Gefühl von Übelkeit auf einer NRS von 0 (keine Übelkeit) bis 10 (größtmögliche Übelkeit) bewerten. Der übelkeitsinduzierende Reiz wurde gestoppt, sobald die Stärke der Übelkeit mit mindestens 5 bewertet wurde oder die Zeit von 20 min abgelaufen war. Entsprechend der erreichten Übelkeitsintensität wurden die Personen als versuchsgeeignet oder nicht versuchsgeeignet eingestuft.

### **3.4.2 Versuchsaufbau**

#### **3.4.2.1 Vorbereitungen der Blut- und Speichelproben**

Die Vorbereitungen der Blut- und Speichelproben erfolgten kurz vor dem Experiment. Vor der Blutabnahme wurde eine Lösung mit einem Proteinstabilisator in autoklaviertem Wasser hergestellt. Der Stabilisator enthielt den wasserlöslichen Serinproteaseinhibitor 4-2-Aminoethylbenzensulfonylfluorid (AEBSF) in einer Konzentration von 4 Mm [66]. Zu jedem Versuchstermin wurden sechs Blutproben abgenommen. Hierfür wurden jeweils 0,054 ml der AEBSF-Lösung in ein Ethylendiamintetraessigsäure - (EDTA)-Röhrchen gespritzt. Die EDTA-Röhrchen wurden mit den Nummern 1-6 beschriftet und auf Eis gelegt.

Sechs Sarstedt-Salivetten zur Gewinnung der Speichelproben wurden ebenfalls mit den Nummern 1-6 beschriftet.

#### **3.4.2.2 Versuchsablauf**

Nachdem die Probandinnen die Fragebögen ausgefüllt und die Einverständniserklärung unterschrieben hatten, nahmen sie in einem bequemen Sessel Platz. Nun wurden drei Elektrokardiogramm (EKG)-Elektroden zur Messung der Herzfrequenz, zwei Elektroden zur Messung der Magenaktivität sowie ein Brustgurt zur Aufzeichnung der Atemfrequenz angelegt. Bei jeder Probandin wurde als nächstes eine Flügelkanüle in eine Vene des Unterarms gelegt. Nach Fixierung der Kanüle mittels Pflasterstreifen wurde eine Infusion mit 250 Milliliter (ml) 0,9%-iger Natriumchloridlösung angehängt. Das primäre Ziel der Infusion stellte nicht die Flüssigkeitssubstitution dar, sondern die Spülung der Flügelkanüle zwischen den Blutabnahmen. Dies sollte die Bildung von Blutkoageln in der Flügelkanüle verhindern und wiederholte Blutabnahmen ermöglichen. Zwischen Infusionsschlauch und Flügelkanüle wurde ein Dreiwegehahn angebracht, der die Blutentnahme ermöglichte, ohne das System zu diskonnektieren.

Sobald die Vorbereitungen an der Probandin abgeschlossen waren, startete der Versuch mit einer 10-minütigen Aufzeichnung der physiologischen Daten in Ruhe. Diese Ruhemessung diente zur Erfassung der Ausgangslage der Probandinnen (Baseline). Nach dieser Messung erfuhren der Versuchsleiter und die Versuchsperson, ob es sich um den Kontrolltag oder den Interventionstag handelte. Der Versuchsleiter öffnete hierzu das von der Studienleitung vorbereitete Kuvert, welches Angaben zum Tag (Testtag oder Kontrolltag) sowie ggf. die Information enthielt, ob eine Placebointervention oder eine echte Akupunkturstimulation durchgeführt werden sollte.

Handelte es sich um den Kontrolltag, wurde den Probandinnen mitgeteilt, dass sie keine Behandlung gegen die Übelkeit bekämen und der Versuch dazu dienen würde, die natürliche Reaktion auf den visuellen Stimulus zu untersuchen.

Handelte es sich um den Interventionstag, lautete der Inhalt der Suggestion, dass die Probandinnen eine Behandlung gegen die Übelkeit bekommen würden. Ihnen wurde mitgeteilt, dass es sich entweder um eine echte oder um eine Placebothherapie handeln würde, die mittels eines TENS- Gerät durchgeführt werden würde. Entweder würde dabei ein Akupunkturpunkt stimuliert, der nachweislich gegen Übelkeit wirkt, oder es würde lediglich eine Placebobehandlung durchgeführt werden. Zudem wurden sie informiert, dass auch eine Placebobehandlung zu einer Reduktion der Übelkeit führen kann. Es wurde noch darauf hingewiesen, welche Veränderungen der Magenaktivität während bestehender Übelkeit auftreten, und dass die Akupunktur einen schützenden Effekt auf den Magen ausübt, vor allem wenn die Therapie bereits vor dem Übelkeitsreiz begonnen wird.

Am Interventionstag wurden nach der Suggestion die TENS-Elektroden angebracht und der Stimulus für 20 min gestartet. Nach 10 min Intervention, bzw. einer Ruhemessung am Kontrolltag, wurde der visuelle Reiz für 20 min dargeboten. Bereits nach der Vorbereitung der Probandin, im Anschluss der Baselinemessung, sowie während der Intervention wurde in regelmäßigen Abständen nach dem Gefühl von Eigenbewegung, Schwindel und Übelkeit gefragt. Dazu wurde wie im Vortest eine NRS von 1-10 benutzt. Auf Wunsch der Versuchsperson, oder bei einer Übelkeitsbewertung von neun oder zehn, wurde der visuelle Stimulus vorzeitig gestoppt und die Messung ohne Stimulus fortgeführt. Das Experiment endete mit einer Ruhemessung von 15 min.

Der Versuch lief an beiden Versuchstagen identisch ab, am Kontrolltag entfiel lediglich die Intervention. Während der gesamten Versuchszeit wurden Herzfrequenz, Atemfrequenz und Magenaktivität kontinuierlich gemessen. Nach einem standardisierten Protokoll wurden zu festgelegten Zeitpunkten Blut- und Speichelproben der Versuchsperson abgenommen (s. Abb. 4). Ebenso festgelegt waren die Zeitpunkte der Probandinnenbefragung. Neben der minütlichen Angabe der Stärke von Eigenbewegung, Schwindelgefühl und Übelkeitsgefühl (NRS 0-10) wurde auch mehrmals nach der erwarteten Übelkeit („Erwartung von Übelkeit“, bzw. „erwartete maximale Übelkeit heute im Versuch“ (NRS 0-10)) sowie nach Symptomen der Reisekrankheit (Simulation-Sickness-Score 0-3) gefragt.

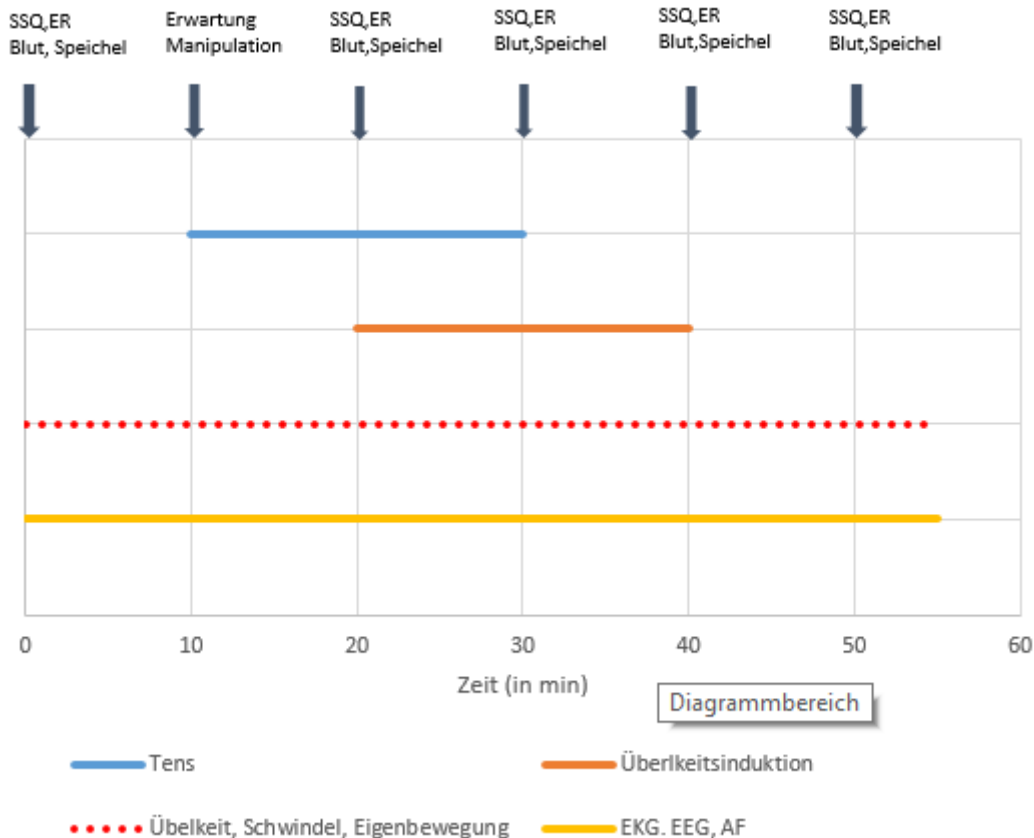


Abb. 4: Zeitlicher Ablauf einer Sitzung

Abkürzungen: SSQ = Simulation-Sickness-Questionnaire (Simulations-Übelkeitsfragebogen), ER = Erwartung von Übelkeit Rating, TENS = transkutane elektrische Nervenstimulation, EKG = Elektrokardiogramm, EGG = Elektrogastrogramm, AF = Atemfrequenz

### 3.4.2.3 Verarbeitung der Blut- und Speichelproben

Nach Beendigung des Versuchs und der Verabschiedung der Probandin erfolgte die Verarbeitung der Blut- und Speichelproben im Labor. Zunächst wurden die Blutröhrchen 10 min bei 3000 Umdrehungen pro min (RPM) und 4°C zentrifugiert. Nach Beendigung wurden jeweils 2x 500 Mikroliter (µl) Plasma mit einer Pipette abgezogen und in jeweils ein Eppendorf Gefäß gefüllt. Nach Zugabe von je 100 µl 1 Molarer Salzsäure wurden die Eppendorf Gefäße beschriftet und bei -70°C eingefroren.

Die Speichelröhrchen wurden 3 min bei 3000 RPM und 4 °C zentrifugiert. Anschließend wurden jeweils 2x 300 µl Speichel abpipettiert und ebenfalls in je ein Eppendorf Gefäß gefüllt. Die Speichelproben wurden bei -20°C eingefroren.

#### 3.4.2.4 Übelkeitsauslösender Reiz

Als Übelkeitsreiz wurde ein Vektionsreiz verwendet, also ein Reiz, der das Gefühl von Eigenbewegung hervorruft und somit Übelkeit auslöst. Dazu diente eine standardisierte visuelle Darstellung von schwarz-weißen Streifen, die sich horizontal von links nach rechts ( $60 \text{ Grad/s} \cong 1U/6s$ ) bewegten. Dadurch entstand die Wahrnehmung einer Drehbewegung nach links [67].

Die schwarz-weißen Streifen wurden mit Hilfe eines Projektors auf einen halbtransparenten Schirm projiziert. Der Schirm hatte eine halbzyklindrische Form und umgab die Probandinnen mit einem Augenabstand von ca. 30 Zentimeter (cm). Dieser Aufbau übte einen illusionären Selbstbewegungseffekt aus, in Analogie zu einer optokinetischen Trommel, welche ebenfalls zur Induktion von Reiseübelkeit benutzt werden kann [50, 68]. Abbildung 5 zeigt den Schirm und die projizierten Streifen.



*Abb. 5: Visuelle Darstellung des Übelkeitsstimulus auf dem halbzyklindrischen Schirm. Der Raum war während des Versuchs abgedunkelt, so dass die Probanden nur die schwarz-weißen Streifen sahen.*

#### 3.4.2.5 Placebointervention

Bei der Placebointervention handelte es sich um eine Scheinakupunkturbehandlung, die mit einem elektrischen Muskelstimulationsgerät, sogenanntes EMS/TENS - Gerät durchgeführt wurde. Es handelte sich hierbei um ein digitales Gerät der Firma SANITAS (88524 Uttenweiler), Gerättyp SEM42, welches entweder eine elektrische Muskelstimulation (EMS), oder eine TENS, oder eine Massagefunktion ausführen kann. Für die Placebobehandlung wurde das Programm 9 der Massagefunktion mit der Intensitätsstufe 2 oder 3 gewählt, sodass die Intervention spürbar, jedoch nicht schmerzhaft zu empfinden war. Die Platzierung der Elektroden erfolgte an zwei neutralen Akupunkturpunkten an den Unterarmen. Es handelte sich hierbei um anerkannte Nicht-Akupunkturpunkte [42]. Die Elektroden zur Stimulation wurden an beiden Armen jeweils oberhalb und unterhalb des Kontrollpunkts angelegt. Der

Kontrollpunkt befand sich auf dem proximalen Drittel der Verbindungslinie zwischen dem Herzmeridian (HE3) und dem Dünndarmmeridian (HE7), eine Daumenbreite lateral. Die Position von HE3 befindet sich bei rechtwinklig gebeugtem Unterarm am Ende der medialen Ellbogenfalte, oberhalb des medialen Epicondylus humeri. HE7 befindet sich an der radialen Seite des Os pisiforme in einem Grübchen auf Höhe der volaren Handgelenksquerfalte. Dieser validierte Nicht-Akupunkturpunkt wurde bereits in einigen Vorgängerstudien zur Applikation von Scheinakupunktur genutzt [69].

### **3.5 Zielparameter der Studie**

Als primäre Zielparameter wurden festgelegt:

- Übelkeitsrating der Probanden
- Messung der Magenaktivität anhand des EGG's
- Ghrelinkonzentration im Blutplasma

Als sekundäre Zielparameter wurden festgelegt:

- Rating bezüglich übelkeitsassoziierter Begleitsymptomatik
- Rating der Erwartung von Übelkeit
- Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität
- $\alpha$ -Amylase-Konzentration im Speichel

#### **3.5.1 Behaviorale Zielparameter**

Im kommenden Abschnitt wird auf die behavioralen Parameter eingegangen, welche in regelmäßigen Abständen und am Ende des Versuchs abgefragt wurden.

##### **3.5.1.1 Übelkeit, Schwindel und Eigenbewegung**

Die Symptome Übelkeit, Schwindel und Eigenbewegung wurden direkt nach der Vorbereitung der Probandin (Anbringen der Elektroden sowie der Flügelkanüle), nach der 10-minütigen Baselinemessung erfragt, sowie nach der Bekanntgabe über Test-oder Kontrolltag. Während und nach der Intervention erfolgte die Abfrage der Symptome alle 60 Sekunden, lediglich unterbrochen durch die Blut-und Speichelentnahmen, sowie Fragen zu den anderen Parametern. Die Fragen wurden anhand der NRS von 0-10 beantwortet und daraus Mittelwerte (MW) für fünf verschiedene Messintervalle berechnet (siehe Kap.4.2.3)

### **3.5.1.2 Symptome der Reiseübelkeit**

Die Symptome der Reiseübelkeit wurden zu fünf verschiedenen Zeitpunkten abgefragt (Zeitpunkt 1 = Nach der Bekanntgabe ob es sich um Test-oder Kontrolltag handelte, Zeitpunkt 2 = nach der 10 minütigen Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Zeitpunkt 3 = nach dem 10 minütigen Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 4 = nach dem 10 minütigen Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 5 = nach der Erholungsphase) und konnten von 0 - 3 bewertet werden (0 = gar nicht, 1 = leicht, 2 = mittelmäßig, 3 = stark). Sie wurden nach folgender Reihenfolge abgefragt: Allgemeines Unbehagen/Unwohlsein, Ermüdung, Kopfschmerzen, erhöhte Speichelbildung, Schwitzen, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Magenbeschwerden. Aus den Daten wurden MW für vier verschiedene Messintervalle gebildet (siehe Kap.4.2.7)

### **3.5.1.3 Empfundener Stress**

Der empfundene Stress wurde abgefragt, indem die Probandinnen ihre aktuell empfundene Anspannung anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) von 0 – 10 (0 = total entspannt, 10 = extrem angespannt) angaben. Dies erfolgte zu sieben unterschiedlichen Zeitpunkten (Zeitpunkt 1 = nach der Vorbereitung der Probandin, Zeitpunkt 2 = nach der 10-minütigen Baselinemessung, Zeitpunkt 3 = nach der Bekanntgabe über Test-oder Kontrolltag, Zeitpunkt 4 = nach der Intervention, Zeitpunkt 5 = Halbzeit Übelkeitsreiz, Zeitpunkt 6 = nach dem Übelkeitsreiz, Zeitpunkt 7 = nach der Ruhephase). Es wurden MW für fünf verschiedene Messintervalle gebildet.

### **3.5.1.4 Erwartung von Übelkeit**

Die Erwartung von Übelkeit wurde unterschiedlich abgefragt, aber immer anhand der VAS von 0-10 (0 = keine Übelkeit, 10 = extreme Übelkeit) bewertet. Nach der Probandenvorbereitung wurde nach der Erwartung von Übelkeit im Versuch gefragt. Am Ende der Baselinemessung wurden die Teilnehmerinnen aufgefordert, die maximale Übelkeit anzugeben, die sie heute im Versuch erwarteten. Im Anschluss an die Bekanntgabe über Test-oder Kontrolltag wurde wieder nach der Erwartung von Übelkeit gefragt. Vor Beginn des Übelkeitsreizes, nach der Hälfte, sowie am Ende der Zeit sollten die Probandinnen die erwartete Übelkeit in den nächsten zehn Minuten angeben. Aus den Daten wurden MW für vier verschiedene Messzeitpunkte berechnet.

### **3.5.1.5 Bewertungen der Behandlung**

Am Testtag wurden zum Ende des Versuchs noch Fragen zur Behandlung gestellt. Zum einen sollten die Probandinnen angeben, wie angenehm sie die Behandlung fanden. Dies konnten sie von 1 bis 5 angeben (1 = sehr unangenehm, 2 = eher unangenehm, 3 = weder noch, 4 = eher angenehm, 5 = sehr angenehm). Zum anderen wurde abgefragt, wie effektiv sie die



Behandlung empfanden (0 = gar nicht effektiv bis 10 = sehr effektiv). Des Weiteren wurde gefragt, ob sie glaubten, dass es sich um eine Verum - oder um eine Placebobehandlung gehandelt habe und wie sicher sie sich dabei seien (0 = gar nicht sicher bis 10 = sehr sicher). Zudem wurde an Tag 2 noch ein Symptomenvergleich abgefragt. Die Probandinnen sollten die Symptome Eigenbewegung, Schwindel und Übelkeit vom zweiten Tag mit den Symptomen vom ersten Tag vergleichen (-2 = deutlich stärker, -1 = etwas stärker, 0 = genau gleich, +1 = etwas weniger stark, +2 = deutlich weniger stark).

### **3.5.2 Physiologische Zielparameter**

Die Messungen der vegetativen Parameter erfolgten kontinuierlich während der gesamten Versuchszeit. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Probandinnen angehalten, sich möglichst wenig zu bewegen und während des Versuches nicht zu sprechen.

#### **3.5.2.1 Elektrokardiogramm**

Mit dem ECG100C-Modul des Biopac-Verstärkersystems wurden die EKG - Daten aufgezeichnet. Zwei der Elektroden wurden jeweils zwei Fingerbreit vom Sternum rechts und links unterhalb des Schlüsselbeins angebracht. Die 3. Elektrode wurde zur Erdung auf die Innenseite des linken Fußknöchels geklebt. Mit einem analogen Highpassfilter von 0,5 Hertz (Hz) wurde das eingehende Signal aufbereitet und mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digitalisiert. Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe der Software AcqKnowledge 4.1 (Biopac Systems, Inc.) aus den EKG-Daten extrahiert. Mit Hilfe des Programms Kubios HRV Version 2.2 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Eastern Finland) wurde aus den Herzfrequenzdaten mit Hilfe einer Spektralanalyse die Low-Frequency-Komponente (0.04-0.15 Hz) und die High-Frequency-Komponente (0.15-0.40 Hz) der Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV) relativ zur gesamten spektralen Power (0-0.40 Hz) als Annäherungsmaße für die sympathische und parasympathische Aktivierung des Herzens extrahiert [70].

#### **3.5.2.2 Atmung**

Das RSP100C-Modul des Biopac-Verstärkersystems diente der Aufnahme der Atembewegungen. Mit einem elastischen Atemgurt, welcher oberhalb der Brust und unterhalb der EKG Elektroden um den Brustkorb gelegt wurde, wurde die Atembewegung aufgezeichnet, aus der sich Atemfrequenz und Atemstärke ableiten ließen. Die Aufzeichnung der Atemaktivität diente zur Kontrolle für die Messung der Magenaktivität und der Herzfrequenzvariabilität.

Mit einem analogen Lowpassfilter bei 10 Hz wurde das eingehende Signal aufbereitet und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert. Die Aufzeichnung der Atmung diente zur Artefaktkontrolle für das EKG und das EGG.

### **3.5.2.3 Elektrogastrogramm**

Mit dem EGG100C-Modul des Biopac-Verstärkersystems wurde das EGG aufgezeichnet. Zur Senkung der Impedanz wurde die Haut mit einer speziellen Elektrodenpaste (Nuprep®) abgerieben. Zwei Elektroden wurden standardisiert auf die Haut über dem Magen geklebt: Eine Elektrode wurde zwischen Xiphoid und Bauchnabel angebracht, die andere 5 cm links und 30° kranial, mindestens 2 cm unterhalb des Rippenbogens, medioclavicular [33]. Mit einem analogen Bandpass, bestehend aus einem Lowpassfilter bei 1 Hz und einem Highpassfilter bei 5mHz, wurde das eingehende Signal aufbereitet und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert. Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Matlab Version R2013a für die statistische Analyse vorbereitet. Hierfür wurde die sog. „Normo-to-Tachy-Ratio“ (NTT), d.h. die spektrale Power im normogastrischen Bereich (2.5-3.5 cycles per minute) dividiert durch die spektrale Power im tachygastrischen Bereich (3.75-9.75 cycles per minute), als autonomes Korrelat von Reiseübelkeit berechnet [71, 72]. Für jedes Messintervall wurden jeweils die letzten fünf artefaktfreien Minuten analysiert.

### **3.5.2.4 Konzentrationsbestimmungen von alpha-Amylase und Ghrelin**

Die Analysen von alpha-Amylase und Ghrelin erfolgten am Institut für Medizinische Psychologie nach Protokoll, mit den Assay Kits der Firmen IBL International GMBH (alpha-Amylase; Herstellernummer: RE80111) bzw. Merck Chemicals GmbH (Ghrelin (Total), Herstellernummer: EZGRT-89BK).

### **3.5.3 Fragebögen**

Sowohl am Testtag, als auch am Kontrolltag füllten die Teilnehmerinnen jeweils vor Versuchsbeginn verschiedene Fragebögen aus.

Der erste Teil der Fragebögen sollte die Vergleichbarkeit der Ausgangsbedingungen in den Studienarmen sicherstellen. So enthielt der „Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage“ Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand, zum Zeitpunkt der letzten Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, zum Zeitpunkt des letzten Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsums sowie zur Schlafdauer und Schlafqualität in der vergangenen Nacht. Mithilfe des „Freiburger Fragebogens zur körperlichen Aktivität“ [73] wurde der Grad an körperlicher Aktivität eingeschätzt. Die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ [74] diente zur Erfassung der Depressivität und Ängstlichkeit der Probandinnen. Der „Munich Chronotype Questionnaire“(MCTQ) [75] befasste sich mit dem Schlafverhalten der Probandinnen.

Der zweite Teil an Fragebögen wurde eingesetzt, um nach Hinweisen für mögliche Prädiktoren der Placeboantwort auf Übelkeit zu suchen. Diese Analysen sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit, deshalb werden die Fragebögen hier nur kurz vorgestellt.

Zur Erfassung der subjektiv erlebten Belastung in den letzten vier Wochen diente der „Perceived Stress Questionnaire“[76]. Des Weiteren wurde die aktuelle Stimmungslage mit

dem „Profile of Mood State“-Fragebogen abgefragt [77], sowie der dispositionelle Optimismus mit dem „Life-Orientation-Test“ [78]. Das „State-Trait-Angstinventar“ [79] wurde zum einen zur Erfassung der Zustandsangst, zum anderen zur Erfassung der Angst als Eigenschaft verwendet. Die „SES-17“ [80] ist eine Skala zur Einschätzung der sozialen Erwünschtheit. Fragen zum Verhaltenshemmsystem bzw. zum Verhaltensaktivierungssystem, wurden mit dem Fragebogen „Behavioral Inhibition System“ bzw. „Behavioral Approach System“ abgefragt („BIS/BAS“) [81]. Als Persönlichkeitstest zur Erfassung der Alexithymie, der Unfähigkeit, emotionale Bedürfnisse wahrzunehmen und auszudrücken, wurde die „Toronto Alexithymie Skala“ [82] eingesetzt. Die „Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung“ [83] diente der Einschätzung von optimistischen Selbstüberzeugungen.

### **3.6 Datenanalyse und Statistik**

Die statistische Analyse der Messdaten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22 (IBM SPSS Statistics). Alle Parameter wurden visuell und mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung getestet. Für normalverteilte Zielparameter wurden die Unterschiede zur Baseline im Zielintervall (2. Hälfte der Übelkeitsstimulation) mit Hilfe von Varianzanalysen (ANOVA) mit dem Innersubjektfaktor „Messtag“ (Kontrolltag, Testtag) und ggf. dem Innersubjektfaktor „Messintervall“ (1-4), kontrolliert für „Reihenfolge“ (Kontrolltag zuerst, Messtag zuerst), analysiert. Für einfache Gruppenvergleiche wurden Student *t*-Tests herangezogen. Nicht normalverteilte Zielparameter wurden mit Hilfe von nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) auf Unterschiede zwischen Test- und Kontrolltag getestet. Ein *p*-Wert  $\leq 0.05$  wurde als signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienteilnehmerinnen

Insgesamt nahmen 41 Probandinnen an dieser Pilotstudie teil. Einundzwanzig der Probandinnen wurden in den Placeboarm der Studie randomisiert und waren somit Gegenstand dieser Arbeit. Eine Teilnehmerin wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da sie am 2. Messtag von einer Krankheit berichtete, welche einem Ausschlusskriterium entsprach und die 2. Messung somit nicht stattfinden und auch nicht nachgeholt werden konnte. Keine der verbliebenen 20 Studienteilnehmerinnen zeigte zum Zeitpunkt der Versuchstage körperliche oder psychische Befunde, welche zu einem Ausschluss der Teilnahme geführt hätten. Zur Erfassung der Ausgangslage wurde erfragt, ob sich die Probandinnen zurzeit erkältet oder aus einem anderen Grund nicht wohl fühlten. Achtzehn von 20 (90%) verneinten diese Frage. Bei den Teilnehmerinnen, die diese Frage mit ja beantwortet hatten, waren geringe Beschwerden, wie leichter Schnupfen und Kopfschmerzen der Grund. Sechs von 20 (30%) der Teilnehmerinnen nahmen ein Kontrazeptivum ein, davon nahm eine zusätzlich zwei Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels ein. Zwei Probandinnen nahmen Schilddrüsenmedikamente und jeweils eine Probandin nahm ein Asthmaspray, sowie ein Schmerzmittel gegen Kopfschmerzen, ein. Die Teilnehmerinnen waren darüber informiert, drei Stunden vor Versuchsbeginn nichts mehr zu essen. Neunzehn von den 20 Probandinnen (95%) waren zum Versuchszeitpunkt nüchtern. Eine Probandin gab an, am Versuchstag 1 drei Kekse eine Stunde vor Versuchsbeginn zu sich genommen zu haben.

Bei den Studienteilnehmerinnen handelte es sich hauptsächlich um Studierende der Universität München, da die Rekrutierung über Aushänge in Universitätsgebäuden und auf Universitäts-Websites erfolgte. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Probandinnen auf die Studienarme entsprechend der Reihenfolge von Testtag und Kontrolltag. Die MW der wichtigsten Kriterien zur Studienteilnahme, sowie Alter, BMI, MSSQ und MCTQ zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Placeboarmen der Studie (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakteristika der Studienprobandinnen in den zwei Studienarmen

	Kontrolltag zuerst	Testtag zuerst	Gesamt	p-Wert Mann-Whitney-U-Test
Anzahl	10	10	20	
Weiblich	10	10	20	
Alter (MW ± SD)	29,9 ± 8,6	24,3 ± 3,7	27,1 ± 7,1	0,1
BMI (MW ± SD)	20,7 ± 1,8	20,4 ± 1,9	20,6 ± 1,5	0,8
MSSQ (MW ± SD)	134,7 ± 39,2	112,7 ± 36,9	123,7 ± 38,7	0,3
HADS Ängstlichkeit (MW ± SD)	4,5 ± 1,8	5,9 ± 1,4	5,2 ± 1,6	0,1
HADS Depressivität (MW ± SD)	2,2 ± 1,8	2,5 ± 1,2	2,4 ± 1,5	0,4
MCTQ (MW ± SD)	4,6 ± 1,9	4,8 ± 1,4	4,7 ± 1,7	0,9

Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standard deviation, BMI = Body Mass Index, MSSQ = Motion Sickness Susceptibility Questionnaire, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, MCTQ = Munich Chronotype Questionnaire

## 4.2 Ergebnisse Versuchsparameter

### 4.2.1 Befragung zur Behandlung

Am Testtag wurden die Probandinnen am Ende des Versuchs gefragt, wie angenehm sie die Behandlung empfunden hatten und ob sie davon ausgingen, eine echte Behandlung bzw. eine Placebobehandlung erhalten zu haben. In Abb. 6 und Abb. 7 sind die Ergebnisse dieser Befragung dargestellt.

Die Mehrheit der Probandinnen empfand die Behandlung weder als angenehm noch als unangenehm. Dreizehn von 20 Teilnehmerinnen nahmen an, die echte Behandlung gegen Übelkeit erhalten zu haben.

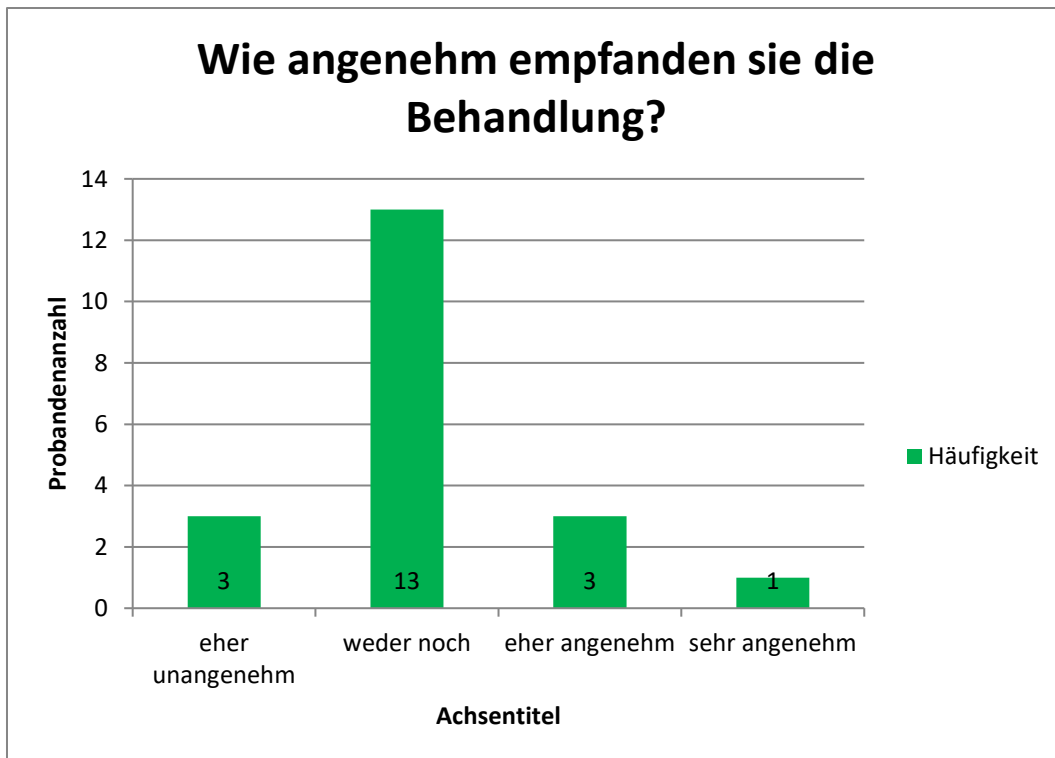


Abb. 6: Befragung der Probandinnen am Testtag zum Erleben der Behandlung

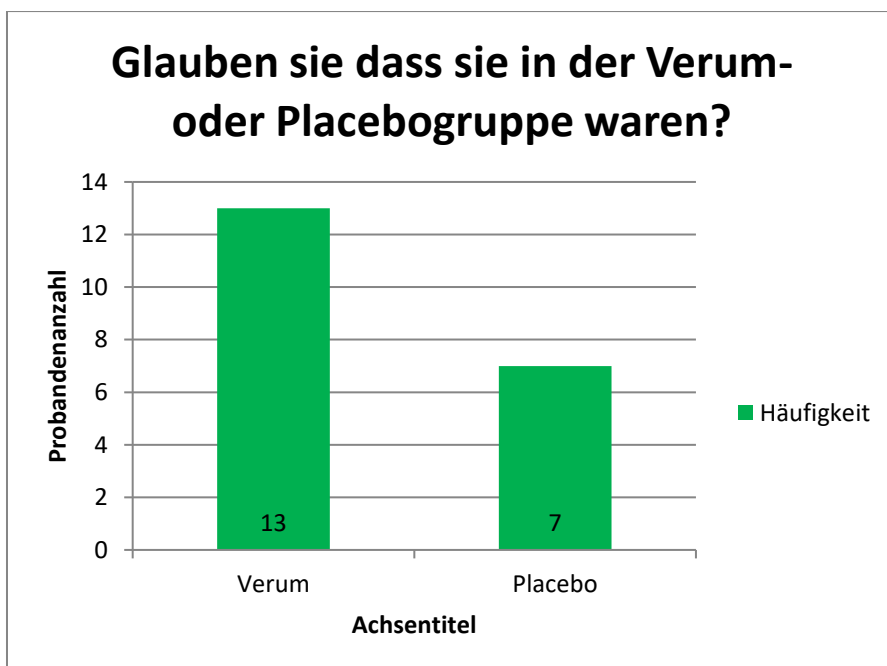


Abb. 7: Einschätzung der Probandinnen bezüglich Zuordnung zu Placebo- oder Verumgruppe

#### 4.2.2 Erwartung von Übelkeit

Zu Beginn der Messung (Baselinemessung) lag die Erwartung von Übelkeit am Kontrolltag im Durchschnitt bei 5,2 ( $\pm 1,2$  Standardabweichung (SD)) Punkten und am Testtag bei 5,5 ( $\pm 1,8$  SD) Punkten, der Unterschied war nicht signifikant ( $t$ -Test,  $p = 0,522$ ).

In Abb. 8 ist der Verlauf der Erwartung von Übelkeit am Test- und Kontrolltag zu sehen. Gezeigt werden die sog. Baselineunterschiede (BD), d.h. die Änderungen der Erwartung im Vergleich zur ersten Ruhemessung. Am Kontrolltag stieg die Erwartung von Übelkeit von Messzeitpunkt 2 zum Messzeitpunkt 3 an, während sie am Testtag leicht abnahm (s. Abb. 8).

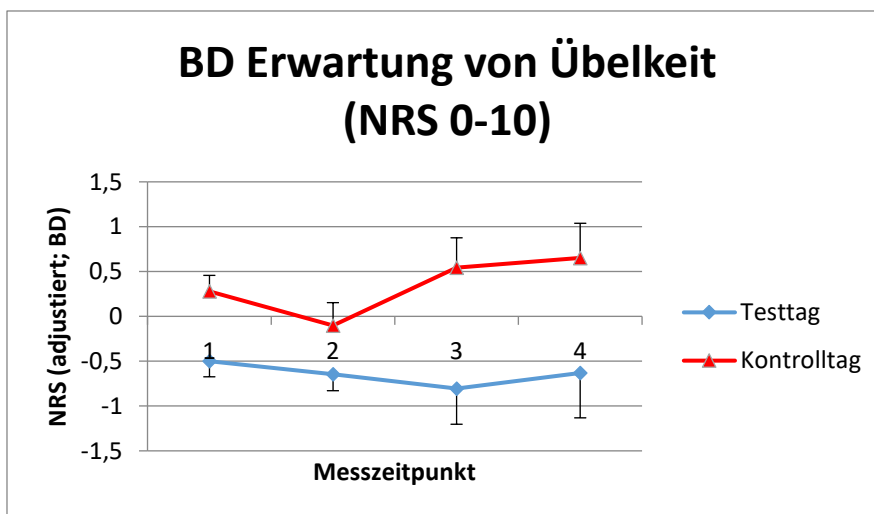


Abb. 8: BD für die Erwartung von Übelkeit (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag

Abkürzungen: NRS = Numerische Ratingskala, BD = Baselinedifferenz, Messzeitpunkt 1 = zu Beginn der 10-minütigen Messung mit bzw. ohne Placebobehandlung, Messzeitpunkt 2 = zu Beginn des 10-minütigen Übelkeitsreizes mit bzw. ohne Placebostimulation, Messzeitpunkt 3 = zu Beginn des 10-minütigen Übelkeitsreizes ohne Behandlung, Messintervall 4 = zu Beginn der 15-minütigen Erholungsphase

Die Varianzanalyse der BD unter Einbezug der Messzeitpunkte 1-4 (s. Abb. 8) ergab einen Haupteffekt für „Messtag“ ( $F(1,19) = 7,8$ ,  $p = 0,012$ ), d.h. die Erwartung von Übelkeit war nach Randomisierung am Testtag niedriger als am Kontrolltag. Die Interaktion zwischen „Messtag“ und „Messintervall“ war nicht signifikant ( $F(1,9, 36,6) = 1,3$ ,  $p = 0,283$ ).

#### 4.2.3 Übelkeit

Zur Baseline unterschied sich die Übelkeitsempfindung nicht zwischen Kontroll- und Testtag (Kontrolltag:  $0,1 \pm 0,5$  SD, Testtag:  $0,4 \pm 1,1$  SD; Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,221$ ). An beiden Messtagen wurde während der Messperioden 3-5 signifikant Übelkeit ausgelöst (Mann-Whitney-U-Test,  $p's < 0,001$ )

In Abb. 9 sind die BD der empfundenen Übelkeit für die fünf Messintervalle beider Testtage nach Randomisierung dargestellt. Zu den Messzeitpunkten 1 und 2 (vor Übelkeitsstimulation) zeigte sich kein Unterschied der Empfindung von Übelkeit zwischen Test- und Kontrolltag. Sobald die Probandinnen dem Übelkeitsreiz ausgesetzt waren, nahm die Übelkeitsempfindung deutlich zu, wobei der Anstieg bis zum Messintervall 4 am Kontrolltag deutlich stärker war als am Testtag. Mit Placebobehandlung verspürten die Probandinnen also weniger Übelkeit als ohne Behandlung. (s. Abb. 9)

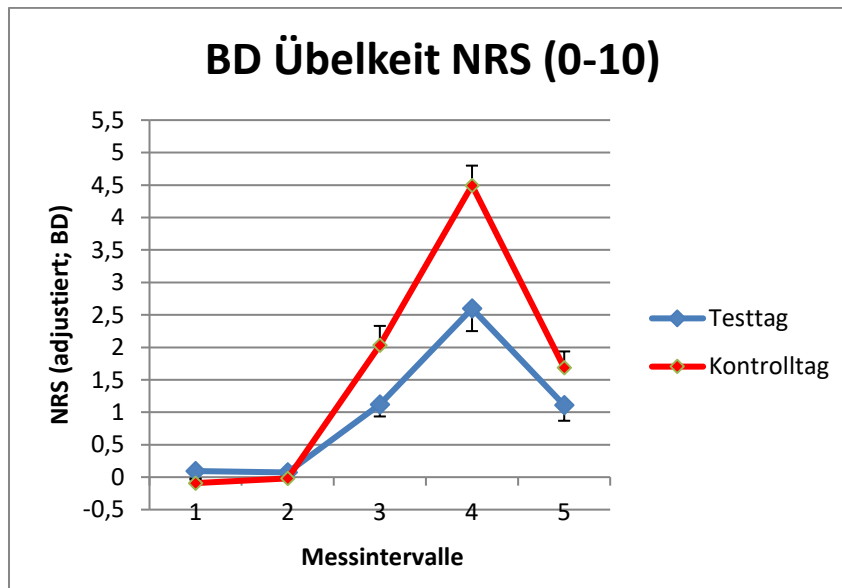


Abb. 9: BD für Übelkeit (MW ± SD) an Test- und Kontrolltag. Abkürzungen: NRS = Numerische Ratingskala, BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = nach Information über Test- oder Kontrolltag, Messintervall 2 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 4 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 5 = Erholungsphase.

Die Varianzanalyse der BD für das Zielintervall (Messintervall 4), kontrolliert für Reihenfolge der Messtage, zeigte einen signifikanten Haupteffekt für „Messtag“ ( $F(1,19) = 35,2, p < 0,001$ ), d.h. am Testtag war die Intensität der Übelkeit signifikant geringer als am Kontrolltag.

#### 4.2.4 Schwindel

Vor der Übelkeitsstimulation wurde von den Probandinnen an beiden Tagen kein Schwindel angegeben (Baseline Kontrolltag:  $0,3 \pm 0,9$  SD, Baseline Testtag:  $0,0 \pm 0,2$  SD; Mann-Whitney-U-Test,  $p = 1$ ). An beiden Messtagen wurde während der Messperioden 3-5 signifikant Schwindel erzeugt (Mann-Whitney-U-Test,  $p$ 's  $< 0,001$ ).

In Abb. 10 sind die BD der Intensität von Schwindel an Test- und Kontrolltag zu sehen. Ab Beginn des visuellen Reizes stieg das Schwindelgefühl an, wobei zu beobachten war, dass am



Kontrolltag der Schwindel deutlich stärker zunahm als am Testtag. Nach Beendigung der Stimulation erfolgte an beiden Tagen ein Absinken des Schwindelgefühls. (s. Abb. 10)

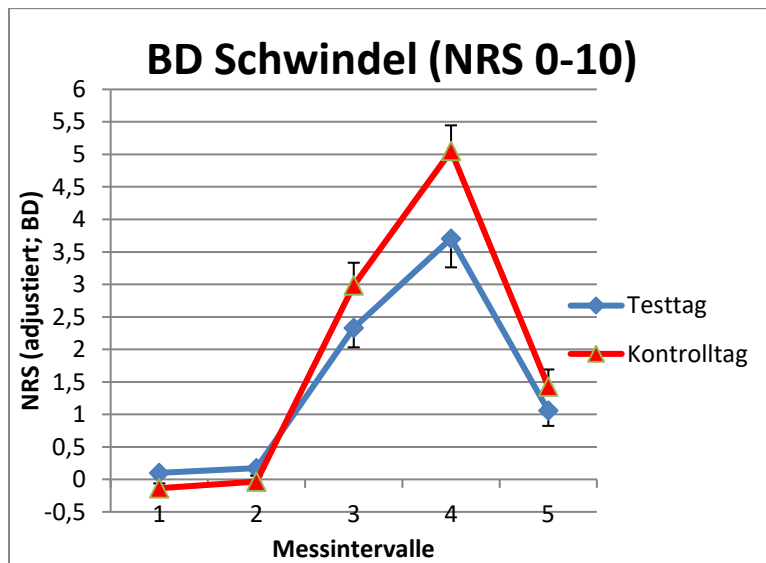


Abb. 10: BD für Schwindel (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag. Abkürzungen: NRS = Numerische Ratingskala, BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = nach Information über Test- oder Kontrolltag, Messintervall 2 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 4 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 5 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse der BD für das Zielintervall (Messintervall 4), kontrolliert für Reihenfolge der Messtage, zeigte einen signifikanten Haupteffekt für „Messtag“ (F (1,19) = 18,04, p < 0,001), d.h. am Testtag war die Intensität des Schwindels signifikant geringer als am Kontrolltag.

#### 4.2.5 Gefühl von Eigenbewegung

Zur Baseline unterschied sich das Gefühl der Eigenbewegung nicht zwischen Kontroll- und Testtag (Kontrolltag: 0,1  $\pm$  0,4, Testtag: 0,1  $\pm$  0,4; Mann-Whitney-U-Test, p = 1). An beiden Messtagen wurde während der Messperioden 3-5 signifikant das Gefühl von Eigenbewegung ausgelöst (Mann-Whitney-U-Test, p's < 0,001).

In Abb. 11 sind die BD in der Intensität des Gefühls von Eigenbewegung am Test- und Kontrolltag zu sehen. Zu Beginn der Übelkeitsstimulation stieg das Gefühl von Eigenbewegung stark an, wobei der Anstieg am Tag der Placebobehandlung geringer ausfiel als am Kontrolltag. Nach Beendigung des Reizes folgte an beiden Tagen ein Absinken der empfundenen Eigenbewegung. (siehe Abb. 11)

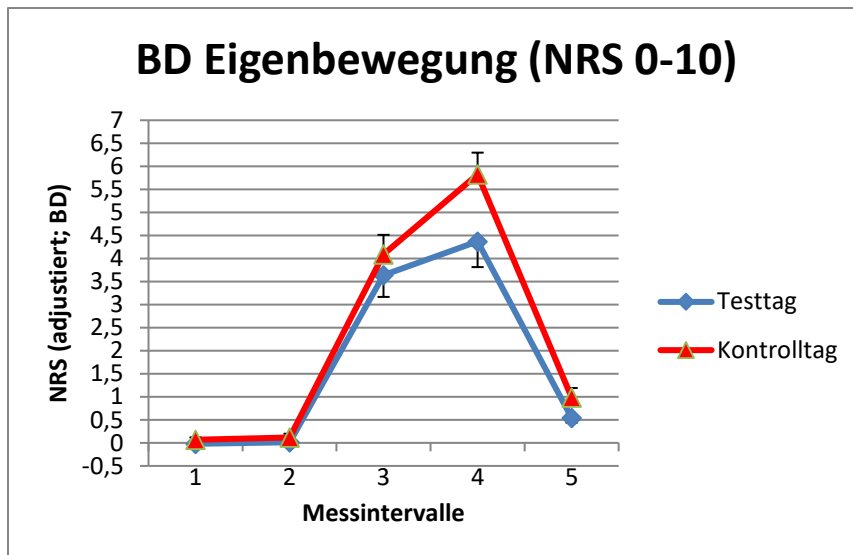


Abb. 11: BD für die Empfindung von Eigenbewegung (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag  
 Abkürzungen: NRS = Numerische Ratingskala, BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = nach Information über Test- oder Kontrolltag, Messintervall 2 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 4 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 5 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse der BD für das Zielintervall (Messintervall 4), kontrolliert für Reihenfolge der Messtage, zeigte einen signifikanten Haupteffekt für „Messtag“ ( $F(1,19) = 18,03$ ,  $p = 0,001$ ), d.h. am Testtag waren das Gefühl der Eigenbewegung signifikant geringer ausgeprägt als am Kontrolltag.

#### 4.2.6 Stress

Zur Baseline unterschied sich die Stressbewertung nicht zwischen Kontroll- und Testtag (Kontrolltag:  $1,1 \pm 0,8$  SD, Testtag:  $1,6 \pm 2,1$  SD; Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,696$ ). An beiden Messtagen wurde während der Messperioden 3-5 signifikant Stress ausgelöst (Mann-Whitney-U-Test,  $p's < 0,001$ ).

In Abb. 12 sind die BD der Stressbewertung am Test- und Kontrolltag zu sehen. Sowohl am Testtag als auch am Kontrolltag stieg die Empfindung von Stress mit dem Beginn der Übelkeitsstimulation (Messzeitpunkt 3) an. Ebenso war zu erkennen, dass der empfundene Stress unter Übelkeit am Behandlungstag geringer war als am Kontrolltag. Nach Beendigung der visuellen Stimulation kam es auch hier an beiden Tagen zu einem deutlichen Abfall der Anspannung.

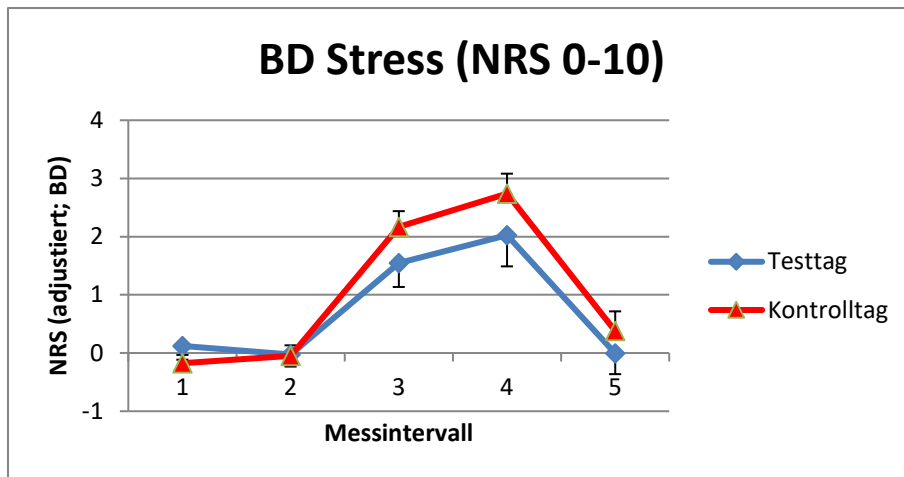


Abb. 12: BD für empfundenen Stress / Aktuelle Anspannung (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag

Abkürzungen: NRS = Numerische Ratingskala, BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = nach Information über Test- oder Kontrolltag, Messintervall 2 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 4 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 5 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse der BD für das Zielintervall (Messintervall 4), kontrolliert für Reihenfolge der Messtage, zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für „Messtag“ (F (1,19) = 1,58, p = 0,224).

#### 4.2.7 Symptome der Reisekrankheit

Zur Baseline unterschieden sich die Symptome für Reisekrankheit nicht zwischen Kontroll- und Testtag (Kontrolltag:  $2,2 \pm 2,5$  SD, Testtag:  $2,2 \pm 1,9$  SD; Mann-Whitney-U-Test, p = 0,795). An beiden Messtagen wurde während der Messperioden 3-5 signifikant Reiseübelkeit ausgelöst (Mann-Whitney-U-Test, p's < 0.001).

In Abb. 13 sind die BD der Symptome von Reisekrankheit am Test- und Kontrolltag dargestellt. Sowohl am Kontrolltag als auch am Testtag wurden ab dem Zeitpunkt der Übelkeitsstimulation Symptome der Reiseübelkeit empfunden, welche nach Beendigung des Übelkeitsreizes wieder abfielen. Die Symptome am Tag der Placebobehandlung waren geringer als ohne Behandlung. (s. Abb. 13)

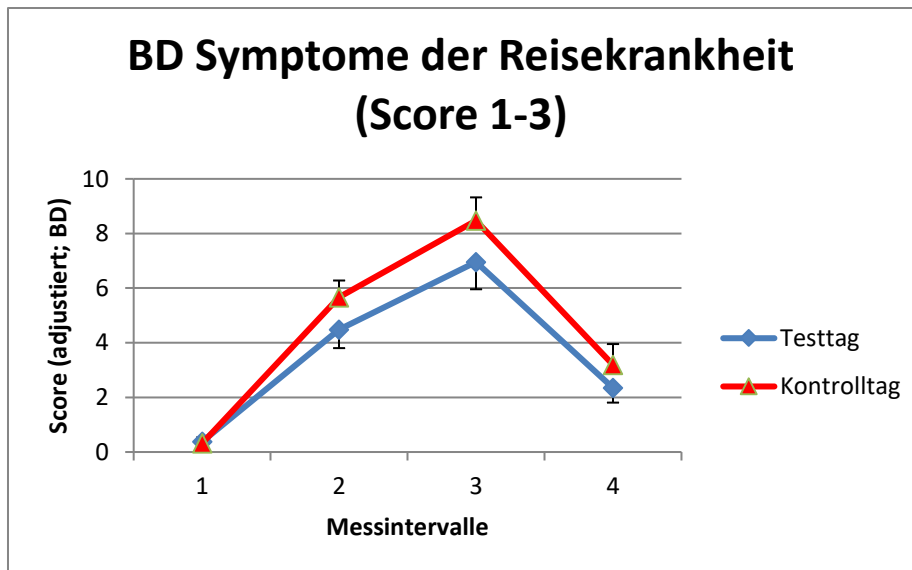


Abb. 13: BD für empfundene Symptome der Reisekrankheit (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag

Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 2 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 4 = Erholungsphase.

Die Varianzanalyse der BD für das Zielintervall (Messintervall 3), kontrolliert für Reihenfolge der Messtage, zeigte einen signifikanten Haupteffekt für „Messtag“ (F (1,19) = 14,60, p = 0,001), d.h. am Testtag waren die Symptome der Reisekrankheit signifikant geringer ausgeprägt als am Kontrolltag.

### 4.3 Ergebnisse der Blut- und Speichelproben

#### 4.3.1 Ghrelin

Zur Baseline lagen die Ghrelinkonzentrationen am Kontrolltag im Durchschnitt bei 829,4 Picogramm pro ml (pg/ml) ( $\pm$  279,8 SD) und am Testtag bei 826,5/ml ( $\pm$  336,4 SD), der Unterschied war nicht signifikant (t-Test, p = 0,522).

In Abb. 14 sind die BD der Ghrelinkonzentrationen am Test- und Kontrolltag zu sehen. Nach der Placebointervention war die Ghrelinausschüttung am Testtag etwas höher als am Kontrolltag. Von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 4 fielen die Ghrelinkonzentrationen in beiden Gruppen ab, wesentliche Gruppenunterschiede zeigten sich nicht (siehe Abb. 14).

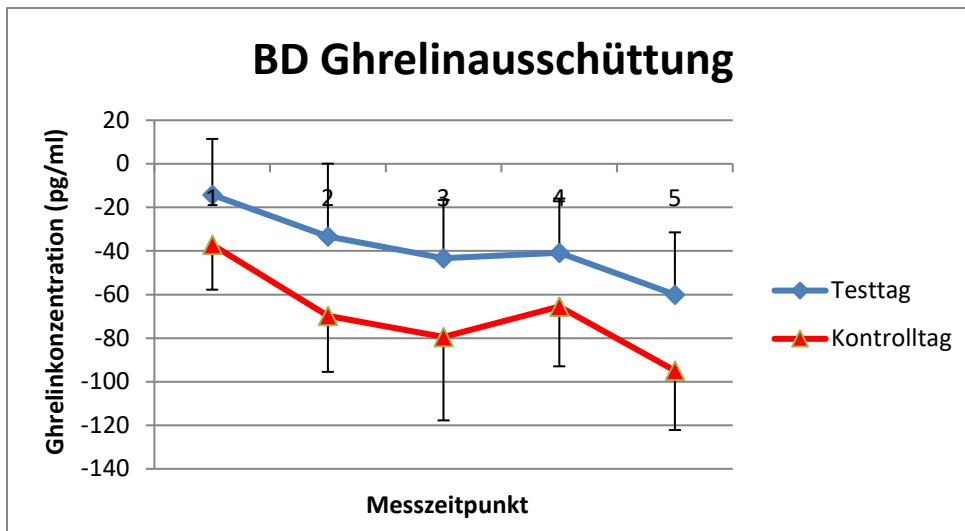


Abb. 14: BD der Ghrelinausschüttung (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag, gemessen anhand der Blutplasmakonzentration der Probandinnen

Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, Messzeitpunkt 1 = nach Information über Test- oder Kontrolltag, Messzeitpunkt 2 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messzeitpunkt 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messzeitpunkt 4 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messzeitpunkt 5 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse der BD unter Einbezug der Messzeitpunkte 1-5 (Abb. 14) ergab einen signifikanten Haupteffekt für „Messzeitpunkt“ ( $F(4,48) = 2,7, p = 0,039$ ). Post hoc Tests ergaben, dass die Werte zum Messzeitpunkt 5 signifikant unter den Werten von Messzeitpunkt 1 lagen ( $p = 0,007$ ). Der Haupteffekt für „Messtag“ war nicht signifikant ( $F(1,12) = 1,0, p = 0,327$ ). Ebenso zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen „Testtag“ und „Messintervall“ ( $p = 1,0$ ).

#### 4.3.2 Amylase

Zur Baseline lagen die Amylasekonzentrationen am Kontrolltag etwas niedriger als am Testtag (Kontrolltag:  $158,8 \text{ U/ml} \pm 70,1 \text{ SD}$ , Testtag:  $185,6 \text{ U/ml} \pm 97,9 \text{ SD}$ ; Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,037$ ).

In Abb. 15 sind die BD der Amylasekonzentrationen am Test- und Kontrolltag zu sehen. Am Kontrolltag zeigte die Amylasekonzentration zum Messzeitpunkt 4 den niedrigsten Wert, um zum Ende der Erholungsphase wieder anzusteigen. Hier war also eine Schwankung der Amylasekonzentration zu beobachten. Am Testtag war die Konzentration anfangs geringer als am Kontrolltag. Zu Beginn des Übelkeitsstimulus stieg diese dann an. Hier war also ein gegenteiliger Effekt zu beobachten.

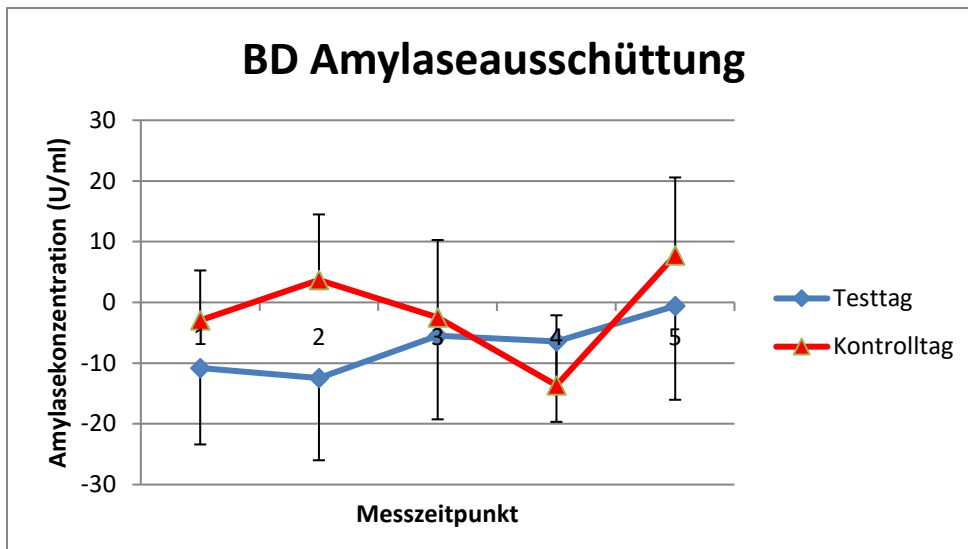


Abb. 15: BD der Amylaseausschüttung (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag, gemessen anhand der Amylasekonzentration im Speichel der Probandinnen  
 Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, Messzeitpunkt 1 = nach Information über Test- oder Kontrolltag, Messzeitpunkt 2 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messzeitpunkt 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messzeitpunkt 4 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messzeitpunkt 5 = Erholungsphase

In der Varianzanalyse der BD unter Einbezug der Messzeitpunkte 1-5 waren weder der Haupteffekt für „Messzeitpunkt“ ( $F(1,17) = 0,1, p = 0,724$ ) noch der Haupteffekt für „Messtag“ ( $F(1,17) = 0,129, p = 0,724$ ) noch die Interaktion zwischen „Messtag“ und „Messzeitpunkt“ ( $F(4,68) = 0,8, p = 0,515$ ) signifikant. Demnach hatte weder die Übelkeitsinduktion noch die Placebointervention einen signifikanten Einfluss auf die Konzentration von alpha-Amylase im Speichel.

#### 4.4 Ergebnisse der autonomen Parameter

##### 4.4.1 ‚Normo-to-tachy Ratio‘ im Elektrogastrogramm

Zur Baseline unterschied sich die NTT-Ratio nicht zwischen Kontroll- und Testtag (Kontrolltag:  $2,6 \pm 2,7$  SD; Testtag:  $1,9 \pm 1,7$  SD; Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,179$ ). In Abb. 16 sind die BD der NTT-Ratio am Test- und Kontrolltag zu sehen. Am Testtag war das Verhältnis von normaler zu irregulärer Magenaktivität im Gegensatz zum Kontrolltag ab Beginn der Übelkeitsinduktion gesteigert.

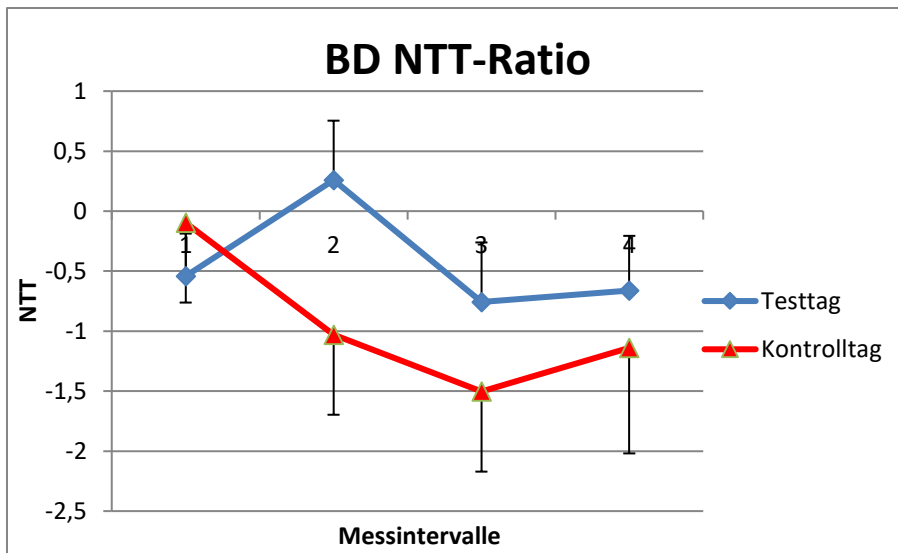


Abb. 16: BD der NTT-Ratio der Probandinnen (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag  
 Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 2 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 4 = Erholungsphase

In der Varianzanalyse der BD über die Messintervalle 1-4 zeigte der Haupteffekt für „Messintervall“ einen Trend zur Signifikanz ( $F(3,48) = 2,7, p = 0,053$ ). Ein explorativer Post hoc Test ergab signifikant niedrigere Werte der NTT-Ratio während des Zielintervalls (Messintervall 3) im Vergleich zum Messintervall 1 ( $p = 0,036$ ), d.h. die normale Magenaktivierung nahm während Übelkeit signifikant ab.

Hinsichtlich des Placeboeffekts zeigte die Interaktion zwischen „Messtag“ und „Messintervall“ einen Trend zur Signifikanz ( $F(3,45) = 2,2, p = 0,096$ ) im Sinne eines höheren Anteils normaler Magenaktivität am Testtag, im Vergleich zum Kontrolltag während Übelkeit.

#### 4.4.2 Herzfrequenz

Zur Baseline unterschied sich die Herzfrequenz nicht zwischen Kontroll- und Testtag (Kontrolltag:  $69,1 \pm 10,57$  SD; Testtag:  $67,6 \pm 11,1$  SD;  $t$ -Test,  $p = 0,233$ ). In Abb. 17 sind die BD der NTT-Ratio am Test- und Kontrolltag zu sehen. Die Herzfrequenz stieg an beiden Tagen während der Messperioden 2 und 3 an und fiel während der Erholungsphase wieder ab.

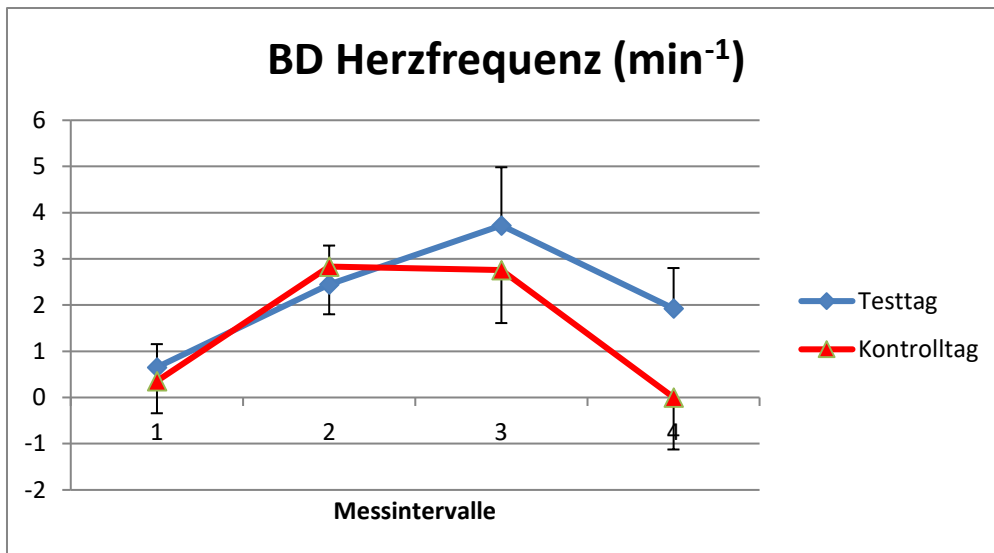


Abb. 17: BD der Herzfrequenz (MW  $\pm$  SD) an Test- und Kontrolltag  
 Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, Messintervall 1 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 2 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 4 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse zeigte einen Haupteffekt für Messintervall ( $F(3,45) = 12,5$ ,  $p < 0,001$ ). Der Post hoc Test ergab signifikant höhere Werte der Herzfrequenz während des Zielintervalls (Messintervall 3) im Vergleich zum Messintervall 1 ( $p = 0,002$ ), d.h. während der Übelkeit stieg die Herzfrequenz signifikant an.

Die Interaktion zwischen „Messtag“ und „Messintervall“ war nicht signifikant ( $F(3,45) = 1,8$ ,  $p = 0,165$ ). Die Placebointervention hatte somit keinen messbaren Einfluss auf den Anstieg der Herzfrequenz unter Übelkeit.

#### 4.4.3 Die Low-Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV)

Die LF-HRV ist ein Maß für die sympathische Aktivierung des Herzens. Zu Beginn der Messungen lag die LF-HRV am Kontrolltag bei  $29,1 \pm 13,1$  SD und am Testtag bei  $28,0 \pm 14,5$  SD ( $t$ -Test,  $p = 0,807$ ). In Abb. 18 ist zu erkennen, dass die LF-HRV während der zweiten Übelkeitsperiode ansteigt. Dieser Anstieg war am Testtag etwas höher als am Kontrolltag.



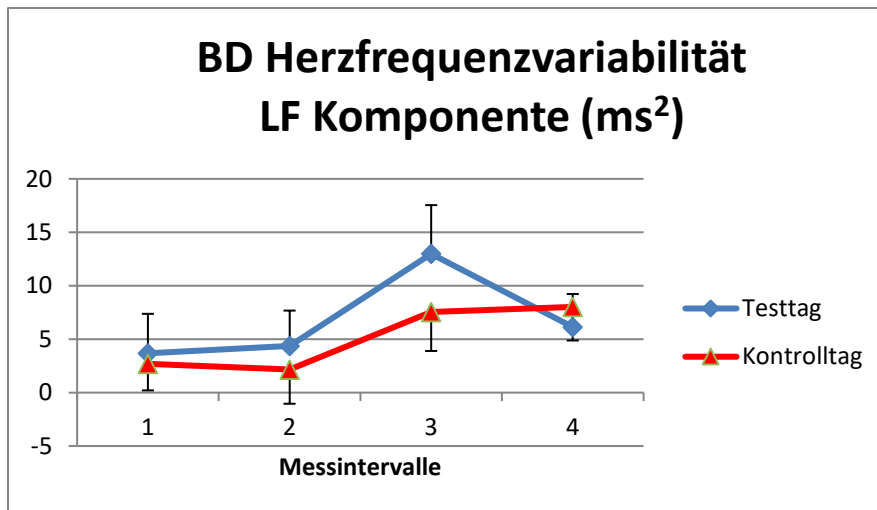


Abb. 18: Baselinedifferenz der Herzfrequenzvariabilität (MW ± SD) an Test- und Kontrolltag

Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, LF = Low Frequency, Messintervall 1 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 2 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 4 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse über die Messintervalle 1-4 (Abb. 18) zeigte einen Haupteffekt für „Messintervall“ ( $F(3,45) = 3,8$ ,  $p = 0,017$ ). Der Post hoc Test ergab signifikant höhere Werte der LF-HRV während des Zielintervalls (Messintervall 3) im Vergleich zum Messintervall 1 vor Übelkeitsinduktion ( $p = 0,009$ ), d.h. die sympathische Aktivierung des Herzens nahm während der Übelkeit zu.

Die Interaktion zwischen „Messtag“ und „Messintervall“ war nicht signifikant ( $F(3,45) = 0,9$ ,  $p = 0,470$ ). Die Placebointervention hatte somit keinen messbaren Einfluss auf den Anstieg der LF-HRV während Übelkeit.

#### 4.4.4 Die High-Frequency-Komponente der Herzfrequenzvariabilität

Die HF-HRV, ist ein Maß für die vagale Aktivierung des Herzens. Zu Beginn der Messungen lag die HF-HRV am Kontrolltag bei  $35,3 \pm 16,9$  SD und am Testtag bei  $36,5 \pm 16,9$  SD ( $t$ -Test,  $p = 0,773$ ). In Abb. 19 ist zu erkennen, dass die LF-HRV an beiden Tagen über den Versuch hinweg abfällt. Am Testtag ist der Tiefpunkt im Messintervall 3, am Kontrolltag hingegen im Messintervall 4 erreicht (s. Abb. 19).

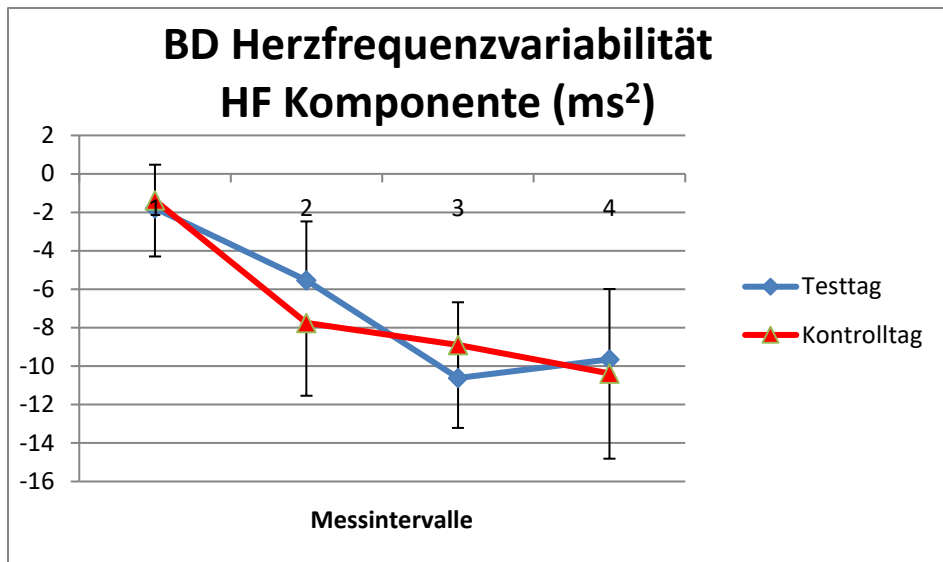


Abb. 19: BD der Herzfrequenzvariabilität (MW  $\pm$  SE) an Test- und Kontrolltag  
 Abkürzungen: BD = Baselinedifferenz, HF = High Frequency, Messintervall 1 = 10-minütige Messung mit oder ohne Placebobehandlung, Messintervall 2 = 10-minütiger Übelkeitsreiz mit oder ohne Placebostimulation, Messintervall 3 = 10-minütiger Übelkeitsreiz ohne Behandlung, Messintervall 4 = Erholungsphase

Die Varianzanalyse der BD für die Messintervalle 1-4 zeigte einen Haupteffekt für „Messintervall“ ( $F(3,45) = 7,68, p < 0,001$ ). Der Post hoc Test ergab signifikant niedrigere Werte der HF-HRV während des Zielintervalls (Messintervall 3) im Vergleich zum Messintervall 1 ( $p = 0,001$ ), d.h. die vagale Aktivierung des Herzens nahm über den Versuch signifikant ab.

Die Interaktion zwischen „Messtag“ und „Messintervall“ war nicht signifikant ( $F(3,45) = 0,7, p = 0,587$ ). Die Placebointervention hatte somit keinen messbaren Einfluss auf den Abfall der HF-HRV unter Übelkeit.

## 5. Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Studiendesign geeignet war, einen Placeboeffekt auf visuell-induzierte Übelkeit auszulösen. Es konnte beobachtet werden, dass die Probandinnen unter Scheinakupunktur signifikant weniger Übelkeit empfanden als ohne Behandlung. Des Weiteren wurden die Erwartung von Übelkeit, das Gefühl von Schwindel, die Eigenbewegung, sowie die Symptome von Reiseübelkeit am Placebotag signifikant weniger stark empfunden als am Kontrolltag. Der Anteil an normaler Magenaktivität war am Testtag tendenziell größer als am Kontrolltag. Die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität zeigten signifikante Änderungen während der Übelkeitsphase, jedoch ohne Unterschied zwischen Kontrolltag und Testtag. Eine Veränderung der alpha-Amylase Konzentration konnte weder unter Übelkeit noch durch die Placebointervention gezeigt werden.

### 5.1 Methodische Diskussion

Die Studie der vorgelegten Arbeit wurde randomisiert, kontrolliert und bezüglich der Zuordnung zu aktiver Therapie bzw. Placebothherapie einfach verblindet durchgeführt. Die Gesamtzahl der Probandinnen, welche den Placeboarm der Studie abgeschlossen haben, liegt mit einer Anzahl von 20 in einem Bereich, der bei dem vorliegenden Messwiederholungsdesign eine statistische Auswertung erlaubt, jedoch insgesamt eine kleine Stichprobe darstellt. Dies könnte dazu geführt haben, dass die statistische Power nicht ausreichte, um kleinere Unterschiede zwischen Placebobehandlung und Nichtbehandlung (z. B. in der physiologischen Stressantwort) festzustellen.

Es wurde entschieden, diese Pilotstudie ausschließlich mit weiblichen Teilnehmerinnen durchzuführen. Dies hatte den Grund, dass in vorangegangenen Studien durchaus geschlechtsspezifische Unterschiede in den Effekten einer Placebobehandlung festzustellen waren. So zeigten Flaten und Kollegen einen Unterschied in der Placeboantwort hinsichtlich des Geschlechts der Probanden und abhängig vom Geschlecht der Versuchsleitung [84]. Männer reagierten mit einem stärkeren Placeboeffekt als Frauen. Noch ausgeprägter war dieser Unterschied, wenn es sich im Experiment um eine weibliche Versuchsleiterin handelte. Um die Homogenität der Stichprobe zu gewährleisten, wurde in dieser Pilotstudie deshalb nur auf ein Geschlecht zurückgegriffen. Ob die Studienergebnisse auch für Männer zutreffen, sollte in zukünftigen Studien geklärt werden.

Die Durchführung der Versuche erfolgte am Institut für Medizinische Psychologie der LMU und verlief wie geplant und im Studienprotokoll beschrieben. Nach einem computergestützten Zufallsprinzip erfolgte die Zuteilung der Probandinnen zur Reihenfolge der beiden Testsitzungen (Testtag zuerst, oder Kontrolltag zuerst) und zur echten Akupunkturpunkt-Stimulation mittels TENS oder zur Placebobehandlung. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren eine Mindestpunktzahl von 50 im MSSQ und ein

darauflfolgender positiver Vortest. Dieser war von besonderer Bedeutung, da jede Probandin ganz individuell auf den visuellen Stimulus reagierte. Die Vektionsgeschwindigkeit startete bei jeder Probandin mit der gleichen Geschwindigkeit, im Verlauf des Vortests konnte diese allerdings variiert werden, je nachdem, wie die Probandinnen auf die Schnelligkeit der Vektion reagierten. Die Variation der Geschwindigkeit wurde für jede Studienteilnehmerin dokumentiert, sodass diese an beiden Versuchstagen identisch ausgeführt wurde. Ziel des Vektionsreizes war die Induktion von mindestens moderater Übelkeit. Die Ergebnisse konnten dies auch belegen, d.h. der Vektionsreiz löste bei den Probandinnen signifikant Übelkeit aus. Ein Nachteil des visuellen Stimulus ergibt sich aus der Schirmkonstruktion, welche es nicht möglich machte, die Probandinnen während des Experiments zu beobachten. Somit bestand keine Kontrolle seitens des Versuchsleiters hinsichtlich Augenschließen oder Blick abwenden. Um dieses mögliche Problem zu umgehen, könnte beispielsweise ein alternativer Stimulus gewählt werden. Neuere Studien zeigten eine Induktion von Übelkeit mittels elektrischer Nervenstimulation des Gleichgewichtorgans [85].

An den beiden Versuchstagen erschienen die Probandinnen (bis auf eine Probandin) jeweils nüchtern und zur selben Uhrzeit. Tageszeitliche Schwankungen der Hormonspiegel und damit verbundene Messunterschiede sollten hierdurch minimiert werden. Idealerweise sollten an beiden Versuchstagen die gleichen Voraussetzungen bezüglich Stimmung, Emotionen, Stress etc. gegeben sein. Daher wurde versucht, die Versuchstage in möglichst engen Zeitabständen durchzuführen, um mögliche Veränderungen im Alltag und in der Stimmungslage der Teilnehmerinnen so gering wie möglich zu halten und möglichst homogene Versuchsdaten zu erhalten. Im Mittel lagen 4,5 Tage  $\pm$  3,85 SD zwischen den Versuchstagen.

Die Probandinnen erhielten am Versuchstag eine Scheinakupunktur. Viele der Teilnehmerinnen erkundigten sich bereits beim Vortest nach der Art der Behandlung, die sie erhalten würden. Hier war es sehr wichtig, Auskunft nur entsprechend der schriftlichen Aufklärung zu geben und das Wort „Akupunktur“ nicht zu erwähnen. Dies sollte verhindern, dass sich die Teilnehmerinnen bis zum Versuchstag über Akupunktur informierten, was möglicherweise eine Entblindung in der Placebobedingung zur Folge gehabt hätte. An dieser Stelle sollte nochmals die Vorgehensweise der Studie näher betrachtet werden. Aufgrund der Art der Intervention war es nur möglich, die Studie einfach verblindet durchzuführen. Der Versuchsleiter musste über die Art der Behandlung Bescheid wissen, um die Akupunkturolektroden dementsprechend anzubringen. Der Nachteil einer Einfachverblindung liegt darin, dass es zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte, wenn der Versuchsleiter seine eigenen Erwartungen an die Therapie auf die Probandin projiziert. Dies könnte mit einer doppeltverblindeten Studie, bei der weder Versuchsleiter noch Versuchsteilnehmer über die Art der Behandlung Bescheid wissen, verhindert werden, ist aber bei der vorliegenden Art von Intervention generell schwierig umzusetzen.

Bei der hier angewandten physikalischen Intervention in Form von Scheinakupunktur sollten Reize in Form eines leichten Kribbelns am eigenen Körper verspürt werden, um die Glaubwürdigkeit der Therapie zu erhöhen. Der Reiz begann zudem schon 10 min vor der

Übelkeitsinduktion. An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob nicht das empfundene Kribbeln der Akupunkturmethode einen psychologischen Effekt auf die Übelkeit gehabt haben könnte. Der empfundene Reiz könnte als Ablenkung gewirkt haben, sodass die Übelkeit weniger intensiv empfunden wurde. Als Gegenargument ist hier allerdings anzubringen, dass als Zielperiode ein Messintervall ohne Akupunkturstimulation ausgewählt wurde, um Ablenkungseffekte auszuschließen. In zukünftigen Studien sollte dennoch auch ein möglicher psychologischer Effekt durch taktile Reizung durch Einschluss einer weiteren Placebogruppe ohne taktile Reizung kontrolliert werden.

Der Schirm, auf den der visuelle Vektionsreiz projiziert wurde, wurde bereits während der 10-minütigen Baselinemessung positioniert. Somit gelang ein reibungsloser Versuchsablauf ohne Umbau zwischendurch und bei gleichen Bedingungen während aller Versuchsphasen. Im Anschluss an den Versuch wurden die Blutproben umgehend verarbeitet. Es galt, eine Unterbrechung der Kühlkette möglichst zu vermeiden, um einen vorzeitigen Abbau von Ghrelin in der Blutprobe zu vermeiden. Da sich das biotechnische Labor des Instituts für Medizinische Psychologie unmittelbar neben dem Versuchsraum befand, stellte dies jedoch kein Problem dar, und die Proben konnten sachgemäß unmittelbar nach dem Versuch verarbeitet werden.

Am Testtag konnten die Probandinnen am Ende des Versuchs angeben, wie angenehm sie die Behandlung, also die Scheinakupunktur empfunden hatten. Dreizehn der 20 Teilnehmerinnen empfanden sie weder als angenehm noch als unangenehm. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung bei den meisten Probandinnen keine starken Emotionen hervorgerufen hat, welche sich auf den Placeboeffekt ausgewirkt haben könnten. Auch für weitere Studien mit Scheinakupunktur stellt die Tatsache, dass die Behandlung von den meisten Teilnehmerinnen als neutral empfunden wurde, eine positive Voraussetzung dar. Des Weiteren wurden die Probandinnen am Versuchsende gefragt, ob sie glaubten, eine Verum- oder eine Placebobehandlung erhalten zu haben. Auch hier waren es 13 von 20 Teilnehmerinnen, welche glaubten, eine Verumtherapie erhalten zu haben. Dies unterstreicht nochmals die Glaubwürdigkeit der angewandten Placebothherapie.

## **5.2 Primäre Endpunkte**

Primäre Endpunkte dieser Arbeit waren das Übelkeitsrating der Probanden als subjektiver Parameter sowie die gastrale Aktivität und die Ghrelinkonzentration im Blutplasma als neurobiologische Parameter.

Während des Zielintervalls, d.h. in den zweiten zehn Minuten der Übelkeitsinduktion (s. Abb. 7), wurde die Übelkeit von der Placebogruppe am Testtag geringer eingestuft als am Kontrolltag. Der Anteil von normaler zu tachygastrischer Magenaktivität war nach der Erwartungsmanipulation in der Placebogruppe tendenziell höher als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Placebointervention die Übelkeit der Probandinnen

signifikant verringerte. Zudem sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Placebointervention nicht nur die Übelkeit, sondern auch die Magenaktivität verbesserte und somit Einfluss auf einen autonomen Parameter ausübte, welcher mit Übelkeit korreliert. Dieses Ergebnis sollte in einer Nachfolgestudie anhand einer größeren Stichprobe überprüft werden. Zudem sollte überprüft werden, ob sich die Ergebnisse auch an männlichen Probanden replizieren lassen.

Die Ghrelinkonzentration fiel von Messintervall 1 zu Messintervall 4 in beiden Gruppen gleichermaßen ab. Dieses Ergebnis bestätigt Befunde von Farmer et al., der ebenfalls einen Abfall von Ghrelin durch experimentell induzierte Übelkeit feststellte [86].

Bereits Levine und Kollegen konnten in ihrem Vektionsstrommelexperiment eine Veränderung der gastralen Aktivität und Übelkeit während einer Scheinintervention nachweisen [50]. Allerdings fanden sie lediglich Veränderungen als Antwort auf eine Nocebointervention, nicht jedoch auf die Placebointervention. Im Experiment dieser Arbeit ist es indes gelungen, einen Placeboeffekt auf visuell-induzierte Übelkeit und ihre gastralen Korrelate darzustellen. Die Probanden der Placebogruppe empfanden weniger Übelkeit am Testtag als am Kontrolltag, ein statistischer Trend zur Besserung der Magenaktivität war ebenfalls erkennbar. Diese Effekte konnten alleine durch die Erwartungsmanipulation im Rahmen der Placebointervention hervorgerufen werden. Horing et al. gelang es ebenfalls, Placeboeffekte auf Übelkeit hervorzurufen, allerdings nur in Verbindung mit Konditionierung, d.h. einer positiven Vorerfahrung mit der Intervention [15]. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2016 konnte ebenfalls zeigen, dass sowohl durch Erwartung, als auch durch Konditionierung ein Placeboeffekt auf Übelkeit ausgelöst wurde [87]. Hierbei zeigte sich ein Erwartungseffekt nur an Männern, während Frauen nur auf Konditionierung mit einer Reduktion von Übelkeit reagierten. In der vorliegenden Studie konnten jedoch Hinweise dafür gefunden werden, dass auch Frauen auf verbale Suggestionen in Verbindung mit einer Placebointervention mit einer Übelkeitsreduktion reagieren können.

Dass durch den Placeboeffekt periphere Organe beeinflusst werden können und sich dieser somit nicht nur auf Ebene des zentralen Nervensystems abspielt, konnten Meissner und Kollegen schon 2009 zeigen. Untersucht wurde der Einfluss einer Placebopille mit zusätzlicher verbaler Suggestion auf die gastrale Aktivität. Diese konnte entsprechend der verbalen Suggestionen während der Placebointervention gesteigert und gesenkt werden, und das unabhängig von kardiovaskulären und elektrodermalen Parametern [33]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007, in der Placeboeffekte in klinischen Studien untersucht wurden, konnten ebenfalls Belege für Placeboeffekte auf autonome Parameter, wie Blutdruck, Herzfrequenz und Lungenfunktion, gefunden werden [32]. Weitere Beispiele für peripherphysiologische Placeboeffekte stellen Placeboeffekte auf den Blutdruck [34] und die Herzkranzarterien [35] dar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen abermals die Auswirkungen des Placeboeffektes auf autonome Parameter und unterstreichen hiermit die Bedeutung des Placeboeffektes im menschlichen Organismus und dessen physiologischer Regelkreise.

### **5.3 Sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden zum einen die Begleitsymptome der Übelkeit untersucht, zum anderen die Erwartung von Übelkeit und als autonome Parameter die Veränderungen der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität. Zudem wurde die Konzentration von alpha-Amylase im Speichel als Marker für die humorale Stressantwort untersucht.

Um die Begleitsymptome der Übelkeit zu untersuchen, wurden die Probandinnen nach dem Gefühl von Schwindel und Eigenbewegung befragt, ebenso wie nach weiteren Symptomen der Reiseübelkeit. Der Fokus der Auswertung der Begleitsymptome war auf den Zeitraum der Übelkeitsinduktion nach der ggf. durchgeführten Intervention gerichtet. Hier zeigte sich, dass das Gefühl von Schwindel unter Placebobehandlung signifikant geringer ausgeprägt war als während der Kontrollbehandlung. Auch das Gefühl von Eigenbewegung, sowie die Symptome der Reiseübelkeit wurden am Placebotag geringer bewertet als am Kontrolltag. Dies spricht dafür, dass die Placebointervention alle Symptome von Reiseübelkeit reduzierte und damit einhergehend auch die Übelkeit.

Bezüglich der Erwartung von Übelkeit konnte ab dem Zeitpunkt der Erwartungsmanipulation ein signifikanter Unterschied zwischen dem Kontrolltag und dem Testtag beobachtet werden: Die Probandinnen erwarteten am Testtag eine geringere Übelkeit als am Kontrolltag. Es ist anzunehmen, dass die Placebointervention die Erwartungshaltung der Probandinnen und damit das Empfinden von Übelkeit beeinflusste. Das Gefühl, dass dem eigenen Körper ein Reiz zugefügt wird, von dem suggeriert wurde, er bewirke eine Linderung der Übelkeit, könnte einen stärkeren Einfluss auf die Erwartungshaltung haben als eine medikamentöse Behandlung.

Wie auch schon in der Einleitung beschrieben (Kap.1.1.1), stellt die Erwartung einen wichtigen Mechanismus der Placebowirkung dar. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Colagiuri und Kollegen konnte bereits gezeigt werden, dass ein großer Zusammenhang zwischen der Erwartung von Übelkeit und der tatsächlich empfundenen Übelkeit besteht [12]. Auch in einer Studie von Levine et.al wurde mit der Erwartungshaltung der Probanden experimentiert [50]. Die Auswirkungen von positiven und negativen Erwartungen wurden während des Versuchs mit einer übelkeitsinduzierenden Vektionsstrommel untersucht. Wie bereits beschrieben sorgte die Nocebobehandlung bei den Probanden für eine Verbesserung der Symptome und induzierte Verbesserungen der gastralen Aktivität. Die Placebobehandlung erzielte keine Verbesserung, was den Ergebnissen dieser Arbeit widerspricht. Ein möglicher Grund für den Unterschied zu den Ergebnissen von Levine und Kollegen könnte die Art der Placebobehandlung darstellen. So verabreichten Levine und Kollegen Placebopräparate in

Form von Tabletten mit verbalen Suggestionen, aber keine physikalische und somit spürbare Intervention. Untersuchungen haben gezeigt, dass komplexere Placebointerventionen, größere Effekte haben [88]. So zeigten beispielsweise Meissner und Kollegen in ihrer Metaanalyse bei Migränepatienten, dass Scheinakupunktur oder ein Scheineingriff einen größeren Effekt auf die Häufigkeit von Migräneanfällen haben als eine medikamentöse Behandlung [89].

Übelkeit kann als eine Stresssituation bezeichnet werden und aktiviert entsprechend das sympathische Nervensystem [37]. Dies konnte auch in dem Experiment dieser Arbeit beobachtet werden. Es zeigten sich signifikant höhere Werte während des Zielintervalls für die Herzfrequenz, welche durch den Sympathikus gesteigert wurde. Auch die LF-HRV als Maß für die sympathische Aktivierung des Herzens hatte ihren Höhepunkt während des Zielintervalls. Analog hierzu zeigte die HF-HRV als Maß für die vagale Aktivierung des Herzens einen deutlichen Abfall während dieses Messintervalls. Die sympathische Aktivität war also gesteigert, die vagale Aktivität vermindert. Analog hierzu verhielt sich auch das subjektive Stresslevel der Probandinnen. Der Stress erhöhte sich signifikant während der Übelkeitsphase. Jedoch zeigten die Ergebnisse keinen messbaren Einfluss der Placebobehandlung auf den Anstieg von subjektiven oder objektiven Stressmarkern, d.h. es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen Test- und Kontrolltag. Die Placebobehandlung wirkte sich somit zwar signifikant mit einer Reduktion der Übelkeit aus, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Stressempfindung bzw. kardiovaskuläre Stressparameter. Dies könnte im Umkehrschluss bedeuten, dass die Placebobehandlung nicht über eine Stressreduktion wirkte, sondern möglicherweise gezielt Symptome der Reiseübelkeit und deren gastralen Korrelate beeinflusste [33]

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, löst eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine Ausschüttung von  $\alpha$ -Amylase im Speichel aus [90]. Daher war anzunehmen, dass es zu einer Ausschüttung des Enzyms während der Übelkeitsinduktion kommen würde. Die Ergebnisse zeigten jedoch keinen Hinweis auf einen Anstieg von  $\alpha$ -Amylase unter Übelkeit. Auch die Placebointervention hatte keinen Einfluss auf die Konzentration von  $\alpha$ -Amylase im Speichel. Hier könnte man zu dem Schluss kommen, dass das sympathische Nervensystem während des Versuchs nicht angeregt wurde, beziehungsweise dass der Stimulus nicht ausreichend stark war, um den Sympathikus zu beeinflussen. Dieser Annahme widerspricht jedoch, dass sowohl die Herzfrequenz also auch die LF-HRV während des Stimulus anstiegen und die vagale Aktivierung (HF-HRV) abnahm, was für eine sympathische Aktivierung spricht. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Anstieg von  $\alpha$ -Amylase unter Übelkeit könnte demnach sein, dass die Herzfrequenz und die HRV-Maße sensitiver auf Übelkeit und die daraus resultierende Stressreaktion reagierten als die  $\alpha$ -Amylase-Konzentration im Speichel. Dass verschiedene Stressparameter unterschiedlich sensitiv auf Stressreize reagieren können, zeigte auch eine Studie von Chatterton und Kollegen [91]. Mit unterschiedlichsten Stressmethoden, wie z.B. körperlichem Training oder Kältereiz, untersuchten sie die Ausschüttung von  $\alpha$ -Amylase und zusätzlich von Katecholaminen. Die



Ergebnisse zeigten, dass während des physiologischen Stresses eine Korrelation zwischen den untersuchten Hormonen bestand. Bei psychologischem Stress verhielten sich die Hormonsysteme jedoch unterschiedlich. Nater und Kollegen konnten zwar einen Anstieg sowohl der  $\alpha$ -Amylase, als auch der Katecholamine beobachten, jedoch bestand keine Korrelation [92]. Auch eine andere Studie von Nater und Kollegen konnte eine Erhöhung von  $\alpha$ -Amylase vor und nach psychologischem Stress nachweisen. Sie untersuchten mittels des „Trierer Sozialen Stresstests“ (TSST) Änderungen der  $\alpha$ -Amylase unter Stress [93]. Den Probanden wurde vor Beginn der Studie ein Basalwert abgenommen, erst dann erfuhren sie nähere Informationen zum Experiment. Dies stellt auch einen wichtigen Unterschied dar, da die Probandinnen dieser Studie bereits durch die Studieninformation und den Vortest wussten, was auf sie zukam. Ein möglicher Anstieg des Stresslevels und damit verbunden ein Anstieg der  $\alpha$ -Amylase bereits vor der Übelkeitsinduktion könnte die Folge gewesen sein. Um ein erhöhtes Stresslevel vor dem Versuch, oder vielleicht sogar ein kontinuierlich erhöhtes Stresslevel während des Versuchs auszuschließen, hätte ein Basalwert der  $\alpha$ -Amylase z. B. am Vortesttag bestimmt werden müssen.

Zusammengefasst sprechen die vorliegenden Ergebnisse konsistent dafür, dass die beobachtete Placeboantwort auf Übelkeit nicht durch eine allgemeine Stressreduktion vermittelt wurde, sondern die Placebointervention sehr spezifisch in die Regulation von Übelkeit eingriff. Hierbei wurden sowohl behaviorale als auch gastrale Korrelate von Übelkeit vermindert. Die Hypothese, dass Ghrelin durch die Placebointervention erhöht wird und somit die Übelkeit senkt, ließ sich hingegen nicht bestätigen.

#### **5.4. Ausblick**

Die Studienergebnisse legen nahe, dass sich Placeboeffekte nicht nur auf Gehirnebene abspielen können, sondern einen tiefgreifenden Einfluss auf den menschlichen Körper haben können.

Bei klinischen Studien wird zur Überprüfung der Wirksamkeit eines neuen Medikaments häufig dessen Wirkung mit den Besserungen in einer Placebogruppe verglichen. Bei einem derartigen Studiendesign kann jedoch nicht überprüft werden, welche Wirkung die alleinige Gabe eines Placebos auf die Erkrankung haben kann. Um den Placeboeffekt zu quantifizieren, müsste eine unbehandelte (Warteliste-)Kontrollgruppe mitgeführt werden. Dies ist aus ethischen Gründen nicht immer möglich, wäre aber wünschenswert, um mehr über den Placeboanteil von Therapien zu erfahren [1; S.78].

Ebenso könnte vermehrt über den Einsatz von Placebointerventionen im klinischen Alltag nachgedacht werden. Diese Studie konnte, ebenfalls wie schon einige Vorgängerstudien (siehe Kap. 1.3.2), zeigen, dass eine scheinbare Akupunkturstimulation eine effektive Alternative in der Behandlung von Übelkeit darstellen kann. Wie ebenfalls in Kap. 1.3.2 beschrieben, ist das Symptom Übelkeit in vielen Bereichen der Medizin teilweise noch immer schwer zu therapieren. Die Möglichkeit, Scheinakupunkturstimulation zur Unterstützung in

der Behandlung von Übelkeit einzusetzen, sollte aufhören lassen. Es würde eine kostengünstige, zeitlich wenig aufwendige und einfach durchzuführende Methode darstellen. Jedoch ist eine Placebobehandlung aufgrund der damit verbundenen Täuschung als kritisch anzusehen, vor allem nach ethischen Gesichtspunkten. Daher hat der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer dazu Stellung genommen und betrachtet eine Placebothherapie als ethisch gerechtfertigt, wenn „keine wirksame geprüfte Pharmakotherapie vorhanden ist“, „es sich um relativ geringe Beschwerden handelt und der ausdrückliche Wunsch des Patienten vorliegt“, sowie „eine Aussicht auf Erfolg bei dieser Erkrankung mit einer Placebothherapie besteht“ [1; S.98]. Des Weiteren dürfen Placebos gegeben werden, wenn kein Risiko für die Patienten besteht, eine schwere oder irreversible Schädigung davonzutragen [1; S.98]. Tatsächlich kommen in der therapeutischen Praxis Placebointerventionen zum Einsatz. Eine Studie von Meissner und Kollegen untersuchte, wie häufig Placebothérapien in der Praxis von niedergelassenen Ärzten angewandt werden. Hierzu wurden Fragebögen an 400 Allgemeinmediziner in Bayern verschickt. Die Ergebnisse zeigten, dass Placebothérapien durchaus häufig praktizierte Behandlungen in den Praxen darstellten: Achtundachtzig Prozent der Hausärzte gaben an, mindestens einmal im letzten Jahr eine Placebointervention angewandt zu haben. Nach den Gründen befragt, lag der Fokus auf der Auslösung eines psychologischen Effekts, welcher dadurch entsteht, dass der Patient annimmt eine Therapie oder invasive Behandlung zu erhalten [94].

Dass eine Placebointervention auch zu einem erwünschten, positiven Effekt führen kann und zugleich das ethische Problem der Täuschung umgangen werden könnte, zeigt eine Studie von Kaptchuk et al.. Sie verglichen eine wissentlich mit Placebo behandelte Patientengruppe mit Reizdarmsyndrom mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Obwohl die Patienten in der Placebogruppe wussten, dass sie kein echtes Medikament bekamen, zeigten sie nach drei Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Besserung der Schwere der Symptome. Dies war ein überraschendes Ergebnis, da man bisher davon ausging, dass Placebos nur wirken, wenn sie den Patienten ohne ihr Wissen verabreicht werden [95]. Für die Praxis würde das bedeuten, dass ein Patient durchaus über eine Placebobehandlung aufgeklärt werden kann, ohne dass der Placeboeffekt ausbleiben droht. Das ethische Problem den Patienten nicht über eine Placebobehandlung zu informieren, könnte hierdurch umgangen werden.

Nicht zu vergessen ist der Nutzen eines Placeboeffekts durch Optimierung einer positiven Behandlungserwartung während einer „echten“ medikamentösen Behandlung gegen Übelkeit. Der Effekt der Behandlung kann durch Erwartungsoptimierung maximiert werden und der Patient profitiert letztendlich mehr von der Behandlung. Dies ließe sich sehr leicht umsetzen, z. B. durch positive Suggestionen hinsichtlich des erwarteten Therapieeffekts, sowie durch empathische Zuwendung von Seiten des Behandlers

## 6. Zusammenfassung

Das Symptom Übelkeit ist ein Problem, welches medikamentös noch immer nicht gut beherrschbar ist. Im klinischen Alltag tritt Übelkeit häufig als Nebenwirkungen von Medikamenten bzw. im Anschluss an Operationen auf. Im privaten Alltag begegnet man dem Symptom Übelkeit oftmals als Begleiterscheinung der Reisekrankheit. Für Frauen ist zudem die Schwangerschaftsübelkeit von Relevanz. Psychologische Faktoren, wie die Erwartung von Übelkeit, scheinen neben biologischen Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle in der Übelkeitsregulation zu spielen. Diese Arbeit untersuchte in einer experimentellen Studie die Einflüsse einer Placebobehandlung mittels Scheinakupunktur auf visuell induzierte Übelkeit und die damit einhergehenden Begleitsymptome. Zudem interessierten die möglichen Veränderungen auf neurobiologischer Ebene.

Zwanzig gesunde Probandinnen unterliefen an zwei separaten Tagen zwei Bedingungen (Placebo: Scheinakupunktur; Kontrolle: keine Behandlung). Die Zuordnung, ob der Kontroll- oder der Placebotag zuerst stattfand, erfolgte mittels elektronisch implementierten Zufallsprinzips. Die Stärke der visuell induzierten Übelkeit, sowie deren Begleitsymptome wurden in regelmäßigen Abständen von den Probandinnen erfragt. Elektrophysiologische Daten (EKG, EGG, Atemfrequenz) wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Die Bestimmung humoraler Parameter (Ghrelin, alpha-Amylase) erfolgte durch Blutentnahmen und Speichelproben, welche zu vorgegebenen Zeitpunkten abgenommen wurden.

Insgesamt zeigte die Studie, dass das Versuchsdesign geeignet war, um an Frauen einen Placeboeffekt auf visuell-induzierte Übelkeit zu induzieren. So konnte in der durchgeführten Studie beobachtet werden, dass eine Scheinakupunktur dazu führte, dass die Probandinnen signifikant weniger Übelkeit empfanden als ohne Behandlung. Ebenso waren die Erwartung von Übelkeit, sowie das Gefühl von Schwindel, Eigenbewegung und die Symptome der Reiseübelkeit am Placebotag signifikant geringer als am Kontrolltag. Die Studie konnte ebenfalls Hinweise dafür liefern, dass sich die gastrale Aktivität mit der Placebobehandlung verbesserte. Eine Veränderung der Konzentration von alpha-Amylase konnte nicht beobachtet werden, weder unter Übelkeit, noch unter Placebothherapie. Es konnten zudem signifikante Unterschiede der kardiovaskulären Stressparameter, sowie des subjektiven Stressempfindens während der Übelkeitsphase gezeigt werden. Im Vergleich zwischen Placebobehandlung und Kontrolltag zeigten sich jedoch auch keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass eine vorgetäuschte Akupunktur-Stimulation geeignet ist, um eine Placeboantwort auf experimentell induzierte Übelkeit zu induzieren. Die Ergebnisse sollten anhand einer größeren Stichprobe mit männlichen und weiblichen Teilnehmern überprüft werden. Zum einen um die neurobiologischen Veränderungen durch Placebointerventionen bei Übelkeit weiter zu untersuchen. Zum anderen könnten sich daraus mögliche Behandlungsoptionen für die Praxis ergeben. Die

signifikant geringere Empfindung von Übelkeit durch die Scheinakupunktur könnte als Ansatz für eine alternative Behandlung gegen Übelkeit im klinisch, praktischen Alltag dienen. Die Tatsache, dass eine Placebointervention Einfluss auf autonome Parameter hat, sowie Veränderungen der Hormonausschüttung bewirken kann, ermutigt zu weiteren Forschungen in diesem Bereich.

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden veröffentlicht:

**Müller, V., Remus, K., Hoffmann, V., Tschöp, M. H., Meissner, K. "Effectiveness of a placebo intervention on visually induced nausea in women—A randomized controlled pilot study." *Journal of Psychosomatic Research* 91 (2016): 9-11.**

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der Veröffentlichung sowie Analysen zu weiteren Zielparametern im Detail dar.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer, *Placebo in der Medizin*. 2011: Deutscher Ärzte Verlag.
2. Beecher, H.K., *The powerful placebo*. J Am Med Assoc, 1955. **159**(17): p. 1602-6.
3. Levine, J.D., N.C. Gordon, and H.L. Fields, *The mechanism of placebo analgesia*. Lancet, 1978. **2**(8091): p. 654-7.
4. Ader, R. and N. Cohen, *Behaviorally conditioned immunosuppression*. Psychosom Med, 1975. **37**(4): p. 333-40.
5. Khan, A., S. Khan, and W.A. Brown, *Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics?* Int J Neuropsychopharmacol, 2002. **5**(3): p. 193-7.
6. Linde, K., et al., *The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain*. Pain, 2007. **128**(3): p. 264-71.
7. Thomas, K.B., *General practice consultations: is there any point in being positive?* Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **294**(6581): p. 1200-2.
8. Himmel, W., et al., *What do primary care patients think about generic drugs?* Int J Clin Pharmacol Ther, 2005. **43**(10): p. 472-9.
9. Waber, R.L., et al., *Commercial features of placebo and therapeutic efficacy*. JAMA, 2008. **299**(9): p. 1016-7.
10. Fehse, K., et al., *Placebo Responses to Original vs Generic ASA Brands During Exposure to Noxious Heat: A Pilot fMRI Study of Neurofunctional Correlates*. Pain Med, 2015.
11. Zachariae, R., et al., *Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease*. Br J Cancer, 2003. **88**(5): p. 658-65.
12. Colagiuri, B. and R. Zachariae, *Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis*. Ann Behav Med, 2010. **40**(1): p. 3-14.
13. Benedetti, F., et al., *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses*. J Neurosci, 2003. **23**(10): p. 4315-23.
14. Roscoe, J.A., et al., *Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma*. Cancer, 2004. **101**(11): p. 2701-8.
15. Horing, B., et al., *Reduction of motion sickness with an enhanced placebo instruction: an experimental study with healthy participants*. Psychosom Med, 2013. **75**(5): p. 497-504.
16. Pacheco-Lopez, G., et al., *Behavioural endocrine immune-conditioned response is induced by taste and superantigen pairing*. Neuroscience, 2004. **129**(3): p. 555-62.
17. Bovbjerg, D.H., et al., *An experimental analysis of classically conditioned nausea during cancer chemotherapy*. Psychosom Med, 1992. **54**(6): p. 623-37.
18. Stockhorst, U., et al., *Anticipatory nausea in cancer patients receiving chemotherapy: classical conditioning etiology and therapeutical implications*. Integr Physiol Behav Sci, 1993. **28**(2): p. 177-81.
19. Neumann, M., et al., *Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: a structural equation modelling approach*. Patient Educ Couns, 2007. **69**(1-3): p. 63-75.
20. Behrends, C.B., J. Deutzmann, R., *Duale Reihe Physiologie*. Vol. 1. 2010: Georg Thieme Verlag. 351.
21. Davis, M.C., et al., *Oxytocin-Augmented Social Cognitive Skills Training in Schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2014.
22. Kessner, S., et al., *Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study*. JAMA, 2013. **310**(16): p. 1733-5.
23. Kaptchuk, T.J., et al., *Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome*. BMJ, 2008. **336**(7651): p. 999-1003.

24. Amanzio, M. and F. Benedetti, *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems*. J Neurosci, 1999. **19**(1): p. 484-94.
25. Lipman, J.J., et al., *Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response*. Psychopharmacology (Berl), 1990. **102**(1): p. 112-6.
26. Zubieta, J.K., et al., *Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors*. J Neurosci, 2005. **25**(34): p. 7754-62.
27. Scott, D.J., et al., *Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(2): p. 220-31.
28. de la Fuente-Fernandez, R., et al., *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*. Science, 2001. **293**(5532): p. 1164-6.
29. de la Fuente-Fernandez, R., et al., *Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward*. Behav Brain Res, 2002. **136**(2): p. 359-63.
30. Schweinhardt, P., et al., *The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response*. J Neurosci, 2009. **29**(15): p. 4882-7.
31. Connolly, S.J., et al., *Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial*. JAMA, 2003. **289**(17): p. 2224-9.
32. Meissner, K., H. Distel, and U. Mitzdorf, *Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials*. BMC Med, 2007. **5**: p. 3.
33. Meissner, K., *Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity*. J Psychosom Res, 2009. **66**(5): p. 391-8.
34. Meissner, K. and D. Ziep, *Organ-specificity of placebo effects on blood pressure*. Auton Neurosci, 2011. **164**(1-2): p. 62-6.
35. Ronel, J., et al., *Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography*. Am Heart J, 2011. **162**(3): p. 507-11.
36. Aktories, K., et al., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2009: Urban&Fischer; Elsevier GmbH. Kap.23.
37. Stern, R.M., *The psychophysiology of nausea*. Acta Biol Hung, 2002. **53**(4): p. 589-99.
38. Griffin, A.M., et al., *On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993*. Ann Oncol, 1996. **7**(2): p. 189-95.
39. Grunberg, S.M., *Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection, and treatment--how are we doing?* J Support Oncol, 2004. **2**(1 Suppl 1): p. 1-10, inside back cover; quiz 11.
40. Aapro, M.S., A. Molassiotis, and I. Olver, *Anticipatory nausea and vomiting*. Support Care Cancer, 2005. **13**(2): p. 117-21.
41. Jorgensen, H., et al., *Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD001893.
42. Lee, A. and M.L. Done, *Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD003281.
43. Rithirangsiroj, K., T. Manchana, and L. Akkayagorn, *Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(1): p. 82-6.
44. Ezzo, J., K. Streitberger, and A. Schneider, *Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting*. J Altern Complement Med, 2006. **12**(5): p. 489-95.
45. Matthews, A., et al., *Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **3**: p. CD007575.

46. Quinla, J.D. and D.A. Hill, *Nausea and vomiting of pregnancy*. Am Fam Physician, 2003. **68**(1): p. 121-8.
47. Fischer-Rasmussen, W., et al., *Ginger treatment of hyperemesis gravidarum*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991. **38**(1): p. 19-24.
48. Bertolucci, L.E. and B. DiDario, *Efficacy of a portable acustimulation device in controlling seasickness*. Aviat Space Environ Med, 1995. **66**(12): p. 1155-8.
49. Williamson, M.J., M.J. Thomas, and R.M. Stern, *The contribution of expectations to motion sickness symptoms and gastric activity*. J Psychosom Res, 2004. **56**(6): p. 721-6.
50. Levine, M.E., R.M. Stern, and K.L. Koch, *The effects of manipulating expectations through placebo and nocebo administration on gastric tachyarrhythmia and motion-induced nausea*. Psychosom Med, 2006. **68**(3): p. 478-86.
51. *Duale Reihe Physiologie*. 2010.
52. Al Massadi, O., M.H. Tschop, and J. Tong, *Ghrelin acylation and metabolic control*. Peptides, 2011. **32**(11): p. 2301-8.
53. Yi, C.X. and M.H. Tschop, *Brain-gut-adipose-tissue communication pathways at a glance*. Dis Model Mech, 2012. **5**(5): p. 583-7.
54. Dickson, S.L., et al., *The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs*. Mol Cell Endocrinol, 2011. **340**(1): p. 80-7.
55. de la Fuente-Fernandez, R., *The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 3**: p. S72-4.
56. Inui, A., et al., *Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ*. FASEB J, 2004. **18**(3): p. 439-56.
57. Tschop, M., D.L. Smiley, and M.L. Heiman, *Ghrelin induces adiposity in rodents*. Nature, 2000. **407**(6806): p. 908-13.
58. Tomasetto, C., et al., *Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin-related peptide*. Gastroenterology, 2000. **119**(2): p. 395-405.
59. Rudd, J.A., et al., *Anti-emetic activity of ghrelin in ferrets exposed to the cytotoxic anti-cancer agent cisplatin*. Neurosci Lett, 2006. **392**(1-2): p. 79-83.
60. Bochicchio, G., et al., *Ghrelin agonist TZP-101/ulimorelin accelerates gastrointestinal recovery independently of opioid use and surgery type: covariate analysis of phase 2 data*. World J Surg, 2012. **36**(1): p. 39-45.
61. Drazen, D.L., et al., *Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status*. Endocrinology, 2006. **147**(1): p. 23-30.
62. Crum, A.J., et al., *Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response*. Health Psychol, 2011. **30**(4): p. 424-9; discussion 430-1.
63. Golding, J.F., *Motion sickness susceptibility questionnaire revised and its relationship to other forms of sickness*. Brain Res Bull, 1998. **47**(5): p. 507-16.
64. Klosterhalfen, S., et al., *Latent inhibition of rotation chair-induced nausea in healthy male and female volunteers*. Psychosom Med, 2005. **67**(2): p. 335-40.
65. Weimer, K., et al., *Effects of ginger and expectations on symptoms of nausea in a balanced placebo design*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e49031.
66. Blatnik, M. and C.I. Soderstrom, *A practical guide for the stabilization of acylghrelin in human blood collections*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(3): p. 325-31.
67. Napadow, V., et al., *The brain circuitry underlying the temporal evolution of nausea in humans*. Cereb Cortex, 2013. **23**(4): p. 806-13.
68. Gianaros, P.J., et al., *Relationship between temporal changes in cardiac parasympathetic activity and motion sickness severity*. Psychophysiology, 2003. **40**(1): p. 39-44.
69. Witt, C.M., et al., *Stimulation of gastric slow waves with manual acupuncture at acupuncture points ST36 and PC6--a randomized single blind controlled trial*. Neurogastroenterol Motil, 2012. **24**(5): p. 438-45, e211-2.
70. Tarvainen, M.P., et al., *Kubios HRV--heart rate variability analysis software*. Comput Methods Programs Biomed, 2014. **113**(1): p. 210-20.



71. Stern, R.M., et al., *Spectral analysis of tachygastric recorded during motion sickness*. Gastroenterology, 1987. **92**(1): p. 92-7.
72. Stern, R.M., et al., *Tachygastric and motion sickness*. Aviat Space Environ Med, 1985. **56**(11): p. 1074-7.
73. Frey, I., et al., [*Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application*]. Soz Praventivmed, 1999. **44**(2): p. 55-64.
74. Bjelland, I., et al., *The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review*. J Psychosom Res, 2002. **52**(2): p. 69-77.
75. Juda, M., C. Vetter, and T. Roenneberg, *The Munich ChronoType Questionnaire for Shift-Workers (MCTQShift)*. J Biol Rhythms, 2013. **28**(2): p. 130-40.
76. Fliege, H., et al., *The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples*. Psychosom Med, 2005. **67**(1): p. 78-88.
77. Nyenhuis, D.L., et al., *Adult and geriatric normative data and validation of the profile of mood states*. J Clin Psychol, 1999. **55**(1): p. 79-86.
78. Herzberg, P.Y., H. Glaesmer, and J. Hoyer, *Separating optimism and pessimism: a robust psychometric analysis of the revised Life Orientation Test (LOT-R)*. Psychol Assess, 2006. **18**(4): p. 433-8.
79. Kendall, P.C., et al., *The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation*. J Consult Clin Psychol, 1976. **44**(3): p. 406-12.
80. Heuser, J. and E. Geissner, [*Computerized version of the pain experience scale: a study of equivalence*]. Schmerz, 1998. **12**(3): p. 205-8.
81. Balconi, M. and A. Bortolotti, *Resonance mechanism in empathic behavior BEES, BIS/BAS and psychophysiological contribution*. Physiol Behav, 2012. **105**(2): p. 298-304.
82. Kauhanen, J., J. Julkunen, and J.T. Salonen, *Validity and reliability of the Toronto Alexithymia Scale (TAS) in a population study*. J Psychosom Res, 1992. **36**(7): p. 687-94.
83. A Hinz, J.S., C Albani, G Schmid, *Bevölkerungsrepräsentative Normierung der Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung*. Diagnostica, 2006. **52**: p. 26-32.
84. Flaten, M.A., et al., *Cognitive and emotional factors in placebo analgesia*. J Psychosom Res, 2006. **61**(1): p. 81-9.
85. Quinn, V.F., H.G. MacDougall, and B. Colagiuri, *Galvanic Vestibular Stimulation: a new model of placebo-induced nausea*. J Psychosom Res, 2015. **78**(5): p. 484-8.
86. Farmer, A.D., et al., *Visually induced nausea causes characteristic changes in cerebral, autonomic and endocrine function in humans*. J Physiol, 2015. **593**(5): p. 1183-96.
87. Quinn, V.F. and B. Colagiuri, *Sources of Placebo-Induced Relief From Nausea: The Role of Instruction and Conditioning*. Psychosom Med, 2016. **78**(3): p. 365-72.
88. Kaptchuk, T.J., et al., *Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments*. BMJ, 2006. **332**(7538): p. 391-7.
89. Meissner, K., et al., *Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(21): p. 1941-51.
90. van Stegeren, A., et al., *Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(1): p. 137-41.
91. Chatterton, R.T., Jr., et al., *Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity*. Clin Physiol, 1996. **16**(4): p. 433-48.
92. Nater, U.M., et al., *Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity -- associations with adrenergic activity*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(1): p. 49-58.
93. Nater, U.M., et al., *Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm*. Int J Psychophysiol, 2005. **55**(3): p. 333-42.
94. Meissner, K., et al., *Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany*. Fam Pract, 2012. **29**(1): p. 79-85.
95. Kaptchuk, T.J., et al., *Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome*. PLoS One, 2010. **5**(12): p. e15591.

## **8. Danksagung**

Mein großer Dank richtet sich an Frau Prof. Dr. med. Karin Meißner, der Leiterin dieses Projekts und zugleich meiner Betreuerin. Vielen Dank für die unkomplizierte und durchweg freundliche Zusammenarbeit. Die hervorragende Betreuung sowohl in der Durchführung der Experimente, als auch bei der Erstellung und Auswertung der Daten waren mir bei der Entstehung dieser Arbeit eine große Stütze. Danke auch für die stets raschen Rückmeldungen bei Fragen.

Mein besonderer Dank gilt der Institutsleiterin, Frau Prof. Martha Merrow, für die Möglichkeit an ihrem Institut zu promovieren.

Danken möchte ich auch allen Probandinnen, die an dieser Studie teilgenommen haben und so zu den Ergebnissen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuletzt möchte ich noch meinem privaten Umfeld danken. Hervorzuheben ist hier mein Mann, der mich immer motiviert, bestärkt und an meiner Seite steht. Danke auch an meine Eltern, die mich tatkräftig dabei unterstützen meine Projekte trotz Arbeit, Uni und Kind zu verwirklichen und somit auch zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

### **Effekte einer Placebointervention auf experimentell induzierte Übelkeit – eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Veronika Müller

München, den 11.07.2018