

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

**Vergleich von zwei Placebobehandlungen mit und ohne taktilem Stimulus bei
experimentell induzierter Übelkeit: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten
Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Simone Petra Aichner
aus Bruneck (I)

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Karin Meissner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Jochen Gensichen Prof. Dr. Elmar Richter
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1. Placeboeffekte in der Medizin.....	1
1.1.1 Geschichte des Placebobegriffes.....	1
1.1.2 Definition und Bedeutung von Placebos und des Placeboeffekts.....	2
1.1.3 Nachgewiesene Placeboeffekte und neurobiologische Erklärungsmodelle	3
1.1.4 Psychologische Mechanismen	6
1.2 Übelkeit und Placeboeffekt.....	9
1.3 Übelkeit und Erbrechen.....	9
1.3.1 Pharmakologische Therapien gegen Übelkeit	10
1.3.2 Komplementärmedizinische Therapien gegen Übelkeit	12
1.4 Akupunktur	13
1.4.1 TENS	14
1.5 Der Placeboeffekt von Akupunktur.....	14
1.6 „Physikalische Placebos“ und erweiterte Placeboantworten	15
1.6.1 Placeboakupunktur als effektive Methode	16
2. Zielsetzung	17
3. Versuchsaufbau und Methoden	18
3.1 Probandenpopulation	18
3.2 Studiendesign.....	19
3.2.1 Allgemeiner Studienaufbau	19
3.2.2 Aufbau des Experiments	20
3.2.3 Screening und Vortest	20
3.2.4 Testsitzungen: Kontrolltag und Testtag.....	21
3.2.5 Manipulation der Erwartung	24
3.2.6 Placebo- und Verumbehandlung.....	25
3.2.7 Übelkeitsinduktion.....	27

Inhaltsverzeichnis

3.2.8 Randomisierung und Verblindung.....	28
3.3 Behaviorale Parameter	28
3.4 Humorale Parameter	31
3.5 Physiologische Parameter	31
3.6 Fragebögen.....	31
3.7 Endpunkte der Studie.....	33
3.8 Statistische Analyse.....	33
4. Ergebnisse.....	34
4.1 Probanden, Vergleichbarkeit der Gruppen	34
4.2 Symptomratings	36
4.2.1 Übelkeits-Daten.....	36
4.2.1.1 Übelkeit	36
4.2.1.2 Schwindel	39
4.2.1.3 Gefühl der Eigenbewegung	42
4.2.2 Symptome für Reisekrankheit.....	45
4.2.3 Subjektive Einschätzung der Symptome Übelkeit, Schwindel und Gefühl der Eigenbewegung an Tag 2 im Vergleich zu Tag 1	48
4.3 Erwartungsmanipulation	50
4.3.1 Erwartung von Übelkeit.....	50
4.3.2 Wie angenehm war die Behandlung?.....	53
4.4.2 Wie effektiv war die Behandlung?.....	53
4.4.3 Einschätzung bezüglich Zugehörigkeit zur Verum- oder Placebogruppe	54
4.4.4 Zusammenhang zwischen erwarteter und empfundener Übelkeit und Vermutung, der Verum- oder Placebogruppe anzugehören	55
5. Diskussion.....	58
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	58
5.2 Diskussion der Methoden	59
5.2.1 Probandenpopulation und Studiendesign.....	59
5.2.2 Aufbau des Experiments	61
5.2.3 Behaviorale Daten	63
5.3 Diskussion der Ergebnisse	63

Inhaltsverzeichnis

5.3.1 Effektivität einer Placebo-Akupunkturpunktstimulation zur Reduktion experimentell induzierter Übelkeit.....	63
5.3.2 Erwartungsmanipulation	65
5.3.3 Überlegenheit einer erweiterten Placebobehandlung mit taktilem Stimulus gegenüber einer einfachen Placebobehandlung	66
5.3.3.1 Aspekte, die für die Überlegenheit der erweiterten Placebointervention sprechen	68
5.4 Ausblick	69
6. Zusammenfassung.....	72
7. Literaturverzeichnis	74
8. Eidesstattliche Versicherung	79

Abkürzungsverzeichnis

ACh: Acetylcholin

BMI: Body Mass Index

DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft

EEG: Elektroenzephalogramm

EKG: Elektrogastrogramm

EKG: Elektrokardiogramm

GVS: Galvanic vestibular stimulation

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

LOT_R: Revised Life Orientation Test

MCTQ: Munich Chronotype Questionnaire

MSSQ: Motion Sickness Susceptibility

NRS: Numerische Rating Skala

PET: Positronenemissionstomographie

PONV: Postoperative nausea and vomiting

TCI: Temperament und Charakter Inventar

TENS: Transkutane elektrische Nervenstimulation

ZNS: Zentrales Nervensystem

5-HT: 5-Hydroxytryptamin, Serotonin

Abbildungverzeichnis

<i>Abbildung 1: Allgemeiner Studienaufbau.....</i>	20
<i>Abbildung 2: Schematische Darstellung der Testsitzungen.</i>	22
<i>Abbildung 3: Placebobehandlung.</i>	26
<i>Abbildung 4: Verumbehandlung.....</i>	27
<i>Abbildung 5: Schema der Zuordnung der 90 Probanden zu den unterschiedlichen Gruppen....</i>	34
<i>Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Übelkeit in den drei Testgruppen am Kontrolltag.....</i>	36
<i>Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Übelkeit in den drei Testgruppen am Testtag.</i>	37
<i>Abbildung 8: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Übelkeit in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.....</i>	38
<i>Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schwindels in den drei Testgruppen am Kontrolltag.....</i>	39
<i>Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schwindels in den drei Testgruppen am Testtag.....</i>	40
<i>Abbildung 11: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Schwindels in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.....</i>	41
<i>Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des Gefühls der Eigenbewegung in den drei Testgruppen am Kontrolltag.....</i>	42
<i>Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des Gefühls der Eigenbewegung in den drei Testgruppen am Testtag.....</i>	43
<i>Abbildung 14: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gefühls der Eigenbewegung in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.</i>	44
<i>Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der Symptome für Reisekrankheit in den drei Testgruppen am Kontrolltag.</i>	45
<i>Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der Symptome für Reisekrankheit in den drei Testgruppen am Testtag.....</i>	46
<i>Abbildung 17: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der Symptome für Reisekrankheit, zum Messzeitpunkt 5 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.</i>	47
<i>Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiven Einschätzung bezüglich Symptomveränderung der erlebten Übelkeit am Tag 2, im Vergleich zu Tag 1, für alle drei Gruppen.....</i>	48

Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiven Einschätzung bezüglich Symptomveränderung des erlebten Schwindels am Tag 2, im Vergleich zu Tag 1, für alle drei Gruppen.</i>	49
<i>Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiven Einschätzung bezüglich Symptomveränderung des erlebten Gefühls der Eigenbewegung am Tag 2, im Vergleich zu Tag 1, für alle drei Gruppen.</i>	49
<i>Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erwartung der Übelkeit, am Kontrolltag, vor jeder neuen Messphase.</i>	51
<i>Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erwartung der Übelkeit, am Testtag, vor jeder neuen Messphase.</i>	52
<i>Abbildung 23: Mittelwert und Standardabweichung der eingeschätzten Effektivität der Behandlung der Probanden in der einfachen Placebogruppe, im Vergleich mit der verstärkten Placebogruppe.</i>	53
<i>Abbildung 24: Einschätzung der Probanden der einfachen Placebo- bzw. der verstärkten Placebogruppe bezüglich Erhalts der Verum- oder Placebobehandlung.</i>	54
<i>Abbildung 25: Mittelwerte und Standardabweichungen der erwarteten Übelkeit, je nach Vermutung der Verum- bzw. Placebogruppe anzugehören.</i>	55
<i>Abbildung 26: Mittelwerte und Standardabweichungen der erlebten Übelkeit, je nach Vermutung der Verum- bzw. Placebogruppe anzugehören.</i>	56

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Vergleichbarkeit der Gruppen: Demographische Daten und Werte der Fragebögen.</i>	35
--	----

1. Einleitung

1.1. Placeboeffekte in der Medizin

1.1.1 Geschichte des Placebobegriffes

Der Begriff „Placebo“ wird bereits in der Bibel im Psalm 116,9 erwähnt, der in der Vulgata-Fassung lautet: „Placebo domino in regionem vivorum“, „Ich werde dem Herrn gefallen im Land der Lebenden“. Dieser Vers fand im 12. Jahrhundert in der Totenmesse Gebrauch, etwas später verstand man den Begriff „Placebo“ als Synonym für die „Totenandacht“. Im 14. Jahrhundert meinte man mit dem Begriff „Placebo“ den Gesang eines betrügerischen Chores, der am Grab gegen Bezahlung sang. Der Begriff „Placebo“ bezeichnete eine scheinheilige, durch Heuchler und Lügner ausgeführte Leistung (Bobert, 2010), bis er im 18. Jahrhundert zu einem medizinischen Fachterminus wurde, um eine medizinische Behandlung, die einem Patienten Gutes tun soll zu beschreiben (Kerr et al., 2008).

Die erste wissenschaftliche Beschreibung des „Placeboeffekts“ unternahm der amerikanische Anästhesist Henry Beecher im Jahr 1955 in seiner Veröffentlichung mit dem Namen „The powerful Placebo“ (Beecher, 1955). In dieser Arbeit berichtete Beecher über seine Untersuchungen an Patienten, die unter schweren postoperativen Wundschmerzen litten und unter Placebothherapie eine Schmerzlinderung erfuhren. Beecher sprach sich klar für die therapeutische Effektivität von Placebos bei der Behandlung subjektiver Beschwerden aus. Damals traf Beecher mit seiner Veröffentlichung weitgehend auf Skepsis und Kritik (Wagner, 2005). Placebos und deren Effekte wurden lange Zeit als negativ und störend angesehen (Benedetti et al., 2011).

Nach dem Zweiten Weltkrieg, durch die Einführung der placebokontrollierten, randomisierten Studien, erwachte das Interesse am Placeboeffekt, als in diesen Studien klar wurde, dass nicht nur Patienten in der Verumgruppe, sondern auch Patienten in der Placebogruppe eine Besserung von Symptomen zeigten (Kaptchuk, 1998). Seit dieser Zeit hat das Interesse an Placebos und ihren Effekten stetig zugenommen und das Bestreben, die Mechanismen dieses spannenden Feldes zu erkunden, wird stetig größer.

1.1.2 Definition und Bedeutung von Placebos und des Placeboeffekts

Im Jahr 1978 veröffentlichten Shapiro und Morris eine, seit damals häufig zitierte Definition für Placebos und deren Effekte. Demnach bezeichnet ein Placebo eine Therapie oder eine Komponente der Therapie, welche absichtlich, aufgrund ihrer unspezifischen, psychologischen oder psychophysiologischen Wirkung oder aufgrund ihres spezifischen Effekts angewandt wird, aber objektiv ohne eigenständige Wirkung für die behandelte Erkrankung ist. Unter dem „Placeboeffekt“ versteht man die psychologischen oder psychophysiologischen Effekte, die durch Placebos ausgelöst werden (zitiert nach Blanz, 1991). Ein Placebo ist demnach ein Medikament oder eine Behandlung, welche die Aspekte eines Medikaments oder einer Behandlung imitiert, allerdings mit dem Unterschied, dass das Placebo für die jeweilige Zielerkrankung keine spezifische pharmakologische oder physikalische Wirkung besitzt (Bjørkedal & Flaten, 2011). Jede klinische Intervention, wie beispielsweise Wörter, Gesten, Pillen, Behandlungen und Eingriffe, kann somit eine Placebointervention darstellen (Chaput de Saintonge & Herxheimer, 1994).

Wenn es in Folge einer Placebobehandlung zu einer klinischen Besserung kommt, spricht man gemeinhin von einem Placeboeffekt. Führt eine Placebobehandlung indes zur Entwicklung von Nebenwirkungen oder zu einer Verschlechterung der klinischen Kondition, spricht man umgekehrt von einem Noceboeffekt (Zubieta & Stohler, 2009).

In der medizinischen Forschung werden Placebos vorwiegend in kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien eingesetzt. Diese Arten von Studien gelten als Goldstandard für die Testung der Effektivität einer neuen klinischen Behandlung oder Intervention (Meissner et al., 2011a). Dabei werden Patienten mit der gleichen Krankheit bzw. den gleichen Beschwerden durch Zufall in zwei Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe mit dem neuen, zu testenden Medikament oder der neuen Behandlung therapiert wird und die andere Gruppe, die Kontrollgruppe, indes ein inertes Placebo erhält. Weder Patienten noch Ärzte bzw. Versuchsleiter wissen, wer welches Medikament bzw. welche Behandlung erhält. Im Anschluss wird der Verlauf der Erkrankung bzw. der Beschwerden in beiden Gruppen genau untersucht. Ziel ist es, die Wirkung des neuen Medikaments gegen andere Einflüsse, wie Placeboeffekte, zu kontrollieren. Die Differenz zwischen der Wirkung des Medikaments und der Wirkung des Placebos gilt dann als die effektive Wirkung der neuen Behandlung (Wagner, 2005). Dabei setzt sich die Effektivität der zu testenden Intervention aus einem „spezifischen“ Effekt und einem „unspezifischen“ Effekt, der auch in der Placebogruppe zu beobachten ist, zusammen. Dieser unspezifische Effekt ist eine Kombination aus dem Placeboeffekt und anderen Einflüssen, wie Regression zur Mitte oder spontane Besserung. Ein signifikanter, spezifischer Effekt einer

neuen Behandlung spricht für die Überlegenheit dieser gegenüber der Placebobehandlung und ist mitunter eine wichtige Voraussetzung für deren Anerkennung und deren Einsatz in der klinischen Praxis. In der Tat kann man allerdings in manchen Bereichen, wie beispielsweise in der Behandlung von Schmerzen oder Depressionen, einen bemerkenswerten Placeboeffekt beobachten, der sich nicht selten nur unwesentlich vom spezifischen Effekt einer aktiven Intervention unterscheidet. In so einem Fall ist der ausgeprägte Placeboeffekt mitverantwortlich für die Negativergebnisse klinischer Studien, welche die Effektivität eines neuen Wirkstoffes belegen wollen (Enck et al., 2013).

In zahlreichen Studien, die sich mit dem Phänomen der Placeboeffekte auseinandersetzten, konnte gezeigt werden, dass der Placeboeffekt keinesfalls einfach nur Einbildung ist. Vielmehr handelt es sich hierbei um ein echtes, messbares Korrelat einer neurobiologischen Reaktion des Körpers, welche zu einer psychobiologischen und behavioralen Veränderung führt, die sich positiv auf den Heilungsprozess und das Wohlbefinden auswirken kann (Meissner et al., 2011a).

1.1.3 Nachgewiesene Placeboeffekte und neurobiologische Erklärungsmodelle

Dass der Placeboeffekt ein neurobiologisches Phänomen darstellt, welches mit messbaren subjektiven und objektiven Veränderungen einhergeht, ist mittlerweile durch zahlreiche Studien, verschiedene medizinische Bereiche betreffend, belegt (Benedetti & Amanzio, 2013). Die meisten dieser neurobiologischen Mechanismen wurden im Bereich der Schmerzforschung, der Parkinson-Erkrankung und bei Depressionen untersucht (Benedetti et al., 2005). Neben diesen klinischen Konditionen ist die Übelkeit ein weiterer Bereich, in welchem Placeboantworten nachgewiesen werden konnten (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). Auf Letztere wird in einem eigenen Kapitel (siehe Kap. 1.2) eingegangen.

Schmerz

Das Schmerzsystem ist das am besten untersuchte Modell des Placeboeffekts (Turner et al., 1994). Zahlreiche Studien konnten eine Schmerzreduktion in Folge einer Placeboverabreichung, eine sogenannte Placeboanalgesie, durch ihre Ergebnisse belegen (Amanzio & Benedetti, 1999; Flaten et al., 2006; Zubieta et al., 2005).

Die Neurobiologie der Placeboanalgesie wurde erstmals im Jahr 1978 erforscht, als in einer Studie der Effekt von Naloxon, einem Opioid-Antagonisten, auf die Placeboanalgesie getestet wurde (Levine et al., 1978). Dabei konnten Levine et al. feststellen, dass durch die Verabreichung von Naloxon die Placeboanalgesie minimiert bzw. blockiert werden konnte. So zeigten Probanden, die auf eine Placebogabe mit einem positiven Therapieansprechen reagierten (Placeboresponder), nach Applikation von Naloxon eine erneute Schmerzzunahme, während Naloxon in Probanden, die auf die Placebogabe mit keinem Therapieansprechen reagierten (Placebo-Non-Responder), keine Zunahme der Schmerzintensität bedingte. Die Studie bestätigte die formulierte Hypothese der Autoren, dass die Aktivierung des endogenen Opioidsystems am Mechanismus der Placeboanalgesie beteiligt ist.

Diese Hypothese konnte in der Folge weiter bestätigt werden. So fand Benedetti (1996) in einer Studie, dass die Placeboanalgesie durch Proglumid, einen Cholezystokinin-Antagonisten, der die Opioid-Aktivität moduliert, erhöht werden konnte. In der Studie wurden Probanden einem experimentell induzierten Ischämieschmerz ausgesetzt. Nach Erreichen einer vorher definierten Schmerzschwelle erhielten die Patienten offen eine Infusion mit Kochsalzlösung, mit der Information, es handle sich um ein potentes Schmerzmittel. Fünfzehn Minuten nach der Infusion wurde den Probanden versteckt entweder nochmals Kochsalzlösung oder Proglumid verabreicht. Dabei fand man eine verstärkte Placeboanalgesie in der Gruppe der versteckten Proglumidgabe, im Vergleich zur versteckten Infusion von Kochsalzlösung.

Die Aktivierung des endogenen Opioid-Systems durch eine Placebogabe konnte des Weiteren durch bildgebende Verfahren bestätigt werden. So beobachteten z.B. Zubieta et al. (2005) eine verminderte μ -Rezeptor-Verfügbarkeit in Folge einer Placebointervention gegen Schmerzen. Die verminderte Rezeptor-Verfügbarkeit spricht für eine erhöhte Ausschüttung von endogenen Opioiden.

Morbus Parkinson

Beim Morbus Parkinson kommt es zu einer Degeneration dopaminerger Neurone der Pars compacta der Substantia nigra, was in Folge zu einer Veränderung des Netzwerks der Basalganglien führt und in einer Bewegungsarmut des Betroffenen resultiert. Der pharmakologische Ansatz zur Behandlung dieser Krankheit, besteht in der Gabe von L-Dopa und/oder von Dopaminagonisten, zur Kompensation des Dopamindefizits (Blandini et al., 2000).

Interessanterweise kann auch die Verabreichung einer Placebothherapie zu einer nachweislichen Ausschüttung von endogenem Dopamin führen. So konnte in der Studie von de la Fuente-Fernández et al. (2001), dieses Phänomen zum ersten Mal mittels PET nachgewiesen werden. Dabei wurde der D2-D3-Rezeptor-Antagonist [¹¹C] Raclopride (RAC) als Radiotracer verwendet, der mit Dopamin um die Bindung am Dopamin-Rezeptor konkurriert.

Die Bindung von RAC kann mithilfe des PET visualisiert werden. Dabei bedeutet ein niedrigeres Bindungspotential von RAC eine hohe Aktivität von endogenem Dopamin. Für die Studie wurden sechs Patienten mit Parkinsonkrankheit in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Dabei fand sich bei den Patienten des Placeboarms eine Zunahme von extrazellulärem Dopamin. Die placeboinduzierte Veränderung im striatalen RAC-Bindungspotential war vergleichbar mit der Veränderung, welche nach Gabe von therapeutischen Dosen von Levodopa oder Apomorphin (Dopaminagonist) beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse sprechen für die Annahme, dass die Verabreichung eines Placebos die Ausschüttung von endogenem Dopamin im Striatum bewirken kann.

Depression

Neben dem Symptom Schmerz und der Erkrankung Morbus Parkinson gibt es auch Studien, die den Einsatz von Placebos bei Patienten mit Depressionen untersuchten. So fand man beispielsweise, dass Patienten mit Depressionen eine Symptombesserung, sowohl durch die Einnahme antidepressiv wirksamer Medikamente, als auch durch eine Placebobehandlung erfuhren (Leuchter et al., 2002).

In einer anderen Studie hat man mithilfe des PET den Glucose-Metabolismus des Hirns, als Indikator für gesteigerte Stoffwechselaktivität, während einer Therapie mit einem Placebo und dem Antidepressivum Fluoxetin, dargestellt. Der Vergleich der Aktivität der beteiligten Hirnareale beider Konditionen zeigte teilweise Überlappungen. Das heißt, dass bei Placeborespondern, also Patienten, die in Folge einer Placebointervention mit einem Therapieansprechen reagierten und bei mit Fluoxetin behandelten Patienten zum Teil die gleichen Hirnareale aktiviert wurden (Mayberg et al., 2002). Obwohl es Evidenz für den Placeboeffekt bei Depressionen gibt, steckt die Aufschlüsselung der einzelnen Mechanismen noch weitgehend in den Kinderschuhen (Meissner, 2011).

Wie ein Patient auf ein Medikament oder eine Behandlung reagiert, hängt von zahlreichen Komponenten ab. Ein wichtiger Schritt in dem Verständnis des Placeboeffekts ist die Erkenntnis, dass es nicht einen einzigen Placeboeffekt gibt, sondern viele, durch diverse Mechanismen vermittelte Placeboeffekte (Finniss et al., 2010). Neben den eben beschriebenen neurobiologischen Erklärungsmodellen, werden nun die psychologischen Aspekte erläutert, die zur Entstehung von Placeboantworten beitragen.

1.1.4 Psychologische Mechanismen

Aus psychologischer Sicht wird der Placeboeffekt durch zahlreiche umweltbedingte und psychosoziale Faktoren, die miteinander in Beziehung stehen, beeinflusst (Enck et al., 2013). Die Verabreichung einer Therapie oder die Durchführung einer medizinischen Behandlung ist ein komplexes Konstrukt, welches sich aus diversen psychosozialen Kontextfaktoren zusammensetzt und für die Wirkung von Placebos verantwortlich ist.

Placeboeffekte werden nach heutigem Wissensstand durch drei psychologische Mechanismen vermittelt, nämlich über Therapieerwartung, assoziatives Lernen und Reduktion negativer Emotionen. Die Mechanismen überlappen sich teilweise, was ihre Abgrenzung voneinander erschwert (Meissner, 2011).

Erwartung und assoziatives Lernen:

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Erwartung des Patienten bezüglich einer Behandlung, einen beachtlichen Einfluss auf unterschiedliche klinische Konditionen haben kann, beispielsweise bei der Behandlung von Schmerzen (Amanzio & Benedetti, 1999) oder von motorischen Symptomen bei Patienten mit Morbus Parkinson (de la Fuente-Fernández et al., 2001). In experimentellen Placebostudien wird typischerweise durch verbale Suggestionen eine Erwartung induziert und dadurch eine Placeboantwort hervorgerufen (Meissner & Ziep, 2011; Ronel et al., 2011).

Bemerkenswert ist dabei die Beobachtung, dass eine organspezifische Suggestion zu spezifischen Veränderungen am Zielorgan führen kann, während andere Organe von der Suggestion unbeeinflusst bleiben. So konnte durch die Induktion der Erwartung einer Medikamentenwirkung auf den Magen eine messbare Änderung der Magenaktivität nach Placebogabe beobachtet werden, während der Blutdruck keine messbaren Veränderungen zeigte. In gleicher Weise führte die Erwartung einer Blutdrucksenkung zu einer Abnahme des systolischen Blutdrucks, während die Magenaktivität unbeeinflusst blieb (Meissner, 2009; Meissner & Ziep, 2011). Dies spricht dafür, dass placeboinduzierte Erwartungen auch organspezifische Änderungen bewirken können.

Die Erwartung eines Therapieerfolges spielt nicht nur bei der Placebobehandlung eine Rolle, sondern auch bei der Verabreichung einer Verumtherapie. Dazu sei die Studie von Benedetti et al. (2003a) beispielhaft erwähnt. Diese zeigte, dass eine Schmerztherapie, die offen verabreicht wurde, einen signifikant größeren Effekt zeigte, als die gleiche Therapie, die über einen vorprogrammierten Infusomaten verabreicht wurde und somit von den Patienten nicht bewusst wahrgenommen wurde. Das Wissen eine aktive Therapie zu erhalten, erhöht die Erwartung auf

Symptomreduktion und führt dementsprechend zu einer erhöhten Effektivität eines Medikaments.

Erwartungen basieren häufig auf zuvor gemachten Erfahrungen (Williamson et al., 2004). Benedetti et al. (2003b) untersuchten die Erwartung von zehn Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischem Parkinson Syndrom, die mit einem Hirnschrittmacher therapiert wurden. Dabei zeigten die Patienten eine deutliche Besserung der Bewegung, wenn die Elektrode das betreffende Hirnareal stimulierte und eine Verschlechterung, wenn die Stimulation ausgeschaltet wurde. Die Patienten machten also die Erfahrung, dass ein Einschalten der Stimulation zu einer Bewegungsverbesserung führte, während die ausgeschaltete Elektrode den ursprünglichen rigiden Bewegungsstatus wiederherstellte. In dieser Studie fand man, dass die verbale Suggestion, also die Information, die Stimulationsfrequenz würde erhöht werden bzw. der Schrittmacher würde ausgeschaltet werden, zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Bewegung führten, obwohl in Wirklichkeit keine Veränderung der Stimulation vorgenommen wurde. Die Erwartung des Patienten kann somit einen positiven therapeutischen Effekt bedingen, oder sich negativ auf die Effektivität einer Medikation oder Behandlung auswirken.

Dieser Zusammenhang konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden (Bingel et al., 2011). Dabei wurden gesunde Probanden, die einem Hitzereiz ausgesetzt wurden, darüber informiert, dass eine laufende Remifentanyl-Medikation gestoppt werden würde. Die Probanden verspürten daraufhin einen verminderten analgetischen Effekt, obwohl die Medikation in Wirklichkeit nicht gestoppt wurde.

Neben bewussten Prozessen, wie der vorhin beschriebenen Erwartung auf Therapieerfolg, können auch unbewusste Vorgänge einen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Placebothherapie haben. In diesem Zusammenhang sei das assoziative Lernen genannt (Meissner, 2011). Die wiederholte Kopplung eines neutralen Reizes (welcher alleine beispielsweise zu keiner Besserung von Symptomen führt) mit einem unkonditionierten Reiz (z.B. Gabe eines Medikaments, welches zur spürbaren Besserung von Symptomen führt), kann dazu führen, dass nach einer bestimmten Zeit der neutrale Reiz zum konditionierten Reiz wird und die Darbietung dieses Reizes alleine, bereits den Effekt des unkonditionierten Reizes (Besserung von Symptomen) hervorruft. Die Reaktion auf einen neutralen Reiz kann also durch Assoziation „konditioniert“ bzw. erlernt werden.

Eine Möglichkeit im Experiment, durch Konditionierung einen Placeboeffekt zu erzeugen bzw. zu verstärken, besteht beispielsweise darin, ohne Wissen des Patienten schrittweise die Höhe eines zuvor schmerzhaften Stimulus zu reduzieren, während ein Placebo verabreicht wird. Der Proband assoziiert somit die Schmerzlinderung mit der gleichzeitig verabreichten Pille, sodass

eine starke Erwartung generiert wird und in der Folge auch die Pille alleine zu einer stärkeren Schmerzlinderung führt (Voudouris et al., 1989).

Reduktion negativer Emotionen:

Die Reduktion negativer Emotionen ist eine wichtige Komponente des Placeboeffekts, beispielsweise im Rahmen der Placeboanalgesie (Vase et al., 2005). Schmerz führt zu negativen Emotionen, wie beispielsweise Nervosität und Ängstlichkeit. Umgekehrt bewirken negative Emotionen aber auch eine Zunahme von Schmerzen. Eine Reduktion von negativen Emotionen führt auf der anderen Seite zu einer Reduktion von Schmerz (Rhudy et al., 2008). Also kann sich die Reduktion negativer Emotionen positiv auf eine Placeboanalgesie auswirken bzw. eine Placeboanalgesie verstärken.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang ist eine Studie von Aslaksen und Flaten (2008). In dieser Studie wurde getestet, ob und inwiefern sich die Wahrnehmung von Stress und Schmerz in Folge einer Placeboverabreichung veränderten. Die Autoren fanden dabei mit Hilfe von Regressionsanalysen heraus, dass die Information, ein potentes Schmerzmittel verabreicht zu bekommen, zunächst den subjektiven Stress minderte, was in Folge zu einer messbaren Placeboanalgesie führte.

In einer weiteren Studie, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen negativen Emotionen und Placeboanalgesie beschäftigte, konnte beobachtet werden, dass diejenigen Probanden, die große Angst vor einem bevorstehenden, experimentell induzierten Hitzeschmerz hatten, eine geringe bis gar keine Placeboanalgesie zeigten. Dabei war die Angst vor dem Schmerzreiz mit einem nachweislich erhöhten Stresslevel vor Induktion des Schmerzreizes und einem erhöhten Stresslevel und Schmerzempfinden während des Schmerzreizes assoziiert (Lyby et al., 2010).

Placeboantworten entstehen also durch die Wechselbeziehung eines Menschen mit seiner Umwelt. Die daraus resultierenden neurobiologischen Mechanismen, die sich in diesem Zusammenhang abspielen, werden durch psychosoziale Einflüsse, wie unter anderem Konditionierung und Reduktion von Angst vermittelt (Benedetti & Amanzio, 2013).

1.2 Übelkeit und Placeboeffekt

Neben den in den vergangenen Kapiteln erwähnten klinischen Konditionen konnte auch für Übelkeit ein Placeboeffekt in klinischen Populationen nachgewiesen werden (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). Eine Placebointervention konnte beispielsweise einerseits Reiseübelkeit, hervorgerufen durch einen rotierenden Stuhl, verringern (Horing et al., 2013). Auf der anderen Seite konnte umgekehrt durch Placebointerventionen, in Kombination mit vorheriger Konditionierung, Übelkeit hervorgerufen werden (Quinn et al., 2015).

Ein im Jahr 2014 veröffentlichtes Review beschäftigte sich eingehend mit Placebointerventionen in Zusammenhang mit Übelkeit. Dieses zeigte, dass Placebointerventionen Übelkeit unter bestimmten Umständen beeinflussen können. Die in dem Review zitierten Studien, brachten unterschiedliche, sich zum Teil widersprechende Ergebnisse, die von klarer Evidenz für Placeboeffekte, über Placeboeffekte abhängig vom Geschlecht, bis hin zu fehlender Evidenz für Placeboeffekte bei der Beeinflussung von Übelkeit reichten (Quinn & Colagiuri, 2014). Die weitere Forschung auf diesem Gebiet und das bessere Verständnis der genauen Zusammenhänge sind demnach von großer Bedeutung.

1.3 Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind ausgesprochen häufige und wichtige Symptome, die uns in zahlreichen Bereichen der Medizin begegnen. Sie treten entweder separat oder gemeinsam mit anderen Krankheitssymptomen auf. So zum Beispiel bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen, funktioneller Dyspepsie, Gastroparese, Migräne, erhöhtem intrakraniellm Druck, systemischen (z.B. Meningitis), oder gastrointestinalen (z.B. Rotavirus) Infektionen, während der Schwangerschaft und bei gewissen Formen von Bewegung oder Vektion, (z.B. Gefühl der Eigenbewegung) (Andrews & Horn, 2006). Ferner stellen Übelkeit und Erbrechen unerwünschte Effekte dar, die im Rahmen medizinischer Behandlungen auftreten können (Holmes et al., 2009). So können sie in Folge von Radiotherapie und Chemotherapie zur Behandlung von malignen Erkrankungen, in Folge von Antibiotikagabe (Andrews & Sanger, 2014) und unter anderem in Folge von Operationen, bei der Anwendung von Anästhetika (als PONV, „postoperative nausea and vomiting“) auftreten (Lee & Fan, 2009).

Übelkeit und Erbrechen stellen einen Schutzmechanismus des Körpers dar, der uns vor der Aufnahme toxischer Substanzen und verdorbenem Essen schützen soll und uns signalisiert,

nicht zu essen. Physiologische Veränderungen, die mit der Entwicklung von Übelkeit in Zusammenhang stehen, sind z.B. eine Zunahme der sympathischen Aktivität bei gleichzeitiger Abnahme der parasympathischen Aktivität. Dies hat u.a. eine Veränderung der rhythmischen, myoelektrischen Magenaktivität, eine Erhöhung der Feuerrate vagaler Afferenzen und Afferenzen aus dem Splanchnicusgebiet und eine Erhöhung der Vasopressin-Plasmakonzentration zur Folge (Stern, 2002).

Übelkeit ist ein häufiges Symptom, welches in unterschiedlichen klinischen Settings oft nicht zufriedenstellend behandelt werden kann (Andrews & Sanger, 2014). Zur Behandlung von Übelkeit stehen sowohl pharmakologische Substanzen als auch komplementärmedizinische Methoden zur Verfügung.

1.3.1 Pharmakologische Therapien gegen Übelkeit

Übelkeit und Erbrechen stellen ein komplexes Phänomen dar, dessen einzelne Schritte und pathophysiologische Zusammenhänge von großem wissenschaftlichem Interesse sind. Dies rührt unter anderem daher, dass diese Zusammenhänge noch nicht bis ins letzte Detail erforscht sind und es zurzeit kein Antiemetikum gibt, welches gegen alle Arten von Übelkeit in ausreichendem Maße wirksam ist (Andrews & Sanger, 2014).

Für die Entwicklung antiemetischer Medikamente ist das Wissen um die Physiologie des Brechreflexes, die daran beteiligten afferenten und efferenten Bahnen sowie Rezeptoren und Neurotransmitter von essentieller Bedeutung. Eine detaillierte Beschreibung des Brechreflexes würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Der folgende Abschnitt gibt daher einen vereinfachten Überblick.

Erbrechen und Übelkeit wird durch verschiedene auslösende Faktoren generiert. Zum einen führt eine Aktivierung der vagalen Afferenzen im Gastrointestinaltrakt zu einer Projektion in den Hirnstamm, genauer in die Area postrema, welche einen zentralen Akteur im Übelkeitsmechanismus darstellt. Neben den vagalen Afferenzen kann die Area postrema zusätzlich emetogene Substanzen im Blut und im Liquor spinalis detektieren, da sie ein zirkumventrikuläres Organ ohne Blut-Hirn-Schranke darstellt. Die Area postrema besitzt ihrerseits Neurone, die zum Nucleus tractus solitarius ziehen. Dieser ist, neben der Area postrema, Teil des Brechzentrums und erhält Afferenzen aus dem Nervus vagus, aus den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes, dem Vestibularsystem und dem limbischen System. Efferenzen aus dem Nucleus tractus solitarius ziehen zum Nucleus ambiguus, dem Atemzentrum und dem motorischen Vagus Kern. Die Neurotransmitter und

Rezeptoren, die in den Brechreflex involviert sind, betreffen u.a. das dopaminerge (D2), cholinerge (muskarinerge), histaminerge (H1), serotonerge (5-HT3) System und das Neurokinin-(NK1) System (Diemunsch et al., 2009). Im Folgenden werden die wichtigsten antiemetischen Substanzklassen kurz dargestellt.

Dopamin-Antagonisten:

Dopamin-Antagonisten blockieren Dopamin D2-Rezeptoren im ZNS und entfalten ihre antiemetische Wirkung durch die Dopaminblockade in der Chemorezeptortrigger-Zone der Area postrema. Der in der Klinik häufig eingesetzte D2-Antagonist Metoclopramid hat neben seiner antiemetischen Wirkung zusätzlich noch eine prokinetische Wirkung direkt am Magen-Darm-Trakt. Er wirkt sich über eine Motilitätssteigerung und einen verminderten Pylorustonius positiv auf die Magenpassage aus (Karow & Lang-Roth, 2012). Des Weiteren wirkt Metoclopramid in höheren Konzentrationen als Antagonist am 5HT3-Rezeptor (Sanger, 2009).

Serotonin- Antagonisten:

Serotonin-Antagonisten wirken über eine kompetitive Hemmung peripherer 5HT3-Rezeptoren am Vagus im Magen-Darm-Trakt und über die Hemmung zentraler 5HT3-Rezeptoren in der Chemorezeptortrigger-Zone der Area postrema antiemetisch (Karow & Lang-Roth, 2012). Diese Gruppe von Antiemetika ist insbesondere in der Therapie von durch Zytostatika ausgelöster Übelkeit und Erbrechen wirksam (Jordan et al., 2007). Zytotoxische Medikamente, die zur Behandlung von malignen Erkrankungen eingesetzt werden, bilden in der gastrointestinalen Mucosa freie Radikale, welche zur Freisetzung großer Mengen Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Magens führen. Dieses wiederum stimuliert 5HT3-Rezeptoren der vagalen Afferenzen, was direkt zu Übelkeit und Erbrechen führen kann (Sanger & Andrews, 2006).

Substanz P-Antagonisten:

Substanz P-Antagonisten führen zu einer Blockade der NK1-(Neurokinin)-Rezeptoren (Karow & Lang-Roth, 2012). Substanz P wird unter anderem aus abgestorbenen Zellen, während der zytostatischen Therapie freigesetzt (Sanger & Andrews, 2006). NK1-Rezeptor-Antagonisten sind demnach Antiemetika, die in der Therapie gegen Zytostatika-induziertes Erbrechen eingesetzt werden.

Glucokortikoide:

Glucocortikoide, wie Dexamethason haben die Fähigkeit, den antiemetischen Effekt bestimmter Pharmaka zu erhöhen. Dies bestätigte eine Studie mit Frettchen, die zeigte, dass Dexamethason den Effekt von Ondansetron (5HT₃-Antagonist) in der Prävention von durch Cisplatin induziertem Würgen und Erbrechen erhöhen kann (Rudd & Naylor, 1996). Dexamethason ist zudem in der Therapie der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens (PONV) wirksam (Apfel et al., 2004). Der genaue Mechanismus der Wirkung ist jedoch noch weitgehend ungeklärt (Sanger & Andrews, 2006).

Muskarinrezeptor-Antagonisten:

Diese Art von Pharmaka wirken über die Blockade von muskarinergen ACh-(Acetylcholin)-Rezeptoren in der Area postrema und den Nuclei vestibulares und führen dadurch zu einer Inhibition des Brechreflexes (Golding & Gresty, 2015). Der Muskarinrezeptor-Antagonist Scopolamin kann beispielsweise zur Prävention von Reisekrankheit eingesetzt werden (Brainard & Gresham, 2014).

Histaminrezeptor-Antagonisten:

Die Gruppe der Antihistaminika wirkt über die Blockade von H₁-(Histamin)-Rezeptoren (Karow & Lang-Roth, 2012). Ihr Einsatz ist insbesondere sinnvoll, wenn die Übelkeit eine vestibuläre Komponente hat (Benze et al., 2012). Demnach werden Antihistaminika bevorzugt zur Behandlung von Kinetosen eingesetzt (Karow & Lang-Roth, 2012).

1.3.2 Komplementärmedizinische Therapien gegen Übelkeit

Neben den pharmakologischen Ansätzen gibt es zahlreiche komplementärmedizinische Methoden zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen. Dabei spielen zum Beispiel pflanzliche Produkte eine wichtige Rolle. Ingwer beispielsweise ist ein wirksames Antiemetikum, welches zur Behandlung von PONV und Übelkeit in der Schwangerschaft (Jordan et al., 2007) und zur Prophylaxe von Seekrankheit (Schmid et al., 1994) Wirkung zeigte. Auch Pfefferminze, welche durch ihre Calcium-Kanal blockierende Wirkung zu einer Relaxation intestinaler glatter Muskulatur führt, hat einen positiven Effekt auf Übelkeit und Erbrechen (Jordan et al., 2007). Neben Pfefferminze und Ingwer werden auch Kamille und Himbeerblatt gegen Übelkeit und Erbrechen eingesetzt (Wilkinson, 2000). Ebenso findet Ginseng als Naturheilmittel, Einsatz bei

der Behandlung von durch Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen (Haniadka et al., 2012). Ferner werden unter anderem Entspannungsverfahren, autogenes Training, Massagen, Hypnotherapie und Psychotherapie, wie beispielsweise Verhaltenstherapie, in der Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen angewandt (Matthews et al., 2014).

Unter den nicht-pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung akuter Übelkeit konnte zudem die Akupunkturpunktstimulation Erfolge zeigen. Diese findet Einsatz sowohl in der Behandlung von Übelkeit als auch in der Behandlung von Erbrechen (Streitberger et al., 2006).

1.4 Akupunktur

Die Stimulation von Akupunkturpunkten auf der Körperoberfläche, mit Nadeln, Wärme oder Druck, wird in China schon seit über 2500 Jahren zur Behandlung von Krankheiten und Schmerzen angewandt (Streitberger et al., 2006). Auch in westlichen Ländern hat die Akupunktur immer mehr Akzeptanz gefunden und wird als alternative oder komplementäre Behandlung verschiedener klinischer Konditionen verwendet (Zhao et al., 2012).

So findet Akupunktur Anwendung bei der Behandlung zahlreicher Symptome und Beschwerden, wie etwa akuter und chronischer Schmerzen, Asthma bronchiale, rheumatischer Beschwerden, Endometriose, Tinnitus und auch gastrointestinaler Beschwerden; um nur einige zu nennen. Für zahlreiche klinische Konditionen konnte in Übersichtsarbeiten Evidenz für die Wirksamkeit von Akupunktur erbracht werden (Ezzo et al., 2006a; Linde et al., 2001; Vickers et al., 2002).

In diesem Zusammenhang sind die Symptome Übelkeit und Erbrechen besonders hervorzuheben, zumal die Wirksamkeit bei diesen Konditionen in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien nachgewiesen werden konnte (Ezzo et al., 2006b; Streitberger et al., 2006). Die Stimulation des Akupunkturpunktes Neiguan (ein Akupunkturpunkt, dessen Wirksamkeit auf Übelkeit nachgewiesen ist, siehe Kap. 3.2.6) beeinflusst beispielsweise die Magenentleerung. Dies konnte in einer Studie mit schwer kranken Intensivpatienten nachgewiesen werden. Demnach wurden 30 beatmete und künstlich ernährte Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Akupunktur am Punkt Neiguan und die andere Gruppe erhielt motilitätssteigernde Medikamente, wie Metoclopramid und zusätzlich Cisaprid oder Erythromycin über sechs Tage. Interessanterweise wurde die künstliche Ernährung in der Gruppe der Akupunkturpunktstimulation signifikant besser toleriert, als in der Gruppe der Patienten, welche motilitätssteigernde Medikamente erhielten. Diese Studie gibt demnach Anhalt dafür, dass die Stimulation des Punktes Neiguan, bezüglich Magenentleerung, bessere

Wirkung zeigte, als eine Therapie mit herkömmlichen motilitätssteigernden Medikamenten (Pfab et al., 2011).

1.4.1 TENS

Im Zuge einer Akupunkturbehandlung werden definierte Punkte an der Körperoberfläche stimuliert. Die Punkte können entweder mit dünnen Nadeln, mit elektrischem Strom (Elektroakupunktur) oder ohne elektrischen Strom (herkömmliche Akupunktur), mittels Druck (Akupressur) oder auch durch elektrische Impulse über die Haut (TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation) stimuliert werden (Streitberger et al., 2006). Unter einer TENS-Therapie versteht man die Applikation elektrischer Impulse, die über die Haut auf Nerven oder, im Fall der Akupunktur, auf definierte Akupunkturpunkte wirken. Diese Methode wurde in der vorliegenden Studie verwendet. Die Evidenz für die Effektivität von TENS ist nicht so eindeutig wie für klassische Akupunktur; nichtsdestotrotz gibt es Studien, die für die Wirksamkeit von TENS als Methode der Akupunktur sprechen (Chu et al., 2013; Pfab et al., 2011).

1.5 Der Placeboeffekt von Akupunktur

Wie im vorhergehenden Kapitel bereits beschrieben, konnte in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien ein klinisch relevanter Effekt in der Anwendung von Akupunktur im Vergleich zu keiner Therapie oder zu Routinebehandlung gefunden werden. Dies spricht für den therapeutischen Effekt einer Akupunkturbehandlung und rechtfertigt deren Anwendung in der klinischen Praxis.

Linde et al. (2009) beschäftigten sich in ihrem Cochrane Review mit der Frage nach der Effektivität von Akupunktur in der Prophylaxe von Migräne. In den überprüften Studien fand sich klare Evidenz für die Effektivität von Akupunktur bei dieser Indikation. Interessanterweise ergaben Studien zum Vergleich von herkömmlicher Akupunktur mit Scheinakupunktur nur einen geringen oder keinen Unterschied zwischen den beiden Interventionen. Ein Update mit weiteren Studien ergab Hinweise auf einen spezifischen Effekt von Akupunktur gegenüber Scheinakupunktur. Dieser spezifische Effekt ist jedoch relativ klein im Vergleich zum unspezifischen Effekt (Linde et al., 2016). Gerade aufgrund solcher Ergebnisse ist es wichtig, mehr über den Placeboeffekt herauszufinden; wie groß der spezifische Effekt von Akupunktur

ist und wie sehr das positive Outcome der Akupunkturbehandlung von einem relativ großen unspezifischen- bzw. Placeboeffekt abhängig ist oder beeinflusst werden kann (Linde et al., 2010a).

1.6 „Physikalische Placebos“ und erweiterte Placeboantworten

Unter dem Begriff „Placebointerventionen“ versteht man eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren. Dabei unterscheidet man pharmakologische Placebos von „physikalischen Placebos“, also alle Placeboprozeduren, die nicht der Verabreichung einer Placebopille entsprechen. Obwohl alle Placeboarten gleichermaßen inert sind, scheinen einige Placebotherapien doch effektiver zu sein als andere.

Bei der Reaktion auf eine Placebobehandlung, aber auch auf eine aktive Behandlung, spielen zahlreiche psychosoziale Kontextfaktoren, wie beispielsweise Erwartung, verbale Suggestionen oder die emotionale Verfassung des Probanden bzw. Patienten eine Rolle (siehe Kap. 1.1.4). Daneben hat aber auch die Art und Weise, wie eine Behandlung durchgeführt, bzw. eine Medikation verabreicht wird, einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg (Kaptchuk et al., 2000). Unterschiedliche Placebobehandlungen sind mit unterschiedlichen therapeutischen Ritualen assoziiert, welche wiederum diverse Mechanismen triggern, die letztendlich Einfluss auf den therapeutischen Effekt einer Behandlung nehmen (Benedetti & Dogue, 2015).

Es gibt Anhalt zu der Annahme, dass medizinische Verfahren, die „aufwändiger“ sind als die einfache Verabreichung einer Tablette (beispielsweise Injektionen, invasive Prozeduren und Akupunktur), mit einem „erweiterten“ Placeboeffekt vergesellschaftet sind (Kaptchuk et al., 2000). So verglich eine im Jahr 2006 (Kaptchuk et al.) publizierte Studie eine Placebo-Scheinakupunktur mit einer Placebopille, in der Behandlung von chronischen Armschmerzen. Dabei stellte sich heraus, dass die Scheinakupunktur einen größeren schmerzlindernden Effekt zeigte, als die Verabreichung einer Placebopille.

Meissner et al. (2013) beschäftigten sich ebenfalls mit der Frage nach der unterschiedlichen Effektivität verschiedener Placebobehandlungen in der Prophylaxe von Migräne. Die in diesem Zusammenhang durchgeführte Meta-Analyse von placebokontrollierten Studien zur Migräneprophylaxe zeigte, dass Scheinakupunktur und chirurgische Scheininterventionen (wie beispielsweise eine Hautinzision in der Leistengegend) eine signifikant bessere Symptomreduktion zeigten als pharmakologische Placebos.

1.6.1 Placeboakupunktur als effektive Methode

Ein Cochrane-Review zu Placeboeffekten in den verschiedensten klinischen Konditionen, spricht sich klar für die Überlegenheit „physikalischer Placebos“, in ihrer Effektivität, gegenüber pharmakologischen Placebos aus. Eine Subgruppenanalyse, welche einen signifikanten Effekt von Placebos gegenüber keiner Behandlung bei der Therapie von Übelkeit zeigte, enthielt interessanterweise fast ausschließlich Studien mit scheinbarer Akupunkturpunktstimulation als Kontrollen (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). In einer erweiterten Analyse der Daten dieses Reviews ergab, dass unter den „physikalischen Placebointerventionen“, die Scheinakupunktur die effektivste Methode darstellt (Linde et al., 2010b). Es besteht in diesem Zusammenhang durchaus Diskussionsbedarf darüber, ob derartige Placebos möglicherweise physiologisch aktiv sind und Prozesse im Körper in Gang setzen, die sich maßgeblich auf den Therapieerfolg auswirken können (Birch, 2006; Lund & Lundberg, 2006).

Eine mögliche Erklärung für derartige erweiterte Placeboantworten, beim Einsatz von Placebo-Akupunkturbehandlungen, könnte die damit in Zusammenhang stehende, taktile Stimulation der Haut sein. Diese stärkt in Teilnehmern einer placebokontrollierten Studie möglicherweise den Glauben, die aktive Behandlung zu erhalten (Meissner & Linde, 2013). Für ein derartiges Erklärungsmodell sprechen auch Studien aus dem Bereich der Placeboanalgesie, in welchen „aktive Placebos“, die Nebenwirkungen einer pharmakologischen Therapie erzeugten, signifikant bessere Therapieergebnisse erzielten, als Placebos ohne derartige Nebenwirkungen. Dieser Effekt ist möglicherweise ebenfalls einer größeren Erwartungshaltung bezüglich der Effektivität der durchgeführten Behandlung geschuldet (Bjørkedal & Flaten, 2011; Rief & Glombiewski, 2012).

Auf Basis dieser Ergebnisse könnte man annehmen, dass die Placeboantwort bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, im Rahmen einer Placebobehandlung, welche einen taktilen Stimulus enthält, stärker ausfällt als bei Placebobehandlungen ohne taktile Stimulation.

2. Zielsetzung

Die vorliegende Studie verglich die Wirkungen von zwei Placebobehandlungen auf experimentell induzierte Übelkeit mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Ausgehend von vorausgegangenen Studien lautete die Hypothese, dass beide Placebobehandlungen eine signifikante Symptomreduktion bedingen würden, im Vergleich zu keiner Behandlung. Die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob durch eine Placebointervention mit taktilem Stimulus die Placeboantwort weiter verstärkt werden kann. Hierfür wurden zwei Scheinakupunkturbehandlungen, eine einfache Placebobehandlung ohne Kribbeln und eine erweiterte Placebobehandlung mit spürbarem Kribbeln, an einem definierten Nicht-Akupunkturpunkt bezüglich ihrer Effektivität zur Behandlung akuter Übelkeit miteinander verglichen. Die zugrundeliegende Hypothese war, dass die erweiterte Placebobehandlung der einfachen Placebobehandlung überlegen sei.

Um dies zu beurteilen, wurden behaviorale Parameter, die die subjektive Einschätzung der Probanden widerspiegeln, erhoben. Des Weiteren wurden auch neurophysiologische, autonome und humorale Parameter evaluiert, um neurobiologische Veränderungen, die mit der Placeboantwort in Zusammenhang stehen, zu detektieren. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die Auswertung der behavioralen Parameter in Bezug auf die formulierten Fragestellungen.

3. Versuchsaufbau und Methoden

3.1 Probandenpopulation

Die Probandenaufrufe waren an männliche und weibliche Personen zwischen 18 und 50 Jahren gerichtet, die nach eigenen Angaben zu Reisekrankheit neigten. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge an schwarzen Brettern sowie Annoncen in Internetforen der Münchner Universitäten und Hochschulen.

Um eine möglichst homogene Stichprobe für die Studie zu erhalten und mögliche Einflussfaktoren, welche die Ergebnisse verfälschen könnten auszuschließen, wurden klare Ein- und Ausschlusskriterien vor Beginn der Rekrutierung definiert:

Einschlusskriterien:

- Gesunde weibliche und männliche Probanden
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 oder > 50 Jahren
- Body mass index (BMI) < 18 kg/m² oder ≥ 25 kg/m²
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Implantierte Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Insulinpumpe) oder metallische Implantate
- Unfähigkeit zur Befolgung der Instruktionen
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- Linkshänder (wegen zusätzlicher EEG (Elektorenzephalogramm)-Messung)
- Positive Anamnese für Innenohrerkrankungen (z.B. Morbus Menière, Hörsturz)
- Positive Anamnese für Gerinnungsstörungen oder thromboembolische Ereignisse
- Positive Anamnese für neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen
- Jegliche somatische oder psychiatrische Erkrankung, insbesondere Hauterkrankungen, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie, maligne Erkrankungen
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten, mit Ausnahme von Kontrazeptiva, Schilddrüsenmedikamente und Antiallergika
- Operation innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss
- Aktuelle Erkrankungen (z.B. Husten, grippaler Infekt)
- Jegliche vorherige Teilnahme an Placebo- oder Nocebostudien

- Angst- und/oder Depressionsscores oberhalb des klinisch relevanten „Cut-off“ Scores (>7), beurteilt durch den „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS (Zigmond & Snaith, 1983))
- Score für Reiseübelkeit <80, beurteilt durch den „Motion Sickness Susceptibility Questionnaire“ (MSSQ (Golding, 1998)), MSSQ<80
- Positive Anamnese für Probleme bei der Blutabnahme (z.B. Kreislaufprobleme, schlecht erreichbare Venen)
- Inadäquates Ansprechen auf den Übelkeitsreiz im Vortest, d.h. Übelkeitswert auf der numerischen Rating Skala (NRS 0-10) <5 für >7 Minuten (siehe Kap. 3.2.3)

Die Studie wurde am Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Für die Teilnahme am Experiment erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 100€.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Allgemeiner Studienaufbau

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, einfach blinde, kontrollierte Studie. Die Studie wurde in einem Parallelgruppen-Design durchgeführt und bestand aus zwei Messterminen, einem Kontrolltag (Tag 1) und einem Testtag (Tag 2). An beiden Tagen wurde bei 100 Probanden experimentell Übelkeit induziert. Am Testtag wurden die Probanden zudem, durch Zufall, einer von vier Gruppen zugeteilt: Kontrollgruppe ohne Behandlung (30 Probanden), Placebogruppe „einfaches Placebo“ (30 Probanden), Placebogruppe „verstärktes Placebo“ (30 Probanden) oder Verumgruppe (10 Probanden).

Die Verumgruppe wurde aus ethischen Gründen eingeschlossen, da die Probanden darüber aufgeklärt wurden, entweder eine richtige oder eine Placebobehandlung gegen Übelkeit zu erhalten. Die Daten der Verumgruppe gingen nicht in die Analyse mit ein und werden hier auch nicht präsentiert.

Abbildung 1 fasst den allgemeinen Aufbau der Studie zusammen:

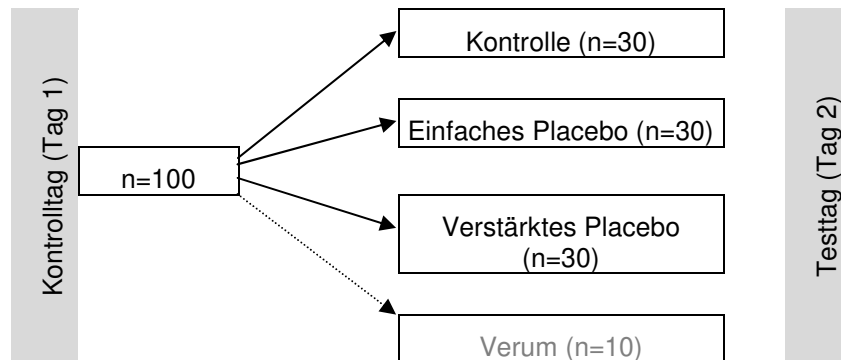


Abbildung 1: Allgemeiner Studienaufbau.

3.2.2 Aufbau des Experiments

Jede Versuchsperson nahm an einem Vortest und an zwei darauffolgenden Testsitzungen, einem Kontrolltag und einem Testtag teil. Am Kontrolltag wurde bei allen 100 Probanden experimentell Übelkeit induziert, ohne dass die Probanden eine Behandlung gegen Übelkeit erhielten.

Am Testtag wurden die Probanden nach der ersten Ruhemessung in eine der vier Gruppen randomisiert. Auch an diesem Tag wurde bei allen Probanden experimentell Übelkeit induziert, mit dem Unterschied, dass hier je nach zugeteilter Gruppe eine der drei möglichen Behandlungen oder, im Falle der Kontrollgruppe, keine Behandlung stattfand.

3.2.3 Screening und Vortest

Alle Personen, die sich auf die Annoncen gemeldet hatten, wurden zunächst telefonisch über die Studie informiert. Bei Interesse an einer Studienteilnahme füllten sie zunächst den „Motion Sickness Susceptibility Questionnaire“ (MSSQ) aus. Dieser Fragebogen erlaubt es, die Neigung zu Reisekrankheit zu quantifizieren. Bei Erreichen eines „Cut-Off“-Scores von ≥ 80 Punkten wurden die Probanden zu einem Vortest eingeladen.

Zu Beginn des Vortests wurden die Probanden nochmals bezüglich der Studie aufgeklärt, offene Fragen wurden beantwortet und die schriftliche Einverständniserklärung wurde eingeholt. Im Anschluss füllten die Probanden Fragebögen zu ihrem Gesundheitsstatus sowie den „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) aus. Danach wurden die Probanden für maximal 10 Minuten, dem in der Studie verwendeten Übelkeitsreiz (siehe Kap. 3.2.7) ausgesetzt, um das individuelle Ansprechen auf diesen Reiz zu testen. Hierbei wurden die Probanden alle 60 Sekunden nach der Intensität der aktuell empfundenen Übelkeit befragt, die sie auf einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 (0=keine Übelkeit, 10=maximal vorstellbare Übelkeit) beurteilen sollten. Bei Erreichen von Übelkeitswerten ≥ 5 über mindestens drei Minuten wurde der Vortest beendet und das Ansprechen als positiv interpretiert. Bei Erfüllen aller Einschlusskriterien und Nichterfüllen der Ausschlusskriterien (siehe Kap. 3.1) wurden zwei Termine, für die Kontroll- und Testsitzung vereinbart.

3.2.4 Testsitzungen: Kontrolltag und Testtag

Die Hauptsitzungen fanden immer nachmittags, an zwei unterschiedlichen Tagen, jeweils zur gleichen Uhrzeit statt. Die Testsitzungen lagen mindestens 48 Stunden und maximal drei Wochen auseinander.

Die Probanden wurden instruiert, drei Stunden vor Testbeginn keine Flüssigkeit und keine feste Nahrung aufzunehmen. Eine Flüssigkeitsaufnahme während des Experiments war ebenfalls nicht erlaubt. Die Probanden wurden informiert, dass sie das Experiment zu jedem Zeitpunkt, auf Wunsch, abbrechen konnten.

Alle Testsitzungen wurden von einer Versuchsleitung und einer medizinischen Hilfskraft durchgeführt. Die Versuchsleitung war für die Aufnahme der psychophysiologischen Daten und für die Befragung der Probanden während des Experiments zuständig. Die medizinische Hilfskraft übernahm die Vor- und Nachbearbeitung der Speichel- und Blutproben im Labor, die Abnahme von Speichel- und Blutproben während des Experiments und die Ausführung der Behandlung am Testtag.

Nach Ankunft am Institut für Medizinische Psychologie füllten die Probanden verschiedene psychologische Fragebögen (siehe Kap. 3.6) aus. Im Anschluss wurden die Probanden von Versuchsleiter und medizinischer Hilfskraft im Testraum auf das Experiment vorbereitet. Hierfür wurde ein 32-Kanal Elektroenzephalogramm (EEG) angelegt, die Elektroden für das Elektrogastrogramm (EGG) und das Elektrokardiogramm (EKG) angebracht sowie ein Atemgurt um den Brustkorb gelegt. Die medizinische Hilfskraft legte dem Probanden zudem eine

Flügelkanüle für die wiederholten Blutabnahmen während des Experiments. Über den intravenösen Zugang wurde dem Probanden laufend physiologische Kochsalzlösung zugeführt, um ein Verschließen des Zugangs zwischen den Blutabnahmen zu vermeiden. Während der gesamten Testsitzung saßen die Probanden in einem bequemen Sessel, hinter einem halbrunden Bildschirm, in einem abgedunkelten Raum.

Abbildung 2 veranschaulicht den Versuchsablauf für Kontrolltag und Testtag:

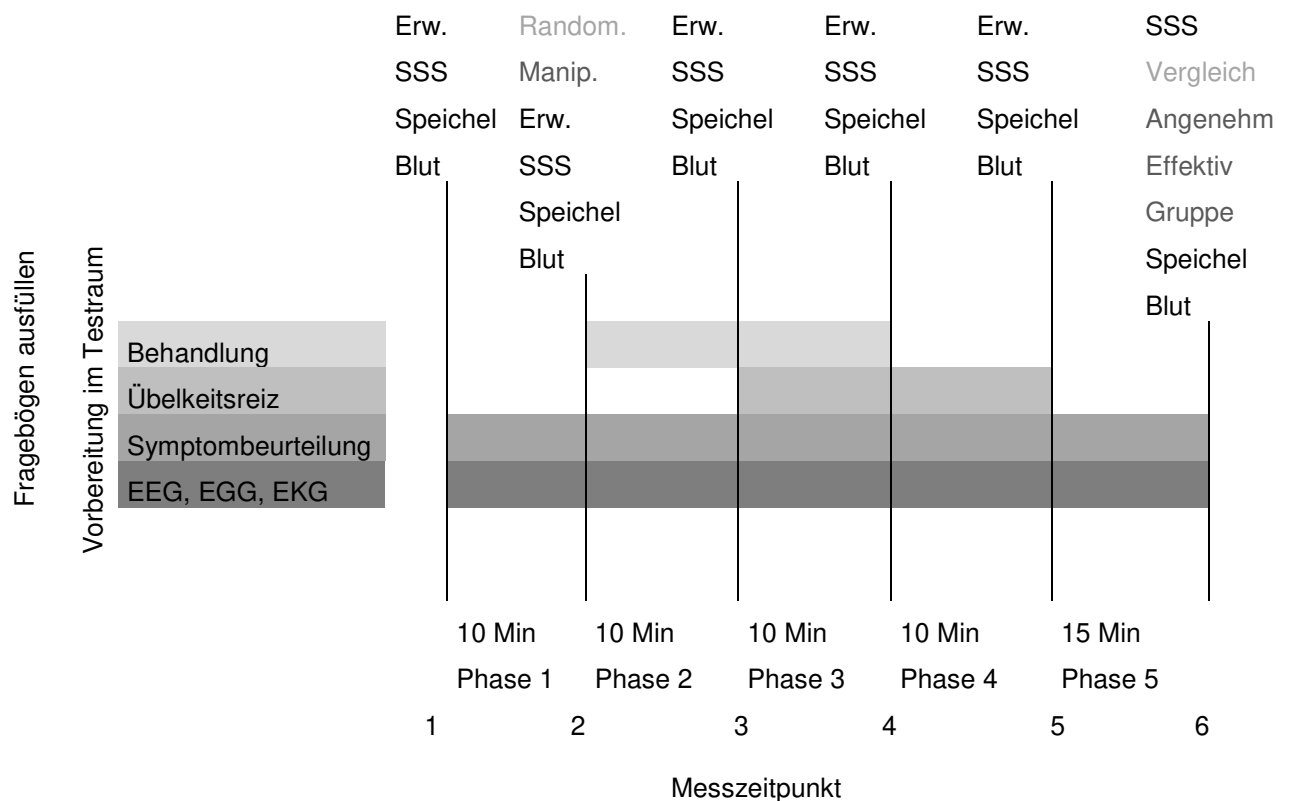


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Testsitzungen.

Erw. = Erwartung, SSS = „Motion Sickness Symptome Score“, Random. = Randomisierung (nur an Tag 2), Manip. = Manipulation der Erwartung (nur an Tag 2 im Falle einer Behandlung), Vergleich = Vergleich der Symptome an Tag 2 mit den Symptomen an Tag 1 (nur an Tag 2), Angenehm = wie angenehm die Behandlung war (nur an Tag 2 im Falle einer Behandlung), Effektiv = wie effektiv die Behandlung war (nur an Tag 2 im Falle einer Behandlung), Gruppe = Frage nach der Vermutung der Verum- bzw. Placebogruppe anzugehören (nur an Tag 2 im Falle einer Behandlung), Symptombewertung = Übelkeit und Stressparameter (in Messphase 1 einmal, danach jede Minute). EEG = Elektroenzephalogramm, EGG = Elektrogastrogramm, EKG = Elektrokardiogramm.

Jede der beiden Testsitzungen bestand aus insgesamt fünf Messperioden (Phase 1 bis 5). Am Anfang jeder Messperiode und am Ende der Messung, also insgesamt zu sechs Messzeitpunkten, wurden Speichel- und Blutproben abgenommen. Die Probanden wurden zusätzlich zu jedem der sechs Messzeitpunkte gebeten, die Symptome der bewegungsinduzierten Übelkeit zu beurteilen und die aktuelle Anspannung auf einer Skala von 0 bis 10 einzuschätzen. Des Weiteren sollten die Probanden auf einer Skala von 0 bis 10 ihre erwartete maximale Übelkeit, jeweils in den nächsten 10 Minuten (zu den Messzeitpunkten 1 bis 5), sowie im gesamten Versuch (zu den Messzeitpunkten 1 und 2) einschätzen. Während der Messperioden 2 bis 6 wurden die Probanden zudem im Minutentakt nach dem Gefühl der Eigenbewegung, dem Schwindel und der Übelkeit befragt, deren Intensität sie auf einer Skala von 0 bis 10 (NRS) beurteilen sollten. Es wurden kontinuierlich EEG, EGG und EKG abgeleitet.

Nach den ersten 20 Minuten wurde den Probanden der Übelkeitsreiz über 20 Minuten präsentiert (siehe Kap. 3.2.7). Falls die Übelkeit nach fünf Minuten Übelkeitsreiz <6 (NRS) war, wurden die Streifen für drei Sekunden angehalten und dann wieder gestartet. Dieses Vorgehen induzierte ein starkes Gefühl der Eigenbewegung und folglich wurde die Übelkeit dadurch ebenfalls verstärkt. Das Anhalten der Streifen wurde im Versuchsprotokoll notiert und ggf. am Testtag in gleicher Weise wiederholt. Ab einem Übelkeitsrating von 9 wurde der Übelkeitsreiz abgebrochen und die restliche Messperiode ohne visuellen Übelkeitsreiz durchgeführt. Die Testsitzung endete mit einer 15-minütigen Ruhephase.

Am Testtag fand nach den ersten zehn Minuten Ruhemessung die Randomisierung, mittels vorgefertigter Randomisierungsumschläge, statt (siehe Kap. 3.2.8). Im Falle der Zugehörigkeit der Testperson zur Kontrollgruppe, lief der Testtag identisch zum Kontrolltag ab und der Proband erhielt keine Behandlung gegen Übelkeit. Diese Gruppe diente später dem Vergleich mit der Placebokondition, zur Kontrolle von Habituationseffekten.

Im Falle der Randomisierung der Versuchsperson zu einer der Placebogruppen oder der Verumgruppe wurden, unmittelbar vor Messperiode 2, die Elektroden für die Behandlung angebracht. Außerdem trug der Versuchsleiter dem Probanden eine standardisierte, verbale Instruktion vor, um im Probanden eine positive Erwartung auf die Effektivität der Behandlung zu erzeugen. Dann wurde die Placebobehandlung oder die Verumtherapie gestartet. Nach zehn Minuten Behandlung wurde dem Probanden analog zum Kontrolltag der Übelkeitsreiz präsentiert. Nach zehn Minuten Übelkeitsreiz wurde die Behandlung beendet und es folgten weitere zehn Minuten Übelkeitsreiz ohne Behandlung. Der Testtag endete wie der Kontrolltag mit einer 15-minütigen Ruhephase. An Tag 2 wurden die Testpersonen nach Beendigung des Experiments nach der Intensität ihrer Symptome im Vergleich zum Kontrolltag gefragt. Dabei sollten sie das Gefühl der Eigenbewegung, den Schwindel und die Übelkeit am Testtag mit dem Kontrolltag vergleichen (-2=Symptome deutlich stärker, -1=Symptome etwas stärker, 0=weder noch, 1=etwas weniger stark, 2=deutlich weniger stark). Im Folgenden wurden die Probanden in

den Behandlungsgruppen gefragt, wie angenehm sie die Behandlung empfanden und wie effektiv die Behandlung war (NRS 0-10). Des Weiteren sollten die Versuchspersonen in den Behandlungsgruppen ihre Vermutung bezüglich der Zugehörigkeit zu Placebo- bzw. Verumgruppe angeben (siehe Kap. 3.3).

3.2.5 Manipulation der Erwartung

Probanden, die an Tag 2 in die Placebo- oder Verumgruppe randomisiert wurden, erhielten vor Messperiode 2, nach dem Öffnen der Randomisierungsumschläge, standardisierte Instruktionen zur Behandlung mit dem Ziel, eine positive Behandlungserwartung zu wecken. Die Probanden wurden informiert, im Folgenden entweder eine echte oder eine Placebobehandlung gegen Übelkeit zu erhalten.

Ihnen wurde mitgeteilt, dass im Falle der echten Behandlung ein Akupunkturpunkt gegen Übelkeit mit Hilfe eines sog. TENS-Gerätes stimuliert würde. In der Placebobehandlung würden sie eine vorgetäuschte Akupunkturpunktstimulation erhalten. Den Probanden wurde erklärt, dass die Stimulation des Akupunkturpunktes nachweislich eine irreguläre Magenaktivität rhythmisieren könne und dadurch ein schützender Effekt auf den Magen ausgeübt würde, welcher der Übelkeit entgegenwirke (Chang et al., 2002; Pfab et al., 2011). Außerdem wurde erklärt, dass der schützende Effekt am größten sei, wenn die Stimulation und Rhythmisierung der Magenaktivität bereits vor Induktion der Übelkeit beginnen würde (Ezzo et al., 2006b). Aus diesem Grund würde die Behandlung schon zehn Minuten vor Beginn des Übelkeitsreizes begonnen. Nach 20 Minuten Behandlung würde das TENS-Gerät ausgeschaltet und die zweiten zehn Minuten Übelkeitsreiz ohne Behandlung fortgeführt werden. Die Probanden wurden zudem darüber informiert, dass der schützende Effekt auf den Magen eine Zeit nachwirke und somit die Übelkeit auch in Messperiode 4 deutlich niedriger sein sollte, im Vergleich zum Kontrolltag. Außerdem wurde den Probanden mitgeteilt, dass die Behandlung ein leichtes Kribbeln auslösen könne, dies aber nicht bei allen Menschen der Fall sei. Jedenfalls solle die Behandlung angenehm sein und das Kribbeln keinesfalls ein unangenehmes Gefühl hervorrufen.

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden darüber informiert, keine Behandlung gegen Übelkeit zu erhalten. Ihnen wurde mitgeteilt, dass die Testung der Messung der physiologischen Reaktion des Körpers auf Übelkeit diene und dass eine Kontrollgruppe wichtig sei, um die Behandlungseffekte in dieser Studie korrekt beurteilen zu können.

3.2.6 Placebo- und Verumbehandlung

Beide Behandlungen, Verum- und Placebobehandlung, wurden mit Hilfe eines TENS-Gerätes (Digital EMS/TENS unit SEM 42, Sanitas, Uttenweiler, Deutschland) durchgeführt. In beiden Placebobehandlungen wurde eine Region am Unterarm stimuliert, die nachweislich keinen Akupunkturpunkt darstellt (Witt et al., 2012). Für beide Placebobehandlungen wurden dafür zwei Elektroden direkt ober- und unterhalb dieses Kontrollpunktes geklebt. Der Kontrollpunkt befindet sich am Unterarm eine Daumenbreite ulnar des proximalen Drittels der Verbindungslinie zwischen den Akupunkturpunkten „Herz 3“ (He3, oberhalb des Epicondylus medialis humeri) und „Herz 7“ (He7, am Os pisiforme in einem Grübchen auf Höhe der palmaren Handgelenksquerfalte, siehe Abb. 3) (Müller et al., 2016; Witt et al., 2012).

Bei der einfachen Placebobehandlung wurde lediglich das TENS-Gerät mit einem hörbaren Signal eingeschaltet. Die Probanden verspürten bei dieser Intervention keinen taktilen Stimulus. Die einfache Placebobehandlung unterschied sich von der erweiterten Placebobehandlung dadurch, dass die Probanden bei Letzterer einen taktilen Stimulus verspürten. Bei der verstärkten Placebobehandlung wurde das Gerät mit einem hörbaren Signal eingeschaltet und die Haut der Probanden durch das „Massage“-Programm des TENS-Gerätes oberflächlich taktil stimuliert. Die Stimulation erfolgte mit einer Intensität von 2 oder 3. Für diese Einstellung sollten die Probanden das Kribbeln einschätzen. Die Einstellung wurde so gewählt, dass die Probanden das Kribbeln deutlich wahrnehmen konnten, es aber keinesfalls ein unangenehmes Gefühl oder Schmerzen verursachte.

Abbildung 3 zeigt die Lokalisation des Kontrollpunktes in Bezug zu den Akupunkturpunkten He3 und He7:

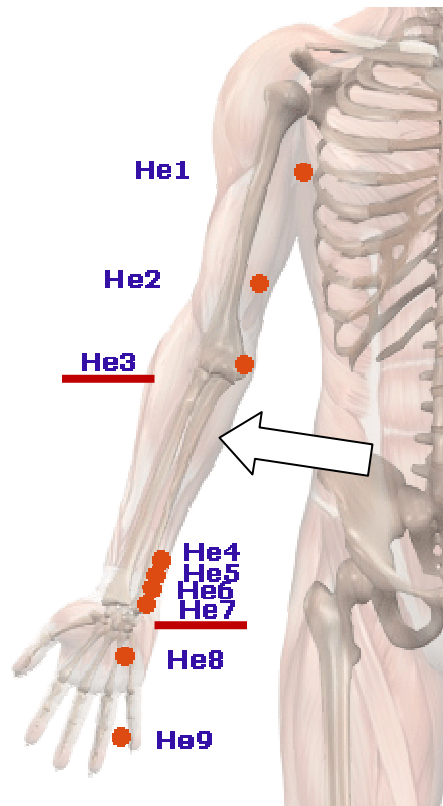


Abbildung 3: Placebobehandlung.

Kontrollpunkt (= weißer Pfeil), eine Daumenbreite ulnar des proximalen Drittels der Verbindungslinie zwischen den Akupunkturpunkten He3 und He7 (Quelle: <https://www.yinyangmedi.ch/images/heilmethoden/akupunktur/herz.gif>; Zugriff am 12.08.2017).

Im Zuge der Verumbehandlung wurde eine bilaterale, transkutane Akupunkturpunktstimulation am Punkt „Neiguan“, dem sechsten Punkt des Pericardium Meridians (auch „Pericardium 6“, „Pc 6“, „Pe 6“ genannt), durchgeführt. Dies stellt eine bewährte Methode zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen dar (Ezzo et al., 2006a; Lee & Fan, 2009; Pfab et al., 2011). Der Punkt „Neiguan“ befindet sich palmar am distalen Unterarm, zwischen der Sehne des Musculus palmaris longus und des Musculus flexor carpi radialis (Arnberger et al., 2007) (siehe Abb. 4). Die Elektroden wurden auf den Punkt „Neiguan“ und auf der gegenüberliegenden, dorsalen Seite auf den Akupunkturpunkt „Weiguan“ („TW5“) geklebt (Pfab et al., 2011). Stimuliert wurde mit 7 Hz, 200 μ s und einer Intensität von 2 oder 3 (Müller et al.,

2016). Analog zur verstärkten Placebobehandlung wurde abhängig von der Wahrnehmung des Probanden die Intensität reguliert.

Abbildung 4 zeigt die Lokalisation des Akupunkturpunktes „Neiguan“:

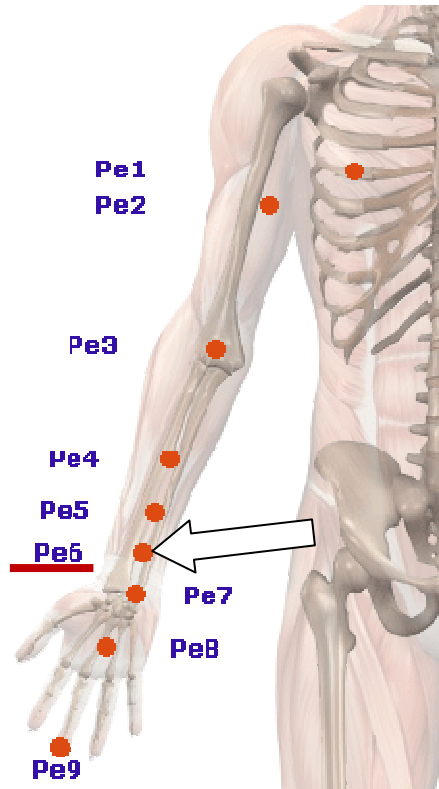


Abbildung 4: Verumbehandlung.

Neiguan: Pericardium 6 (Pc6, Pe6, weißer Pfeil) am distalen palmaren Unterarm zwischen der Sehne des *M. palmaris longus* und *Musculus flexor carpi radialis* (Quelle: <https://www.yinyangmedi.ch/images/heilmethoden/akupunktur/perikard.gif>; Zugriff am 12.08.2017).

3.2.7 Übelkeitsinduktion

Die Übelkeit wurde durch einen standardisierten visuellen Stimulus, einen sog. Vektionsreiz, provoziert. Auf einem halbrunden, semitransparenten Bildschirm, welcher in einem Abstand von ca. 30 cm vor dem sitzenden Probanden positioniert wurde, erschienen abwechselnd weiße und schwarze Streifen, die sich von links nach rechts, mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 60 rad/sec, bewegten (Müller et al., 2016). Die Bewegung der Streifen von links nach rechts

verursachte ein Gefühl von Eigenbewegung, d.h. die Empfindung, sich nach links zu bewegen (Napadow et al., 2013). Diese Art der Stimulation simuliert den visuellen Input, den Probanden erhalten, wenn sie sich, in einer sich drehenden optokinetischen Trommel befinden. Vektionsreize wurden in vielen Studien eingesetzt, um Übelkeit experimentell hervorzurufen (Levine et al., 2006; Napadow et al., 2013). Die Probanden wurden angehalten, die Augen offen zu halten und entspannt auf den Vektionsreiz zu blicken und die aufkommenden Sensationen, die durch den Reiz hervorgerufen wurden, nicht zu unterdrücken.

3.2.8 Randomisierung und Verblindung

Die Zuteilung zu den verschiedenen Gruppen erfolgte randomisiert und einfach verblindet. Diese wurde durch eine unabhängige Person durchgeführt, die nicht direkt am Experiment beteiligt war. Mit Hilfe der Generierung von Zufallsdaten in Excel bereitete sie für jede Probandennummer einen verschlossenen, nichttransparenten Umschlag vor, der Informationen zur Gruppenzugehörigkeit enthielt. Zum Zeitpunkt der Randomisierung an Tag 2, nach der ersten Ruhemessung, öffnete die medizinische Hilfskraft den Umschlag und teilte der Versuchsperson und der Versuchsleitung mit, ob eine Behandlung durchgeführt werden würde, oder, im Falle der Randomisierung in die Kontrollgruppe, eben keine Behandlung durchgeführt werden würde. Die Versuchsleitung, welche die Testperson aufklärte, wusste zu dem Zeitpunkt der Instruktion also nicht, welche Behandlung (Verum, einfaches oder verstärktes Placebo) die Versuchsperson erhalten würde. Die Probanden wussten zu keinem Zeitpunkt, dass sie im Falle der Placebobehandlung entweder eine einfache Placebobehandlung oder eine erweiterte Placebobehandlung erhielten. Vielmehr glaubten sie, im Falle einer Behandlung, entweder eine Placebo- oder eine Verumbehandlung zu erhalten. Nach der Instruktion, die durch die Versuchsleitung durchgeführt wurde (siehe Kap. 3.2.5), legte die medizinische Hilfskraft ggf. die Elektroden für das TENS-Gerät an und führte die entsprechende Behandlung durch.

3.3 Behaviorale Parameter

Die behavioralen Daten, also die subjektiven Symptomeinschätzungen der Probanden, bilden das Kernstück dieser Doktorarbeit und werden für den Vergleich der Gruppen und zur

Evaluierung der Effektivität der Behandlungen herangezogen. Im Folgenden werden die einzelnen Fragen und Skalen vorgestellt:

Übelkeits-Daten:

Die Probanden wurden an beiden Tagen kontinuierlich nach den „Übelkeits-Ratings“ befragt. Die Fragen wurden vor jeder neuen Messperiode und während der Messperioden 2 bis 5 im Minutentakt gestellt. Dabei sollten die Probanden das Gefühl der Eigenbewegung, den Schwindel und die Übelkeit auf einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 beurteilen, wobei 0 überhaupt keine Symptome und 10 die maximal vorstellbaren Symptome bedeutete. Für die statistische Analyse wurden die Ratings jedes einzelnen Parameters, für jede Messperiode und für Kontrolltag und Testtag gemittelt.

Aktuelle Anspannung:

Die Probanden wurden zu jedem Messzeitpunkt nach ihrer aktuellen Anspannung befragt. Dabei sollten sie diese, wiederum auf einer NRS von 0 bis 10 (0=gar keine Anspannung, 10=maximal vorstellbare Anspannung) angeben. Diese Daten sind nicht Teil dieser Doktorarbeit.

Erwartete Übelkeit:

Um Erwartung als möglichen Einflussfaktor auf die Effektivität einer Placebobehandlung zu beurteilen, wurden die Probanden wiederholt bezüglich der erwarteten Übelkeit befragt. Dabei sollten die Probanden, vor Messperiode 1 und 2, die erwartete maximale Übelkeit im bevorstehenden Versuch einschätzen. Des Weiteren wurden die Probanden zusätzlich vor jeder neuen Messperiode nach der erwarteten maximalen Übelkeit für die bevorstehende Messperiode befragt. Für die Einschätzung diente die NRS mit 0 als gar keine Übelkeit und 10 als maximal vorstellbare Übelkeit.

Symptome für Reisekrankheit:

Neben den „Übelkeits-Ratings“ wurden in der Studie standardisierte Fragen gestellt, um die Symptome für Reisekrankheit, also „Motion Sickness“ zu erfassen (adaptiert nach Kennedy et al., 1993). Dabei wurden die Probanden nach dem allgemeinen Unbehagen/ Unwohlsein, der Ermüdung, Kopfschmerzen, erhöhter Speichelbildung, Schwitzen, Schwindel und nach Magenbeschwerden befragt. Die Probanden sollten diese Beschwerden jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 beurteilen. Dabei bedeutete 0 gar keine Symptome, 1 leichte, 2 mittelstarke und 3

starke Symptome. Die Fragen wurden jeweils vor jeder neuen Messperiode gestellt. Aus den Angaben wurde für jeden Befragungszeitpunkt ein Summenwert errechnet, der als Maß für die bewegungsinduzierte Reisekrankheit herangezogen werden kann.

Symptomenvergleich:

An Tag 2 wurden die Probanden gebeten, die Symptome der soeben abgeschlossenen Messung mit den Symptomen der Messung an Tag 1 zu vergleichen. Dabei wurden sie nach dem Vergleich des Gefühls der Eigenbewegung, des Schwindels und der Übelkeit zwischen den Messtagen gefragt. Die Skala erstreckte sich von -2 bis +2. Dabei bedeutete ein Wert von -2, dass ein Symptom an Tag 2 deutlich stärker ausgeprägt war im Vergleich zu Tag 1. Analog dazu bedeutete ein Wert von -1 eine etwas stärkere Symptomausprägung, 0 bedeutete, dass die Symptome an beiden Tagen genau gleich ausgeprägt waren, 1 und 2 bedeutete, dass die Symptome etwas weniger, bzw. deutlich weniger stark an Tag 2, im Vergleich zu Tag 1 waren.

Annehmlichkeit der Behandlung:

An Tag 2 und im Falle einer Behandlung, wurden die Probanden am Ende des Experiments gefragt, als wie angenehm sie die Behandlung empfunden hatten. Dabei reichte die Skala zur Bewertung von 1 als sehr unangenehm, bis 5 als sehr angenehm.

Effektivität der Behandlung:

An Tag 2 und im Falle einer Behandlung, wurden die Probanden am Ende des Experiments gefragt, wie effektiv die Behandlung nach subjektivem Ermessen war. Dabei sollten sie die Effektivität auf einer Skala von 0 bis 10 angeben, wobei 0 bedeutete, dass die Behandlung gar nicht effektiv war, während 10 bedeutete, dass die Behandlung sehr effektiv war.

Gruppenzugehörigkeit:

An Tag 2 und im Falle einer Behandlung, wurden die Probanden am Ende des Experiments nach der Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit befragt. Sie wurden also gefragt, ob sie glaubten, der Placebo- oder der Verumgruppe anzugehören. Nach der Einschätzung sollten die Probanden noch angeben, wie sicher sie sich bezüglich ihrer Vermutung waren. Für die Einschätzung der Sicherheit wurde wiederum die NRS von 0-10 (0=gar nicht sicher, 10=sehr sicher) herangezogen. Zur Übersicht der Zeitpunkte der unterschiedlichen Befragungen siehe Abbildung 2.

3.4 Humorale Parameter

Während des Experimentes wurden an beiden Tagen, nach einem festgelegten Schema, Speichel- und Blutproben abgenommen (siehe Abb. 2). Ziel war es, im Speichel α -Amylase und Cortisol und im Blut Ghrelin, Oxytocin und Proteomics zu analysieren und auf mögliche Gruppenunterschiede zu untersuchen. Dabei wurden zu allen sechs Messzeitpunkten Speichelproben und Blutproben für die Ghrelinanalyse abgenommen. Zu den Messzeitpunkten 1, 4 und 5 wurde zusätzlich Blut für Oxytocinbestimmung und zu den Messzeitpunkten 1 und 5 zusätzlich Blut zur Durchführung von Proteomics abgenommen. Die Speichel- und Blutproben wurden nach dem Experiment im Labor aufgearbeitet und bis zur Analyse eingefroren. Die Analysen der humoralen Parameter sind nicht Teil dieser Doktorarbeit.

3.5 Physiologische Parameter

Während beider Testtage wurden kontinuierlich das EEG, das EGG und das EKG, sowie die Atmungsaktivität der Probanden abgeleitet. Die Analysen dieser physiologischen Parameter sind nicht Teil dieser Doktorarbeit.

3.6 Fragebögen

Die für meine Doktorarbeit relevanten Fragebögen sind im Folgenden zusammengefasst:

MSSQ, Motion Sickness Susceptibility Questionnaire

Der MSSQ ist ein Screeningfragebogen, um die Neigung zu Reisekrankheit abzuschätzen (Golding, 1998). Die Probanden wurden gebeten, den Fragebogen vor Rekrutierung auszufüllen, wobei ein Wert ≥ 80 einen Einschluss in die Studie bedeutete.

Gesundheitsfragebogen

Jeder Proband füllte während des Vortests einen allgemeinen Gesundheitsfragebogen aus. Ziel des Fragebogens war es, mögliche gesundheitliche Probleme, akute und chronische Erkrankungen, einen zu hohen BMI, Schwangerschaft, Stillzeit und Einnahme von Medikamenten aufzudecken, da nur gesunde Probanden zur Studie zugelassen wurden (siehe Kap. 3.1).

Fragebogen zu demographischen Daten

Die Probanden füllten beim Vortest einen Fragebogen zu demographischen Daten aus. Der Fragebogen erfasste Geschlecht, Alter, Bildungsstand, Händigkeit, Hör- und Sehvermögen. Diese Angaben wurden erhoben, um die Stichprobe charakterisieren und die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich demographischer Variablen überprüfen zu können. Zudem wurden nur Rechtshänder und 18- bis 50-Jährige in die Studie eingeschlossen (siehe Kap. 3.1).

HADS

Der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (Zigmond & Snaith, 1983) ist ein bewährter Screeningfragebogen zur Erfassung von Ängstlichkeit und Depressivität (Bjelland et al., 2002). Der Fragebogen und dessen Scores wurden zum einen verwendet, um eine mögliche Neigung zu Depression und Angststörungen zu evaluieren, welche ein Ausschlusskriterium (HADS Score ≥ 7) für die Teilnahme an der Studie darstellten. Zum anderen dienten die Scores dazu, die Vergleichbarkeit der Probanden der verschiedenen Gruppen, hinsichtlich Ängstlichkeit und Depressivität zu untersuchen.

LOT_R

Der „Revised Life Orientation Test“ (Scheier et al., 1994) ist ein Test zur Erhebung von generalisiertem Optimismus und Pessimismus. Dieser Fragebogen wurde mit einbezogen, da es Hinweise gibt, dass Optimismus bzw. Pessimismus einen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Placebointervention haben können (Geers et al., 2005).

3.7 Endpunkte der Studie

Diese Doktorarbeit behandelt einen Teildatensatz einer größeren, DFG finanzierten Studie. In der Studie wurden behaviorale, humorale und psychophysiologische Parameter erfasst, wobei der Gruppenvergleich für das Symptom „Übelkeit“ den primären Zielparameter darstellt.

Entsprechend der Fragestellung werden in der vorliegenden Arbeit als sekundäre Endpunkte behandelt: die Gruppenvergleiche bezüglich des Gefühls der Eigenbewegung und Schwindel sowie der Scores der Symptome für Reisekrankheit. Des Weiteren der Vergleich der subjektiv eingeschätzten Effektivität der verstärkten Placebobehandlung mit der einfachen Placebobehandlung, der Gruppenvergleich für die Erwartung der Probanden bezüglich einsetzender Übelkeit, der Vergleich, als wie angenehm die beiden Placebobehandlungen empfunden wurden, der Einfluss der Art der Intervention auf die Vermutung der Gruppenzugehörigkeit zwischen den beiden Placebogruppen und der Vergleich der Erwartung der einsetzenden Übelkeit je nach Vermutung, in die Placebo- oder Verumgruppe randomisiert worden zu sein.

3.8 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen der Zielparameter wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics Version 2.2) durchgeführt. Die Parameter wurden visuell und mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Parameter wurden mit Hilfe von Varianzanalysen (ANOVA) und *t*-Tests, nicht normalverteilte Parameter mit Hilfe von nicht-parametrischen Tests (Wilcoxon-Rangsummentest, Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis Test) auf Unterschiede zwischen Zeitpunkten und Gruppen hin untersucht. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Probanden, Vergleichbarkeit der Gruppen

Für die Studie wurden, von März 2014 bis März 2015, 100 gesunde Probanden (50 Frauen und 50 Männer) rekrutiert. Insgesamt meldeten sich 494 Probanden auf die Inserate und Anzeigen. Davon erreichten 384 Probanden einen MSSQ-Wert von ≥ 80 und wurden zum Vortest eingeladen. Zum Vortest erschienen 245 Probanden. Insgesamt wurden 119 Personen (61 Frauen und 58 Männer) mit positivem Vortest, zur Studienteilnahme eingeladen.

Von den 119 zur Studie zugelassenen Personen wurden 15 Probanden bereits am Kontrolltag von der Studie ausgeschlossen (aufgrund mangelnden Interesses an der Studie, Nichterscheinen zum vereinbarten Termin, Angst vor Blutabnahme, Kreislaufproblemen während des Legens der Flügelkanüle, Nichtauffinden einer geeigneten Vene für die Blutabnahme, Einladung trotz Nichterfüllen der Einschlusskriterien, Wegzug aus München). Insgesamt drei Probanden wurden aufgrund zu niedriger Übelkeitswerte am Tag 1 ausgeschlossen. Hundertundeins Probanden erschienen zu beiden Sitzungen, dabei musste eine Person aufgrund von Kreislaufproblemen am Tag 2 ausgeschlossen werden. Insgesamt durchliefen 100 Probanden, 50 Frauen und 50 Männer beide Testsitzungen. Die Daten von 90 Probanden gingen in die Auswertung ein, die Daten der Teilnehmer der Verumgruppe wurden nicht analysiert (siehe Kap. 3.2.1).

Abbildung 5 gibt einen Überblick bezüglich Zuordnung der 90 Probanden zu den drei Gruppen:

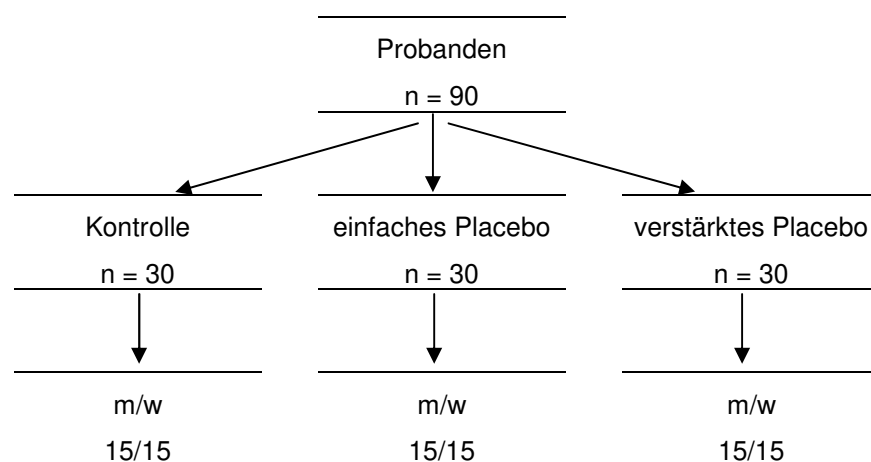


Abbildung 5: Schema der Zuordnung der 90 Probanden zu den unterschiedlichen Gruppen.

Ergebnisse

Die Probanden der drei Gruppen wurden bezüglich demographischer und psychologischer Parameter, zu Studienbeginn miteinander verglichen (siehe Tab. 1). Keiner der Parameter (Alter, MSSQ, Angstscore, Depressionsscore, Optimismusscore und Pessimismusscore) unterschied sich signifikant zwischen den drei Gruppen. Die Vergleichbarkeit der Gruppen war somit gegeben.

	Kontrolle		einfaches Placebo		verstärktes Placebo		p-Wert (ANOVA)
Alter	23,50±2,7	n=30	23,8±3,7	n=30	23,0±3,0	n=30	0,692
MSSQ	141,5±42,9	n=29	141,6±37,0	n=28	128,5±35,2	n=24	0,412
HADS_Angst	3,9±2,6	n=28	3,8±2,2	n=30	4,2±2,1	n=30	0,746
HADS_Depression	1,4±1,5	n=29	1,4±1,7	n=29	2,0±1,4	n=30	0,103
LOT_Pessimismus	7,4±2,0	n=30	6,8±2,3	n=30	6,6±1,6	n=30	0,305
LOT_Optimismus	11,5±2,2	n=30	12,4±2,2	n=30	12,4±1,7	n=30	0,22

Tabelle 1: Vergleichbarkeit der Gruppen: Demographische Daten und Werte der Fragebögen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung wichtiger Parameter, um die Vergleichbarkeit der Probanden der drei Gruppen zu beurteilen.

4.2 Symptomratings

4.2.1 Übelkeits-Daten

4.2.1.1 Übelkeit

Abbildung 6 zeigt den mittleren Verlauf der Übelkeit für alle drei Testgruppen am Kontrolltag:

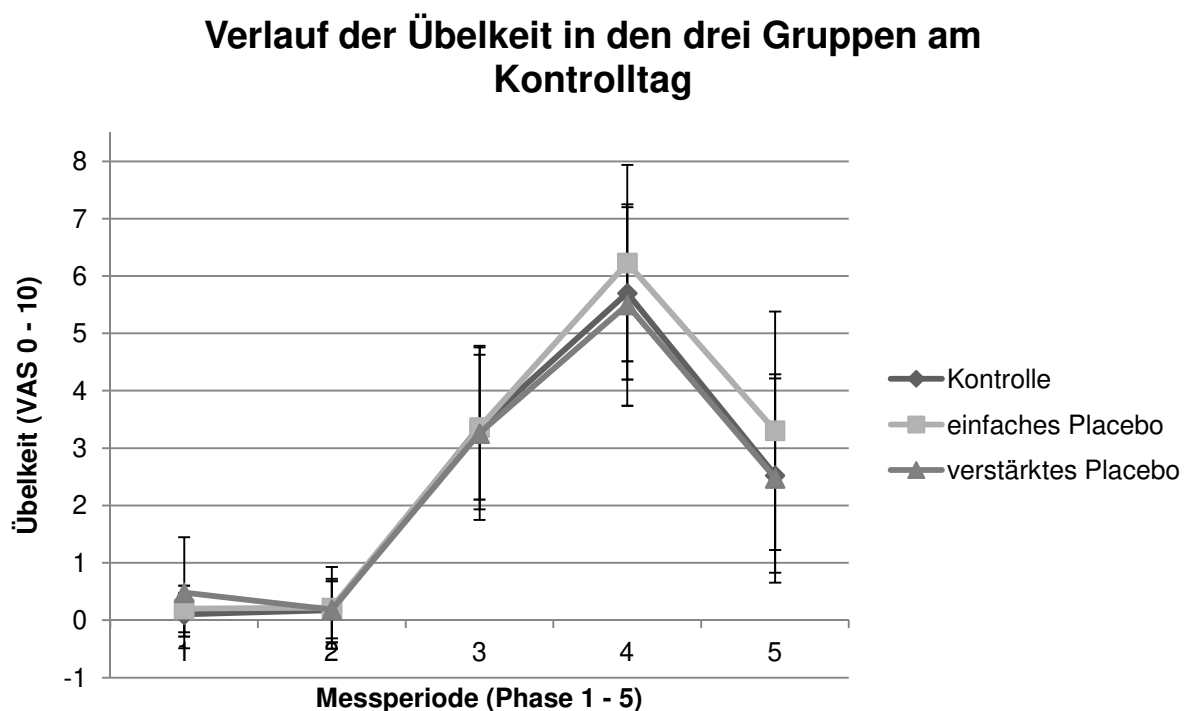


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Übelkeit in den drei Testgruppen am Kontrolltag.

Messperiode 1 und 2: Ruhemessung, Messperiode 3 und 4: Übelkeitsinduktion, Messperiode 5: Ruhemessung.

Die empfundene Übelkeit nahm in der Gesamtgruppe signifikant von $0,2 \pm 0,4$ (MW \pm SD) während Messperiode 1 auf $5,8 \pm 1,6$ während Messperiode 4 zu (Wilcoxon-Rangsummentest, $p < 0,001$). Alle drei Gruppen zeigten einen vergleichbaren Verlauf der Übelkeit während des Kontrolltages. Die Maximalwerte für Übelkeit lagen in der Kontrollgruppe bei $5,7 \pm 1,5$, in der einfachen Placebogruppe bei $6,2 \pm 1,7$ und in der verstärkten Placebogruppe bei $5,5 \pm 1,7$.

Ergebnisse

Während keiner Messperiode konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Übelkeit zwischen den drei Gruppen gefunden werden (Kruskal-Wallis-Tests, alle p-Werte > 0,05).

Abbildung 7 zeigt den mittleren Verlauf der Übelkeit für alle drei Testgruppen am Testtag:

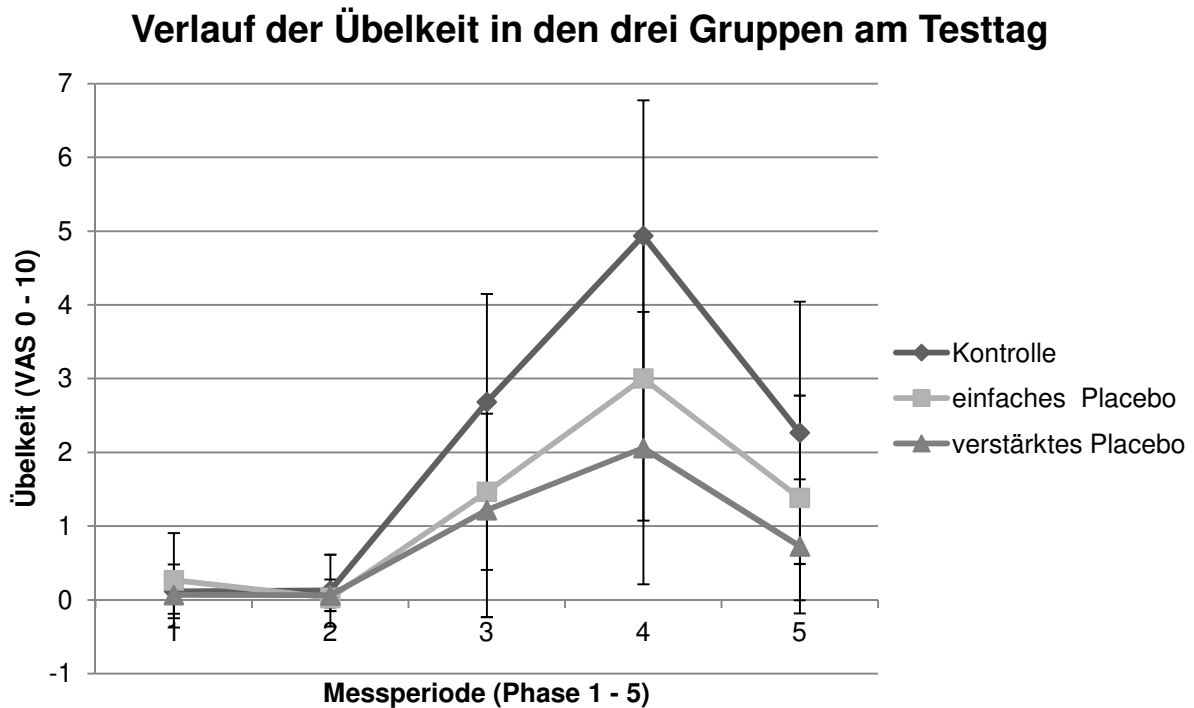


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Übelkeit in den drei Testgruppen am Testtag.

Messperiode 1: Ruhemessung, Messperiode 2: Behandlung im Falle der Randomisierung in eine der Placebogruppen, andernfalls Ruhemessung, Messperiode 3: Übelkeitsstimulus mit oder ohne Behandlung, Messperiode 4: Übelkeitsstimulus ohne Behandlung, Messperiode 5: Ruhemessung.

Am Testtag zeigte sich in allen Gruppen ein Anstieg der Übelkeitswerte in den Messperioden 3, 4 und 5. Die Übelkeit erreichte während Messperiode 4 ihren Höhepunkt und war in der Kontrollgruppe mit $4,9 \pm 1,8$ stärker ausgeprägt als in der einfachen Placebogruppe ($3,0 \pm 1,9$) und in der verstärkten Placebogruppe ($2,0 \pm 1,8$).

Abbildung 8 fasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Übelkeit in Messperiode 4, jeweils am Kontrolltag und am Testtag, für die drei Gruppen zusammen:

Übelkeit in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag

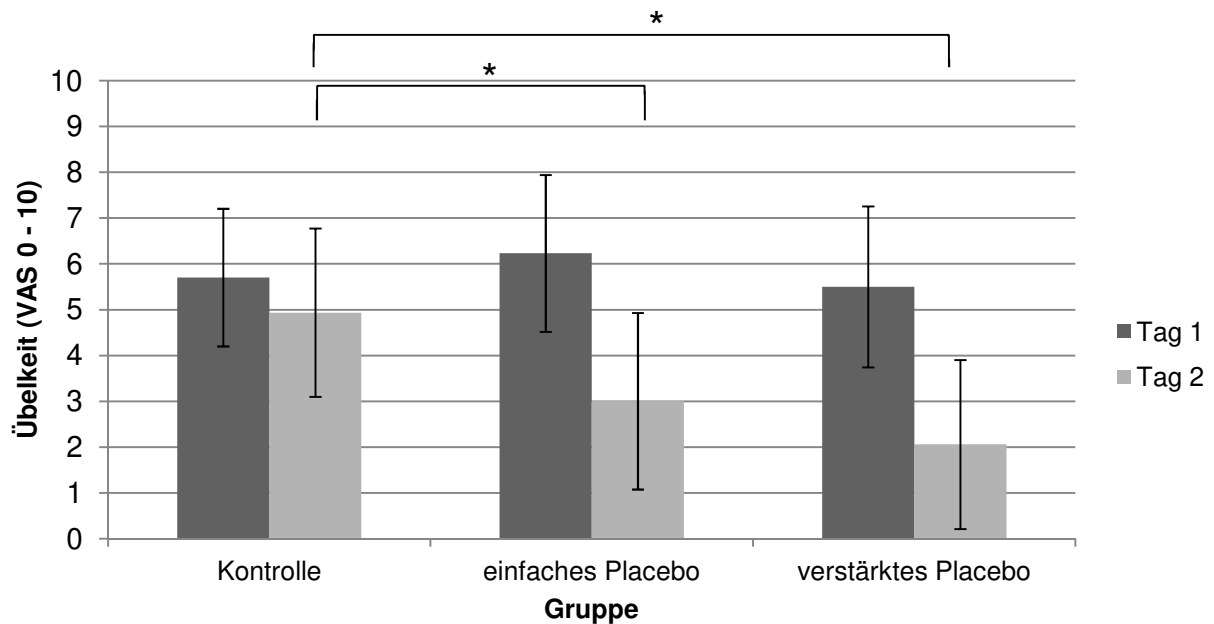


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Übelkeit in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.

In einer gemischten ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Tag“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt „Tag“ x „Gruppe“. Dieser zeigte an, dass sich die empfundene Übelkeit in Messperiode 4 in den einzelnen Gruppen von Tag 1 zu Tag 2 unterschiedlich stark verändert hat.

In separat durchgeführten post-hoc ANOVAs zeigte sich, dass sich die Mittelwerte der Übelkeit am Kontrolltag, in Messperiode 4 zwischen den drei Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden ($F(2,87)=1,546$, $p=0,219$). Am Testtag hingegen zeigte sich zwischen den drei Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied der erhobenen Übelkeitswerte ($F(2,87)=18,430$, $p<0,001$).

Mit Hilfe von Bonferroni-korrigierten post-hoc t -Tests wurde die Übelkeit in Messperiode 4, am Testtag zwischen jeweils zwei Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Dabei fand sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur einfachen Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Ebenso zeigte sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur verstärkten Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Für die einfache Placebogruppe im Vergleich zur verstärkten Placebogruppe hingegen, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,162$) (vergleiche dazu Abb. 8).

4.2.1.2 Schwindel

Abbildung 9 zeigt den mittleren Verlauf des Schwindels für alle drei Testgruppen am Kontrolltag:

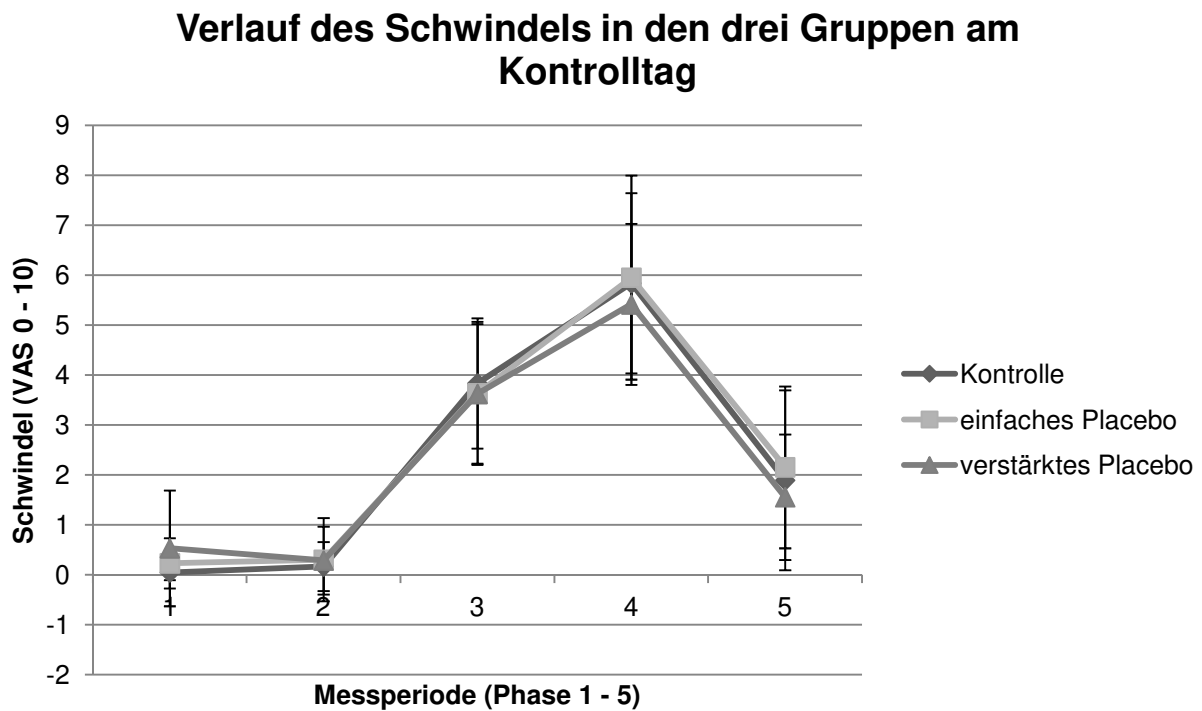


Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schwindels in den drei Testgruppen am Kontrolltag.

Messperiode 1 und 2: Ruhemessung, Messperiode 3 und 4: Übelkeitsinduktion, Messperiode 5: Ruhemessung.

Der empfundene Schwindel nahm in der Gesamtgruppe signifikant von $0,2 \pm 0,7$ während Messperiode 1 auf $5,7 \pm 1,8$ während Messperiode 4 zu (Wilcoxon-Rangsummentest, $p < 0,001$). Alle drei Gruppen zeigten einen vergleichbaren Verlauf des Schwindels während des Kontrolltages. Die Maximalwerte für Schwindel lagen in der Kontrollgruppe bei $5,8 \pm 1,8$, in der einfachen Placebogruppe bei $5,9 \pm 2,0$ und in der verstärkten Placebogruppe bei $5,4 \pm 1,6$. Während keiner Messperiode konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Schwindel zwischen den drei Gruppen gefunden werden (Kruskal-Wallis-Tests, alle p -Werte $> 0,05$).

Abbildung 10 zeigt den mittleren Verlauf des Schwindels für alle drei Testgruppen am Testtag:

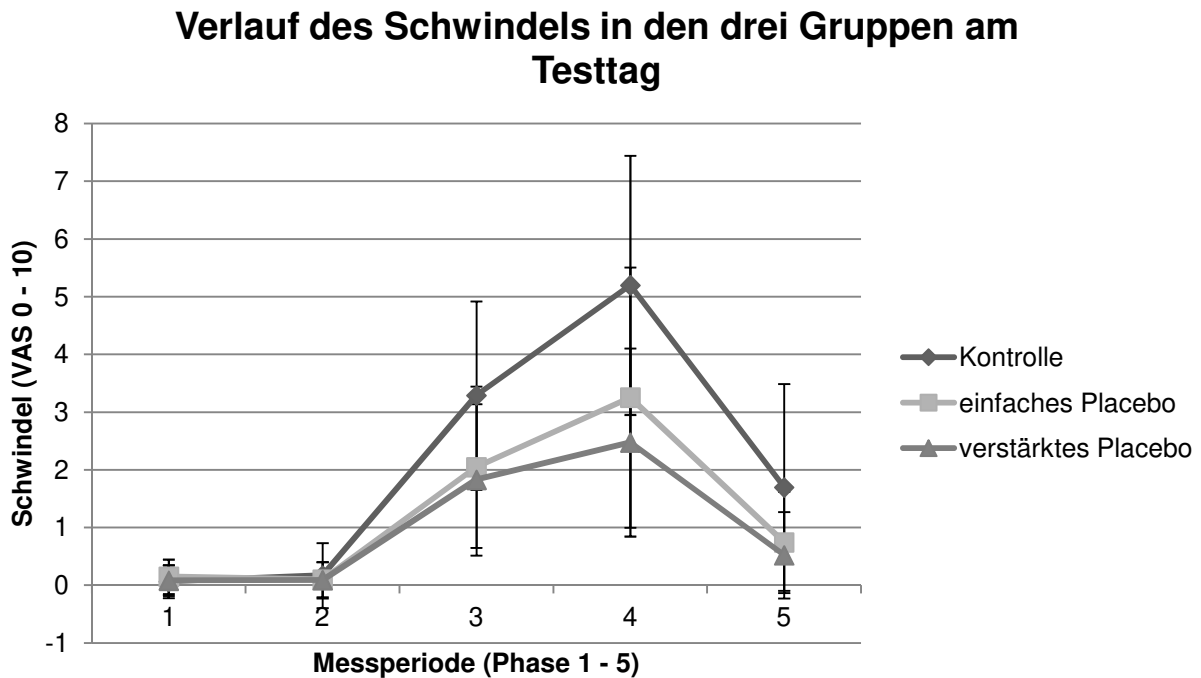


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schwindels in den drei Testgruppen am Testtag.

Messperiode 1: Ruhemessung, Messperiode 2: Behandlung im Falle der Randomisierung in eine der Placebogruppen, andernfalls Ruhemessung, Messperiode 3: Übelkeitsstimulus mit oder ohne Behandlung, Messperiode 4: Übelkeitsstimulus ohne Behandlung, Messperiode 5: Ruhemessung.

Am Testtag zeigte sich in allen Gruppen ein Anstieg des Schwindels in den Messperioden 3, 4 und 5. Der Schwindel erreichte während Messperiode 4 seinen Höhepunkt und war in der Kontrollgruppe mit $5,2 \pm 2,2$, stärker ausgeprägt als in der einfachen Placebogruppe ($3,2 \pm 2,2$) und in der verstärkten Placebogruppe ($2,4 \pm 1,6$).

Abbildung 11 fasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Schwindelwerte in Messperiode 4, jeweils am Kontrolltag und am Testtag, für die drei Gruppen zusammen:

Schwindel in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag

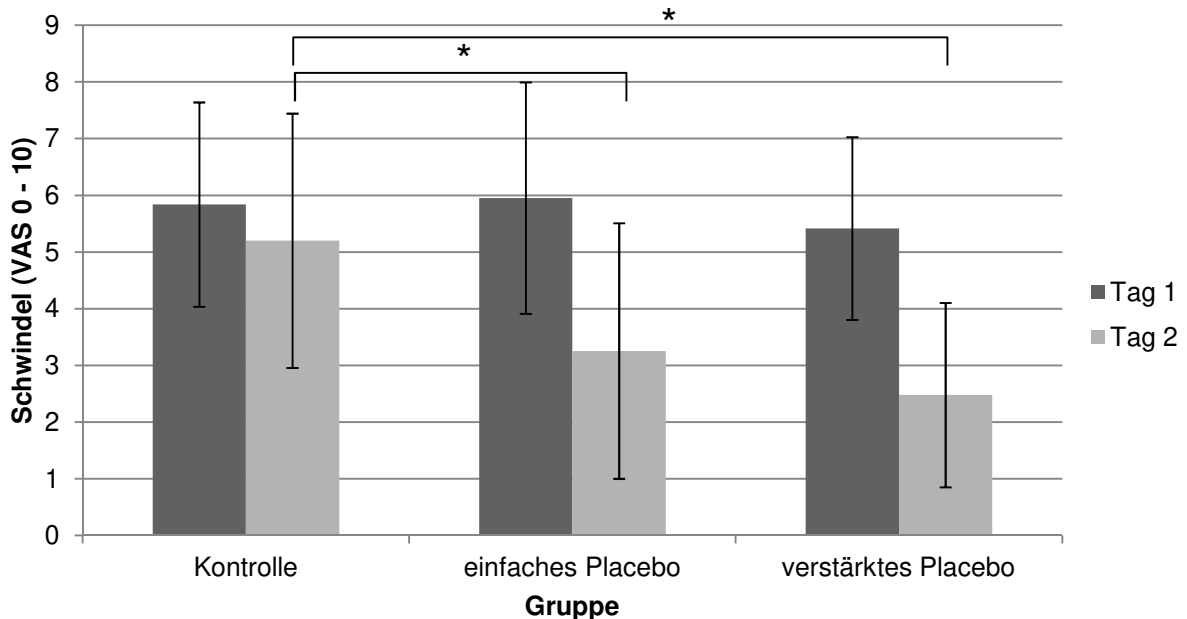


Abbildung 11: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Schwindels in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.

In einer gemischten ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Tag“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt „Tag“ x „Gruppe“. Dieser zeigte an, dass sich der Schwindel in Messperiode 4 in den einzelnen Gruppen von Tag 1 auf Tag 2 unterschiedlich stark verändert hat.

In separat durchgeführten post-hoc ANOVAs zeigte sich, dass sich die Mittelwerte des Schwindels am Kontrolltag, in Messperiode 4 zwischen den drei Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden ($F(2,87)=0,721$, $p=0,489$). Am Testtag hingegen zeigte sich zwischen den drei Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied der erhobenen Schwindelwerte ($F(2,87)=13,865$, $p<0,001$).

Mit Hilfe von Bonferroni-korrigierten post-hoc t -Tests wurde der Schwindel in Messperiode 4, am Testtag zwischen jeweils zwei Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Dabei fand sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur einfachen Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Ebenso zeigte sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur verstärkten Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Für die einfache Placebogruppe im Vergleich zur verstärkten Placebogruppe hingegen, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,443$) (vergleiche dazu Abb. 11).

4.2.1.3 Gefühl der Eigenbewegung

Abbildung 12 zeigt den mittleren Verlauf des Gefühls der Eigenbewegung für alle drei Testgruppen am Kontrolltag:

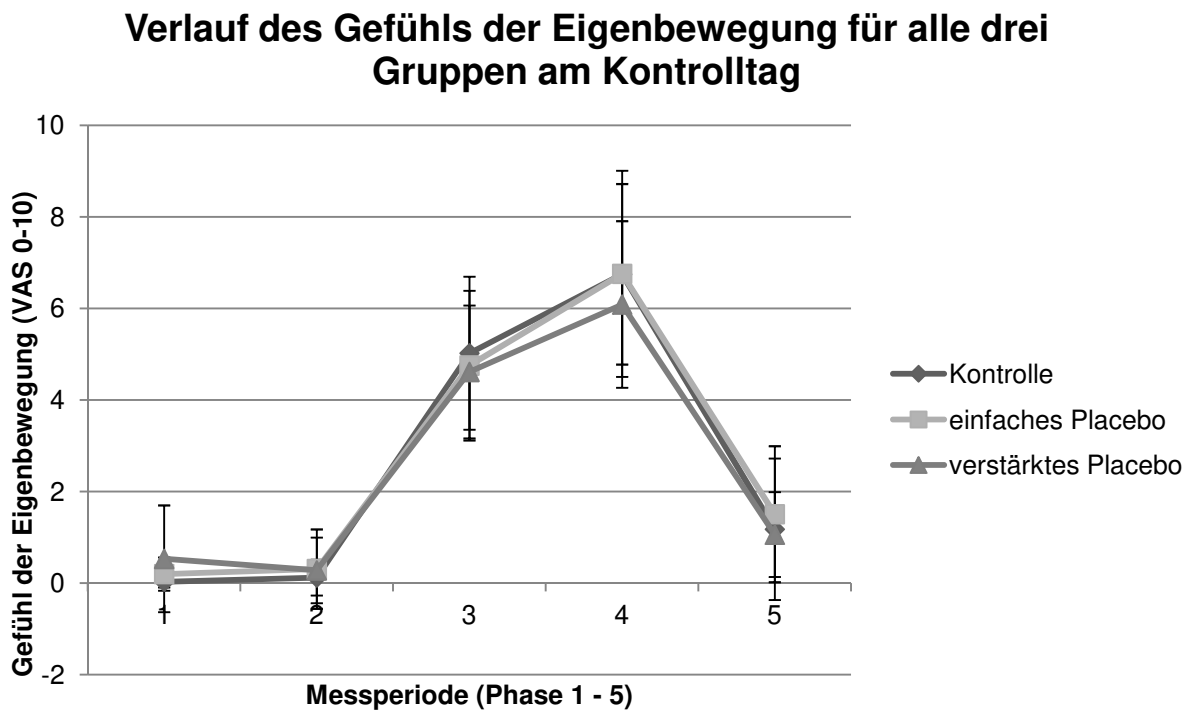


Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des Gefühls der Eigenbewegung in den drei Testgruppen am Kontrolltag.

Messperiode 1 und 2: Ruhemessung, Messperiode 3 und 4: Übelkeitsinduktion, Messperiode 5: Ruhemessung.

Das empfundene Gefühl der Eigenbewegung nahm in der Gesamtgruppe signifikant von $0,2 \pm 0,7$ während Messperiode 1 auf $6,5 \pm 2,0$ während Messperiode 4 zu (Wilcoxon-Rangsummentest, $p < 0,001$). Alle drei Gruppen zeigten einen vergleichbaren Verlauf des Gefühls der Eigenbewegung während des Kontrolltages. Die Maximalwerte für das Gefühl der Eigenbewegung lagen in der Kontrollgruppe bei $6,7 \pm 1,9$, in der einfachen Placebogruppe bei $6,7 \pm 2,2$ und in der verstärkten Placebogruppe bei $6,0 \pm 1,8$. Während keiner Messperiode konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gefühl der Eigenbewegung zwischen den Gruppen gefunden werden (Kruskal-Wallis-Tests, alle p -Werte $> 0,05$).

Abbildung 13 zeigt den mittleren Verlauf des Gefühls der Eigenbewegung für alle drei Testgruppen am Testtag:

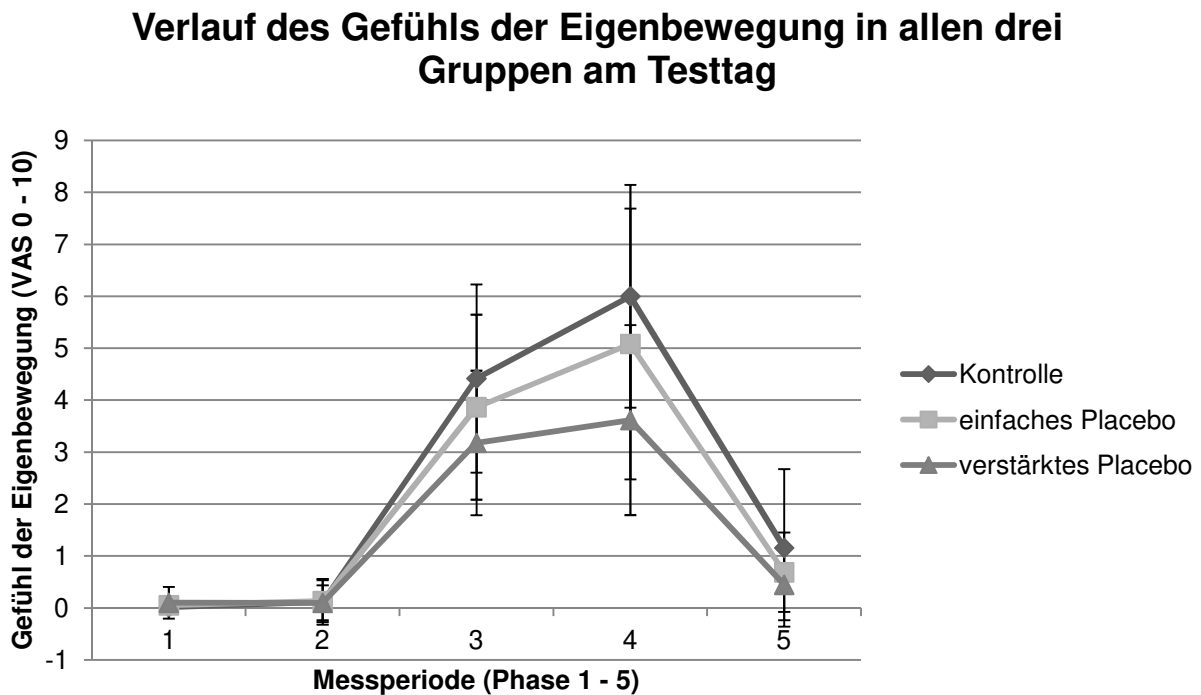


Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des Gefühls der Eigenbewegung in den drei Testgruppen am Testtag.

Messperiode 1: Ruhemessung, Messperiode 2: Behandlung im Falle der Randomisierung in eine der Placebogruppen, andernfalls Ruhemessung, Messperiode 3: Übelkeitsstimulus mit oder ohne Behandlung, Messperiode 4: Übelkeitsstimulus ohne Behandlung, Messperiode 5: Ruhemessung.

Am Testtag zeigte sich in allen Gruppen ein Anstieg des empfundenen Gefühls der Eigenbewegung in den Messperioden 3, 4 und 5. Das Gefühl der Eigenbewegung erreichte während Messperiode 4 ihren Höhepunkt und war in der Kontrollgruppe mit $6,0 \pm 2,1$ stärker ausgeprägt als in der einfachen Placebogruppe ($5,0 \pm 2,6$) und in der verstärkten Placebogruppe ($3,6 \pm 1,8$).

Abbildung 14 fasst die Mittelwerte und Standardabweichungen des erhobenen Gefühls der Eigenbewegung in Messperiode 4, jeweils am Kontrolltag und am Testtag, für die drei Gruppen zusammen:

Gefühl der Eigenbewegung in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag

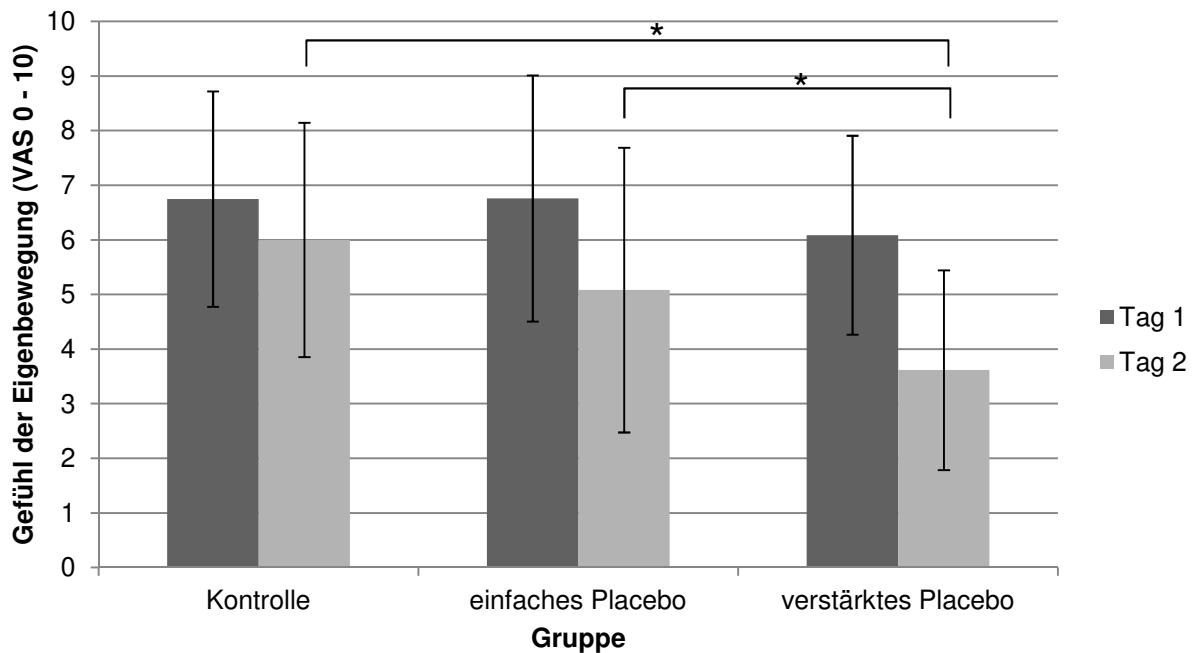


Abbildung 14: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gefühls der Eigenbewegung in Messperiode 4 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.

In einer gemischten ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Tag“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt „Tag“ x „Gruppe“. Dieser zeigte an, dass sich das Gefühl der Eigenbewegung in Messperiode 4 in den einzelnen Gruppen von Tag 1 auf Tag 2 unterschiedlich stark verändert hat.

In separat durchgeführten post-hoc ANOVAs zeigte sich, dass sich die Mittelwerte des Gefühls der Eigenbewegung am Kontrolltag, in Messperiode 4 zwischen den drei Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden ($F(2,87)=1,083$, $p=0,343$). Am Testtag hingegen zeigte sich zwischen den drei Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied des erhobenen Gefühls der Eigenbewegung ($F(2,87)=8,838$, $p<0,001$).

Mit Hilfe von Bonferroni-korrigierten post-hoc t -Tests wurde das Gefühl der Eigenbewegung in Messperiode 4, am Testtag zwischen jeweils zwei Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Dabei fand sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur einfachen Placebogruppe kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,337$). Für die Kontrollgruppe im Vergleich zur verstärkten Placebogruppe fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert $<0,001$). Für die einfache Placebogruppe im Vergleich mit der verstärkten Placebogruppe fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert $=0,036$) (vergleiche dazu Abb. 14).

4.2.2 Symptome für Reisekrankheit

Abbildung 15 zeigt für jeden Messzeitpunkt den Mittelwert und die Standardabweichung der Summe der erhobenen Scores der Symptome für Reisekrankheit, der Probanden jeder einzelnen Gruppe am Kontrolltag:

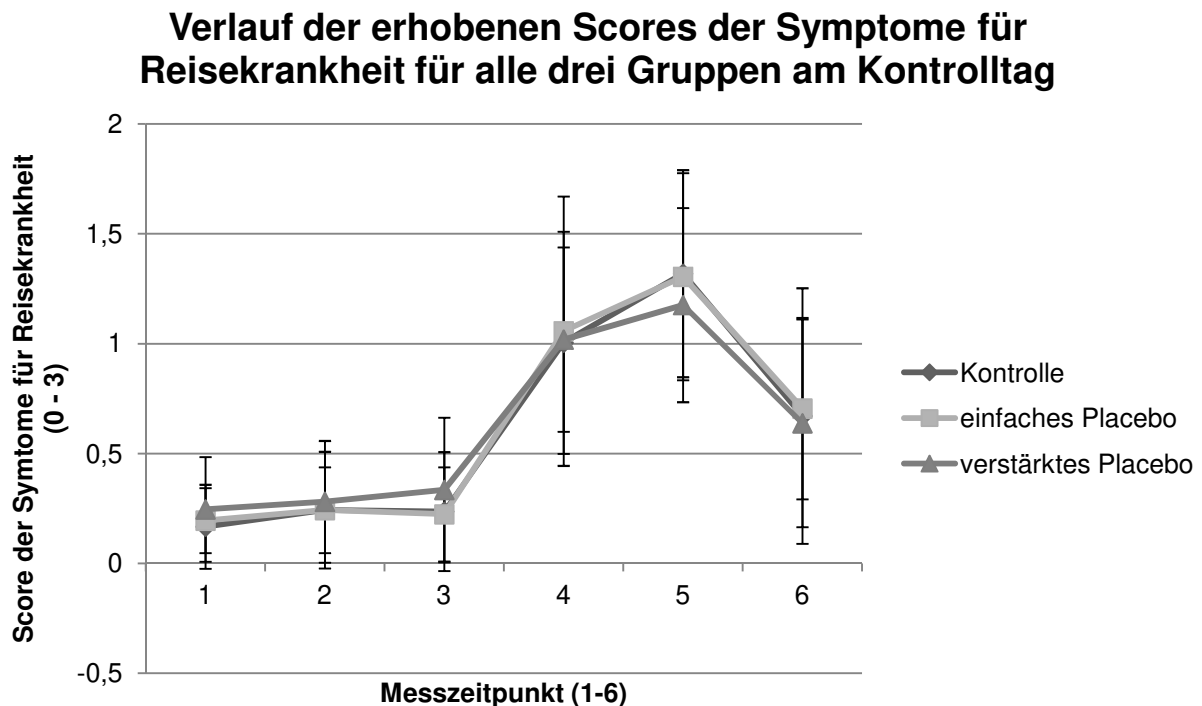


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der Symptome für Reisekrankheit in den drei Testgruppen am Kontrolltag.

Messzeitpunkt 1: unmittelbar vor Messperiode 1 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 2: unmittelbar vor Messperiode 2 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 3: unmittelbar vor Messperiode 3 (Übelkeitsinduktion), Messzeitpunkt 4: unmittelbar vor Messperiode 4 (Übelkeitsinduktion), Messzeitpunkt 5: unmittelbar vor Messperiode 5 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 6: unmittelbar nach Messperiode 5.

Die Scores der Symptome für Reisekrankheit nahmen in der Gesamtgruppe signifikant von $0,2 \pm 0,1$ zu Messzeitpunkt 1 auf $1,2 \pm 0,4$ zu Messzeitpunkt 5 zu (Wilcoxon-Rangsummentests, $p < 0,001$). Alle drei Gruppen zeigten einen vergleichbaren Verlauf der Scores der Symptome für Reisekrankheit während des Kontrolltages. Die Maximalwerte lagen in der Kontrollgruppe bei $1,3 \pm 0,4$, in der einfachen Placebogruppe bei $1,3 \pm 0,4$ und in der verstärkten Placebogruppe bei $1,1 \pm 0,4$. Während keiner Messperiode konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen gefunden werden (Kruskal-Wallis-Tests, alle p -Werte $> 0,05$).

Abbildung 16 zeigt für jeden Messzeitpunkt den Mittelwert und die Standardabweichung der Summe der erhobenen Scores der Symptome für Reisekrankheit, der Probanden jeder einzelnen Gruppe am Testtag:

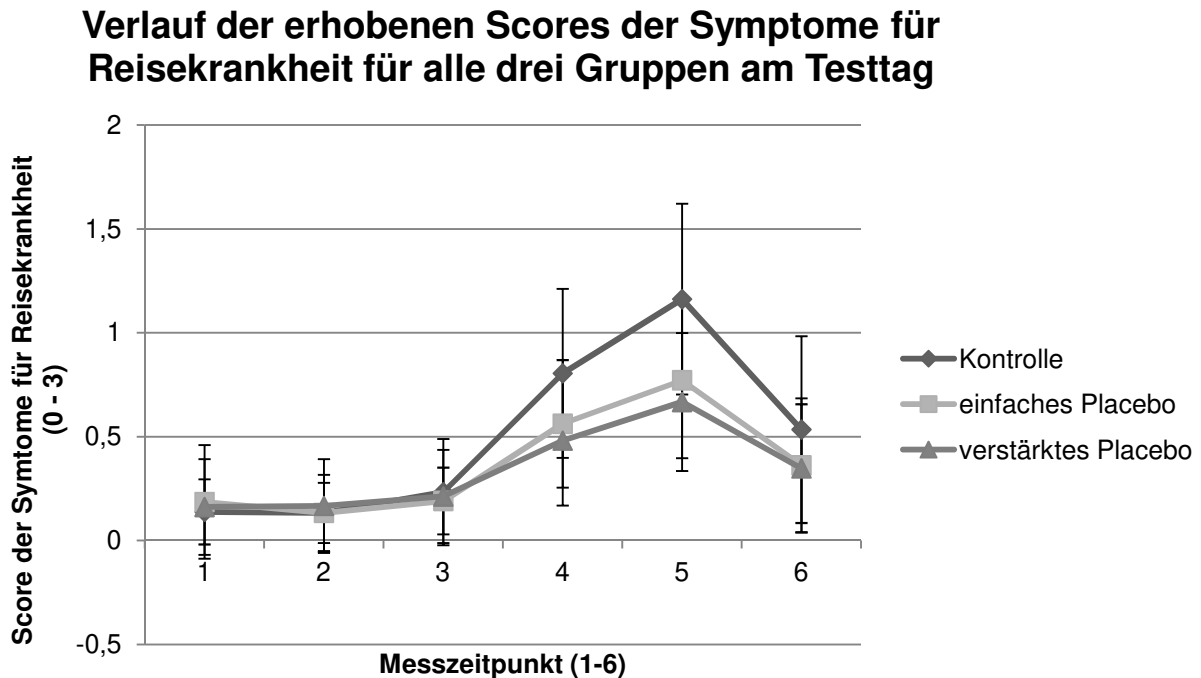


Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der Symptome für Reisekrankheit in den drei Testgruppen am Testtag.

Messzeitpunkt 1: unmittelbar vor Messperiode 1 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 2: unmittelbar vor Messperiode 2 (Ruhemessung oder Behandlung), Messzeitpunkt 3: unmittelbar vor Messperiode 3 (Übelkeitsinduktion mit oder ohne Behandlung), Messzeitpunkt 4: unmittelbar vor Messperiode 4 (Übelkeitsinduktion ohne Behandlung), Messzeitpunkt 5: unmittelbar vor Messperiode 5 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 6: unmittelbar nach Messperiode 5.

Am Testtag zeigte sich in allen Gruppen ein Anstieg der Scores der Symptome für Reisekrankheit zu Messzeitpunkt 4, 5 und 6. Dabei wurde zu Messzeitpunkt 5 ein Maximalwert von $1,1 \pm 0,4$ in der Kontrollgruppe, $0,7 \pm 0,3$ in der einfachen Placebogruppe und $0,6 \pm 0,3$ in der verstärkten Placebogruppe erreicht.

Abbildung 17 fasst die Mittelwerte und Standardabweichungen, der zu Messzeitpunkt 5 erhobenen Summe der Scores der Symptome für Reisekrankheit am Kontrolltag und am Testtag, für die drei Gruppen zusammen:

Scores der Symptome für Reisekrankheit zum Messzeitpunkt 5 am Kontrolltag und am Testtag

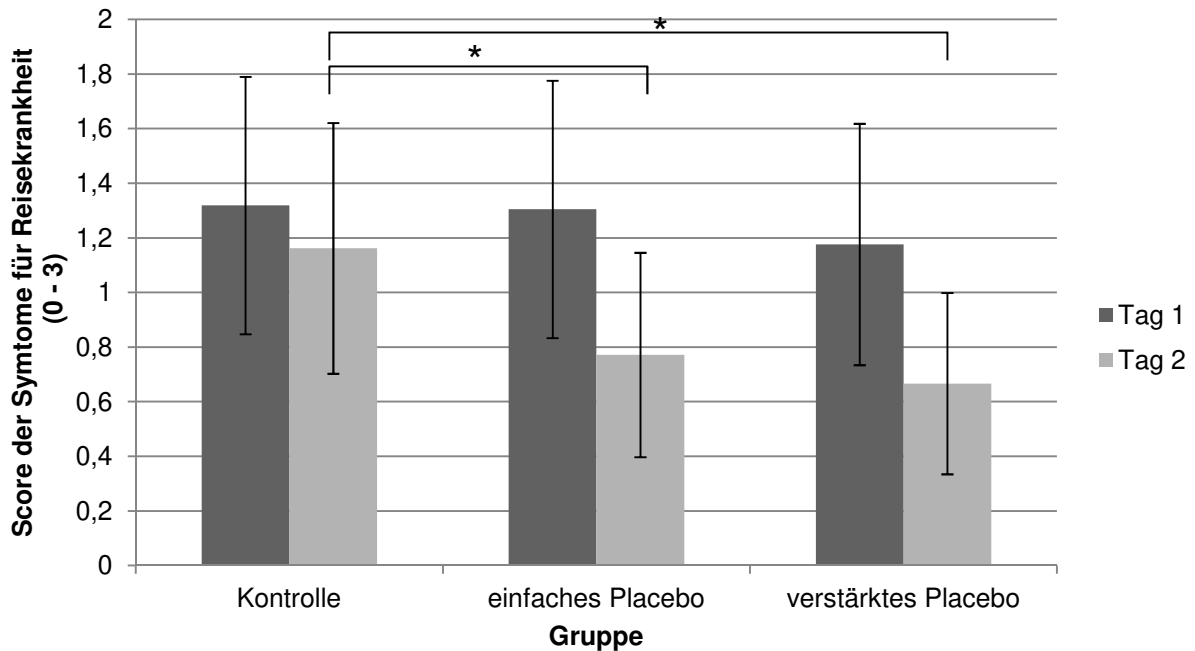


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der Symptome für Reisekrankheit, zum Messzeitpunkt 5 am Kontrolltag und am Testtag, für jede der drei Gruppen separat.

Messzeitpunkt 5: unmittelbar nach der Übelkeitsinduktion, vor Messperiode 5.

In einer gemischten ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Tag“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt „Tag“ x „Gruppe“. Dieser zeigte an, dass sich die Scores der Symptome für Reisekrankheit zum Messzeitpunkt 5 in den einzelnen Gruppen von Tag 1 auf Tag 2 unterschiedlich stark verändert haben.

In separat durchgeführten post-hoc ANOVAs zeigte sich, dass sich die Mittelwerte der Scores der Symptome für Reisekrankheit am Kontrolltag, zum Messzeitpunkt 5 zwischen den drei Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden ($F(2,87)=0,872$, $p=0,422$). Am Testtag hingegen zeigte sich zwischen den drei Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied der Scores ($F(2,87)=13,293$, $p<0,001$).

Mit Hilfe von Bonferroni-korrigierten post-hoc t -Tests wurden die Scores der Symptome für Reisekrankheit zum Messzeitpunkt 5, am Testtag zwischen jeweils zwei Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Dabei fand sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur einfachen Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Ebenso zeigte sich für die Kontrollgruppe im Vergleich zur verstärkten Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert $< 0,001$). Für die einfache Placebogruppe im Vergleich mit der verstärkten

Placebogruppe hingegen, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,9$) (vergleiche dazu Abb. 17).

4.2.3 Subjektive Einschätzung der Symptome Übelkeit, Schwindel und Gefühl der Eigenbewegung an Tag 2 im Vergleich zu Tag 1

Abbildung 18, 19 und 20 zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der Antworten der Probanden auf die Frage nach dem Vergleich der Übelkeit, des Schwindels und des Gefühls der Eigenbewegung des Testtages mit dem Kontrolltag, jeweils einer Gruppe:

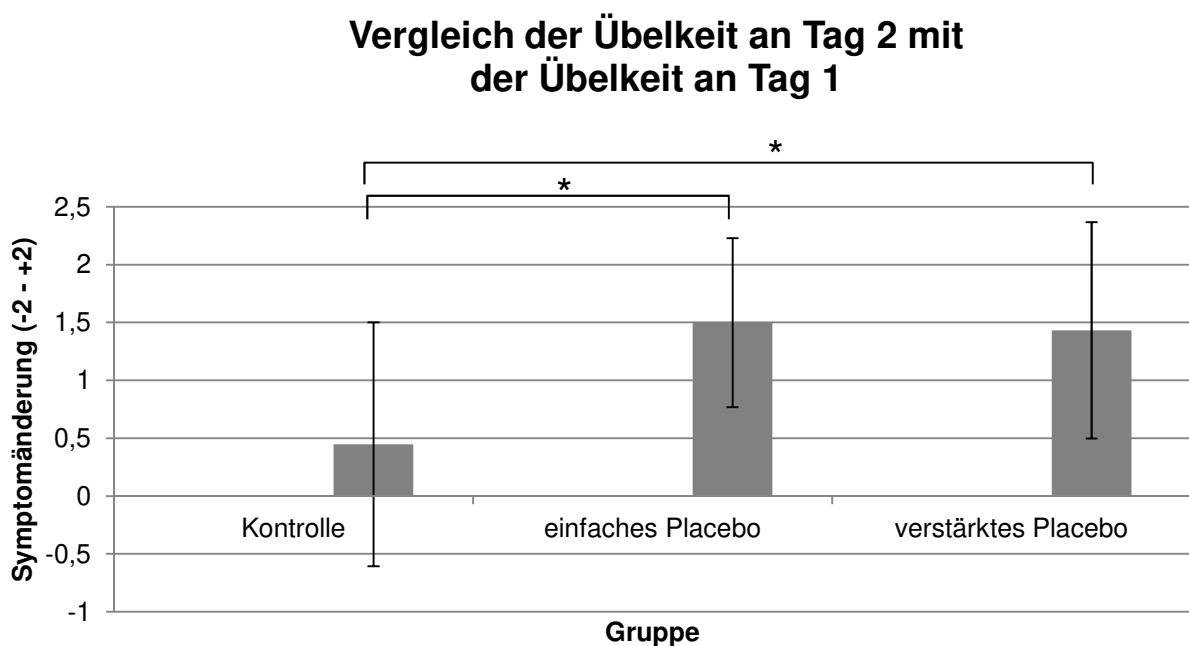


Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiven Einschätzung bezüglich Symptomveränderung der erlebten Übelkeit am Tag 2, im Vergleich zu Tag 1, für alle drei Gruppen. Positive Werte bedeuten eine Symptomverbesserung, negative Werte eine Symptomverschlechterung.

Vergleich des Schwindels an Tag 2 mit dem Schwindel an Tag 1

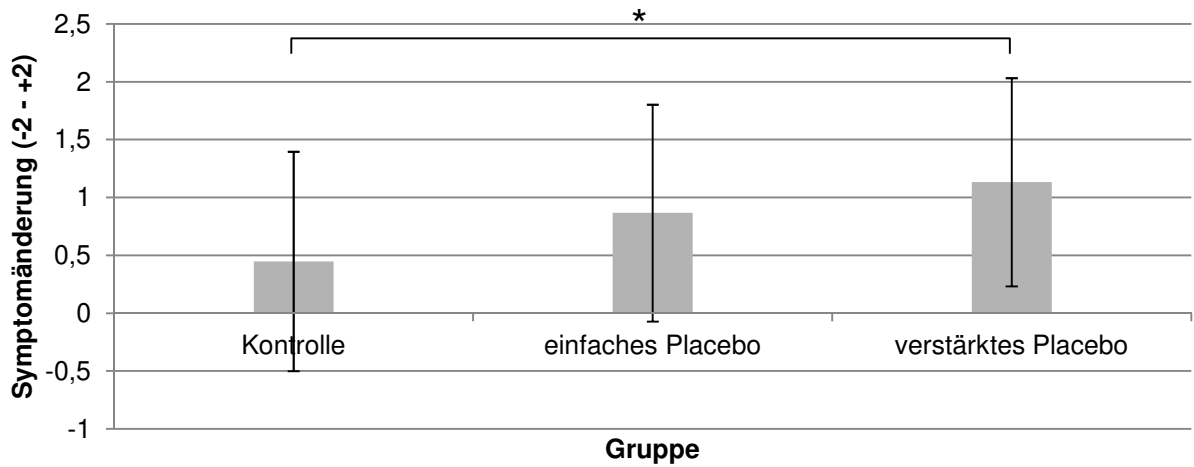


Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiven Einschätzung bezüglich Symptomveränderung des erlebten Schwindels am Tag 2, im Vergleich zu Tag 1, für alle drei Gruppen. Positive Werte bedeuten eine Symptomverbesserung, negative Werte eine Symptomverschlechterung.

Vergleich des Gefühls der Eigenbewegung an Tag 2 mit dem Gefühl der Eigenbewegung an Tag 1

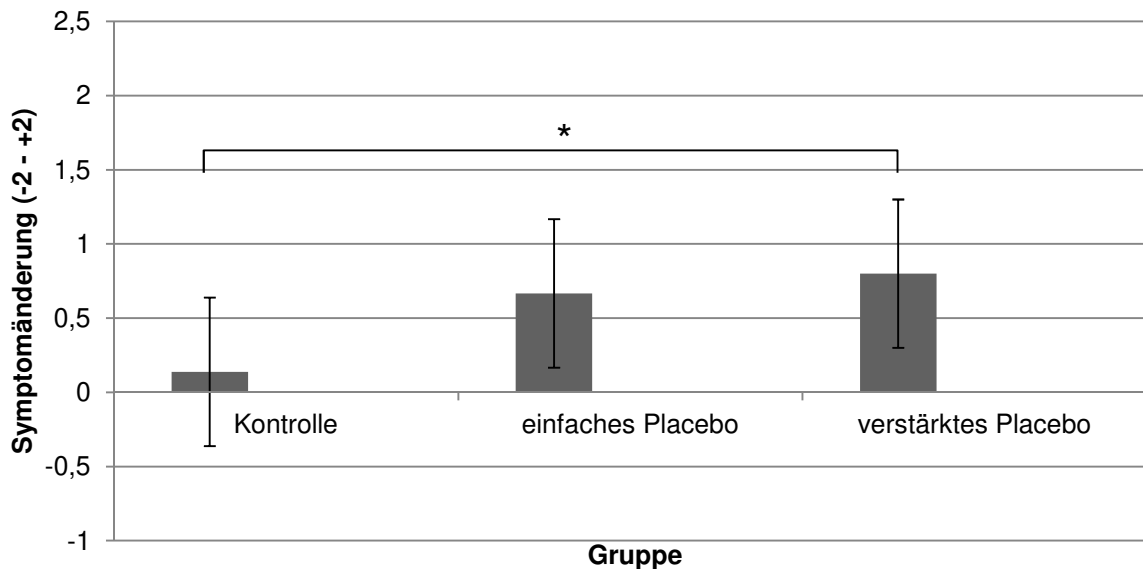


Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiven Einschätzung bezüglich Symptomveränderung des erlebten Gefühls der Eigenbewegung am Tag 2, im Vergleich zu Tag 1, für alle drei Gruppen. Positive Werte bedeuten eine Symptomverbesserung, negative Werte eine Symptomverschlechterung.

Die drei Symptome wurden in allen drei Gruppen am Testtag im Durchschnitt als weniger stark empfunden, im Vergleich zum Kontrolltag. Das Symptom Übelkeit war derjenige Parameter, der sich, über alle drei Gruppen, im Vergleich zum Kontrolltag am stärksten verringert hat. Zunächst wurden die Antworten der Probanden aller drei Gruppen, mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Tests auf einen Gruppenunterschied getestet. Es zeigte sich dabei für alle drei Fragen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (Übelkeit: $p < 0,001$, Schwindel: $p = 0,02$, Gefühl der Eigenbewegung: $p = 0,007$).

Mit Hilfe von Bonferroni korrigierten Post-hoc Mann-Whitney-U Tests wurden die angegebenen Änderungen von Übelkeit, Schwindel und Gefühl der Eigenbewegung zwischen jeweils zwei Gruppen auf signifikante Unterschiede getestet. Dabei fand sich für den Vergleich der Kontrollgruppe mit der einfachen Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied für die Frage nach dem Vergleich der Übelkeit von Tag 2 zu Tag 1 ($p = 0,003$), während sich für die Fragen nach dem Gefühl der Eigenbewegung ($p = 0,072$) und nach dem Schwindel ($p = 0,282$) jeweils kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte. Für den Vergleich der Kontrollgruppe mit der verstärkten Placebogruppe fand sich bezüglich aller drei Fragen ein statistisch signifikanter Unterschied (Übelkeit: $p = 0,003$, Schwindel: $p = 0,018$, Gefühl der Eigenbewegung: $p = 0,006$). Für den Vergleich der beiden Placebogruppen miteinander konnte für keinen der drei Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden (Übelkeit: $p = 1$, Schwindel: $p = 0,717$, Gefühl der Eigenbewegung: $p = 1$).

4.3 Erwartungsmanipulation

4.3.1 Erwartung von Übelkeit

Abbildung 21 zeigt die Erwartung von Übelkeit der Probanden bezüglich der jeweils nächsten Messperiode für die drei Gruppen, zu den 5 Messzeitpunkten, am Kontrolltag:

Erwartete Übelkeit am Kontrolltag

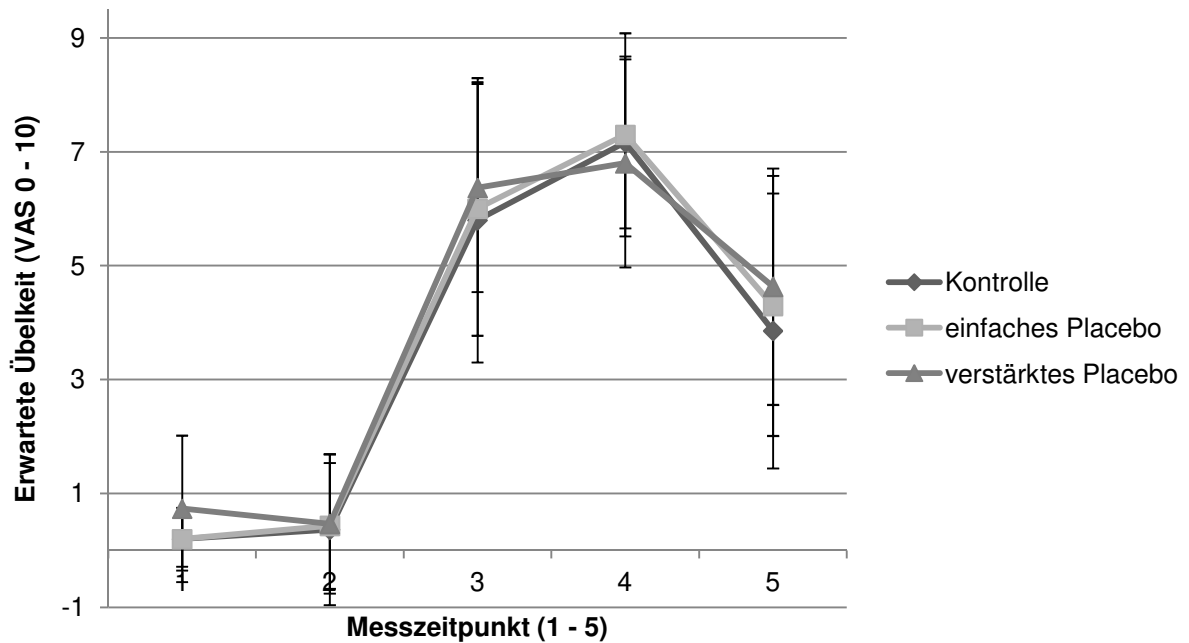


Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erwartung der Übelkeit, am Kontrolltag, vor jeder neuen Messphase.

Messzeitpunkt 1: unmittelbar vor Messperiode 1 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 2: unmittelbar vor Messperiode 2 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 3: unmittelbar vor Messperiode 3 (Übelkeitsinduktion), Messzeitpunkt 4: unmittelbar vor Messperiode 4 (Übelkeitsinduktion), Messzeitpunkt 5: unmittelbar vor Messperiode 5 (Ruhemessung).

Die erwartete Übelkeit nahm in der Gesamtgruppe von der ersten Messung zu den Messzeitpunkten 3, 4 und 5 statistisch signifikant zu (Wilcoxon-Rangsummentest, alle p -Werte $< 0,001$). Alle drei Gruppen zeigten einen vergleichbaren Verlauf der erwarteten Übelkeit. Zu keinem Messzeitpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der erwarteten Übelkeit zwischen den drei Gruppen gefunden werden (Kruskal-Wallis-Test, alle p -Werte $> 0,05$).

Abbildung 22 zeigt die Erwartung von Übelkeit der Probanden bezüglich der jeweils nächsten Messperiode für die drei Gruppen, zu den 5 Messzeitpunkten, am Testtag:

Erwartete Übelkeit am Testtag

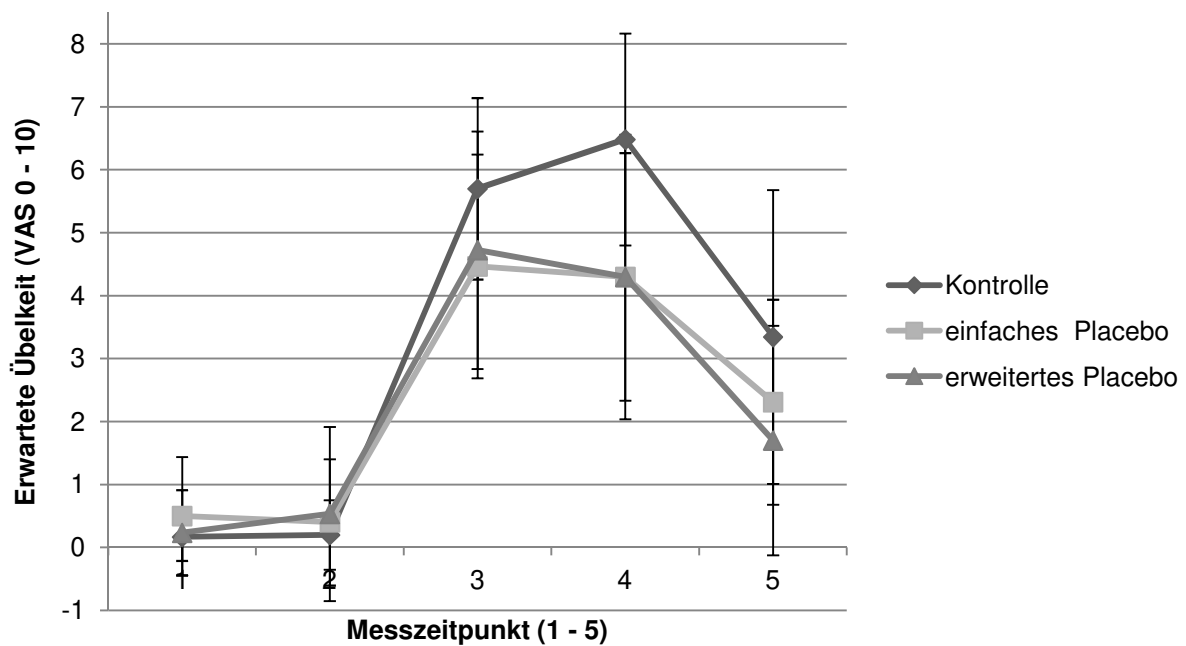


Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erwartung der Übelkeit, am Testtag, vor jeder neuen Messphase.

Messzeitpunkt 1: unmittelbar vor Messperiode 1 (Ruhemessung), Messzeitpunkt 2: unmittelbar vor Messperiode 2 (Ruhemessung oder Behandlung), Messzeitpunkt 3: unmittelbar vor Messperiode 3 (Übelkeitsinduktion mit oder ohne Behandlung), Messzeitpunkt 4: unmittelbar vor Messperiode 4 (Übelkeitsinduktion ohne Behandlung), Messzeitpunkt 5: unmittelbar vor Messperiode 5 (Ruhemessung).

Zu Messzeitpunkt 3, 4 und 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der erwarteten Übelkeit zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test, Messzeitpunkt 3: $p=0,009$, Messzeitpunkt 4: $p<0,001$, Messzeitpunkt 5: $p=0,012$). Mit Hilfe von Mann-Whitney-U-Tests wurden die vor allem interessanten Messzeitpunkte 3 und 4 zwischen je zwei Gruppen post hoc miteinander verglichen.

Beim Vergleich der Kontrollgruppe mit der einfachen Placebogruppe fanden sich für die Messzeitpunkte 3 (Kontrollgruppe: $5,7\pm 1,4$, einfaches Placebo: $4,4\pm 1,7$) und 4 (Kontrollgruppe: $6,4\pm 1,6$, einfaches Placebo: $4,3\pm 1,9$) statistisch signifikante Unterschiede (Bonferroni-korrigierte p-Werte, $p=0,018$, und $p=0,003$). Beim Vergleich der Kontrollgruppe mit der verstärkten Placebogruppe fanden sich ebenfalls für die Messzeitpunkte 3 (Kontrollgruppe: $5,7\pm 1,4$, verstärktes Placebo: $4,7\pm 1,8$) und 4 (Kontrollgruppe: $6,4\pm 1,6$, verstärktes Placebo: $4,3\pm 2,2$) statistisch signifikante Unterschiede (Bonferroni-korrigierte p-Werte, $p=0,03$ und $p=0,003$). Beim Vergleich der einfachen Placebogruppe mit der verstärkten Placebogruppe fand sich für keinen der zwei Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied (Bonferroni-korrigierte p-Werte, $p=1$ und $p=1$).

4.3.2 Wie angenehm war die Behandlung?

Bezüglich der Frage, wie angenehm die Behandlung war, zeigte sich, im Vergleich der beiden Placebogruppen, für die einfache Placebogruppe ein Mittelwert von $3,8 \pm 1,1$ und für die verstärkte Placebogruppe ein Mittelwert von $3,7 \pm 0,8$. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. (Mann-Whitney Test, $p=0,459$).

4.4.2 Wie effektiv war die Behandlung?

Abbildung 23 zeigt Mittelwert und Standardabweichung der eingeschätzten Effektivität der Behandlung für die einfache Placebo- und die verstärkte Placebogruppe:

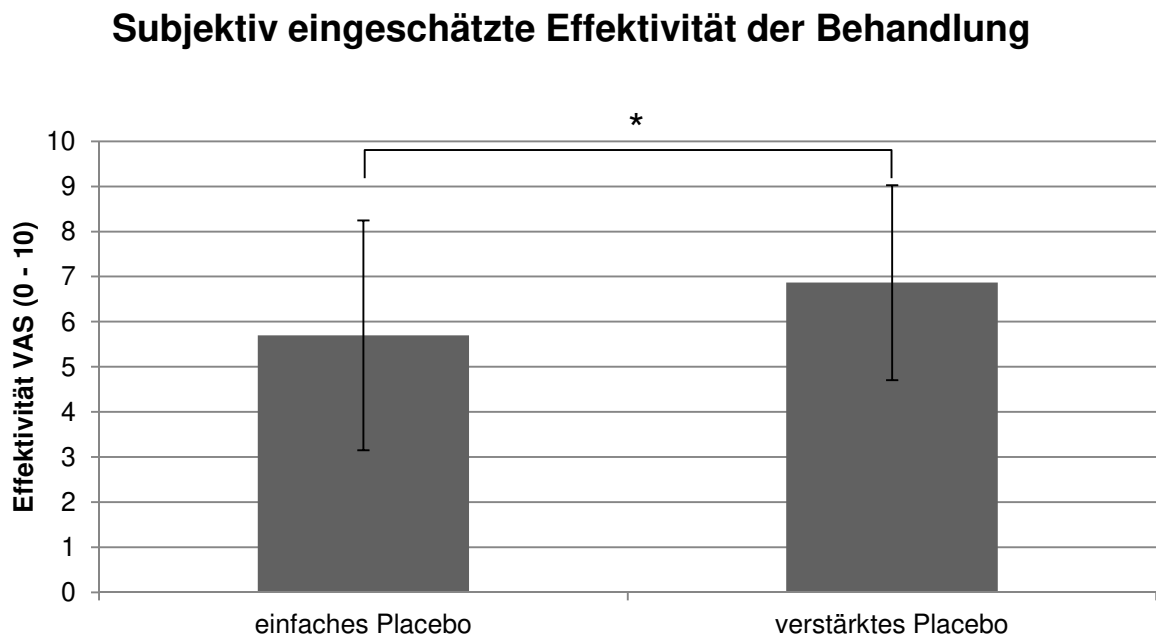


Abbildung 23: Mittelwert und Standardabweichung der eingeschätzten Effektivität der Behandlung der Probanden in der einfachen Placebogruppe, im Vergleich mit der verstärkten Placebogruppe.

In der Einschätzung der Effektivität nach Abschluss der Testung zeigte sich zwischen den zwei Placebogruppen ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektivität der Behandlung wurde in der verstärkten Placebogruppe als signifikant höher ($6,8 \pm 2,1$) eingeschätzt, im Vergleich zur einfachen Placebogruppe ($5,7 \pm 2,5$) (Mann-Whitney Test, $p=0,046$).

4.4.3 Einschätzung bezüglich Zugehörigkeit zur Verum- oder Placebogruppe

Abbildung 24 zeigt die Einschätzung der Probanden bezüglich Zugehörigkeit zur Verum- oder Placebogruppe für beide Placebogruppen:

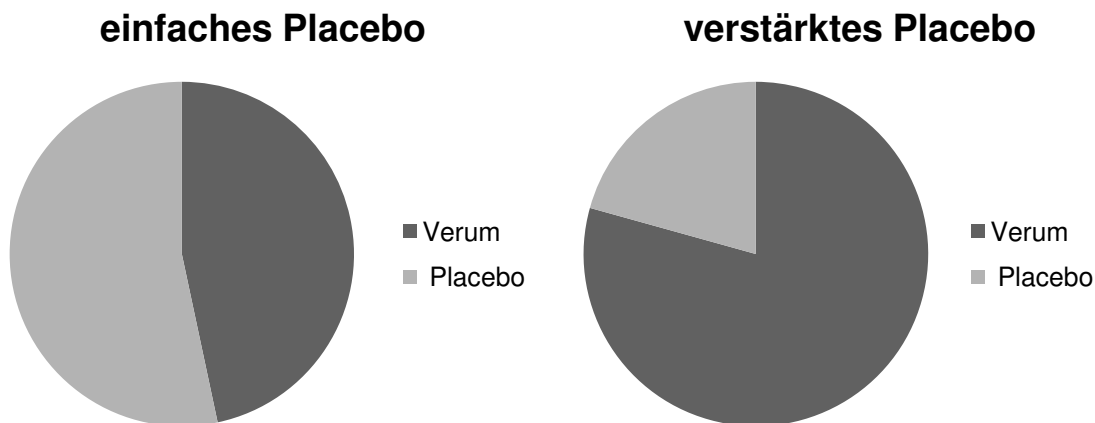


Abbildung 24: Einschätzung der Probanden der einfachen Placebo- bzw. der verstärkten Placebogruppe bezüglich Erhalts der Verum- oder Placebobehandlung.

In der einfachen Placebogruppe glaubten 14 Probanden (47%), die Verumbehandlung erhalten zu haben, während 16 Probanden (53%) glaubten, die Placebobehandlung erhalten zu haben. In der verstärkten Placebogruppe glaubten 23 Probanden (79%), die Verumbehandlung erhalten zu haben und 6 Probanden (21%) glaubten, die Placebobehandlung erhalten zu haben (ein Proband wurde fälschlicherweise nicht bezüglich vermuteter Gruppe befragt).

Es ergibt sich somit im Vergleich der einfachen Placebogruppe mit der verstärkten Placebogruppe ein signifikanter Unterschied dahingehend, dass die Probanden der Placebogruppe mit taktilem Stimulus, statistisch signifikant häufiger glaubten die Verumbehandlung erhalten zu haben (Chi-Quadrat-Test, $p=0,015$). In den Antworten auf die Frage, wie sicher sich die Probanden bezüglich der zuvor gegebenen Einschätzung waren, ergab sich zwischen den zwei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (einfaches Placebo: $5,3 \pm 2,6$, verstärktes Placebo: $5,9 \pm 2,4$; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,263$).

4.4.4 Zusammenhang zwischen erwarteter und empfundener Übelkeit und Vermutung, der Verum- oder Placebogruppe anzugehören

Für die folgenden explorativen Analysen wurden die Probanden der Placebogruppen in zwei Gruppen aufgeteilt („Verum-vermutet“, „Placebo-vermutet“), je nachdem, welche Angabe sie auf die Frage nach der vermuteten Behandlung nach Abschluss des Experiments am Tag 2 gemacht hatten. Es wurde überprüft, ob die vermutete Gruppe im Zusammenhang mit der erwarteten und erlebten Übelkeit am Testtag stand.

Abbildung 25 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der erwarteten Übelkeit vor Messperiode 3 und 4, am Testtag je nach Vermutung, in die Verum- bzw. Placebogruppe randomisiert worden zu sein:

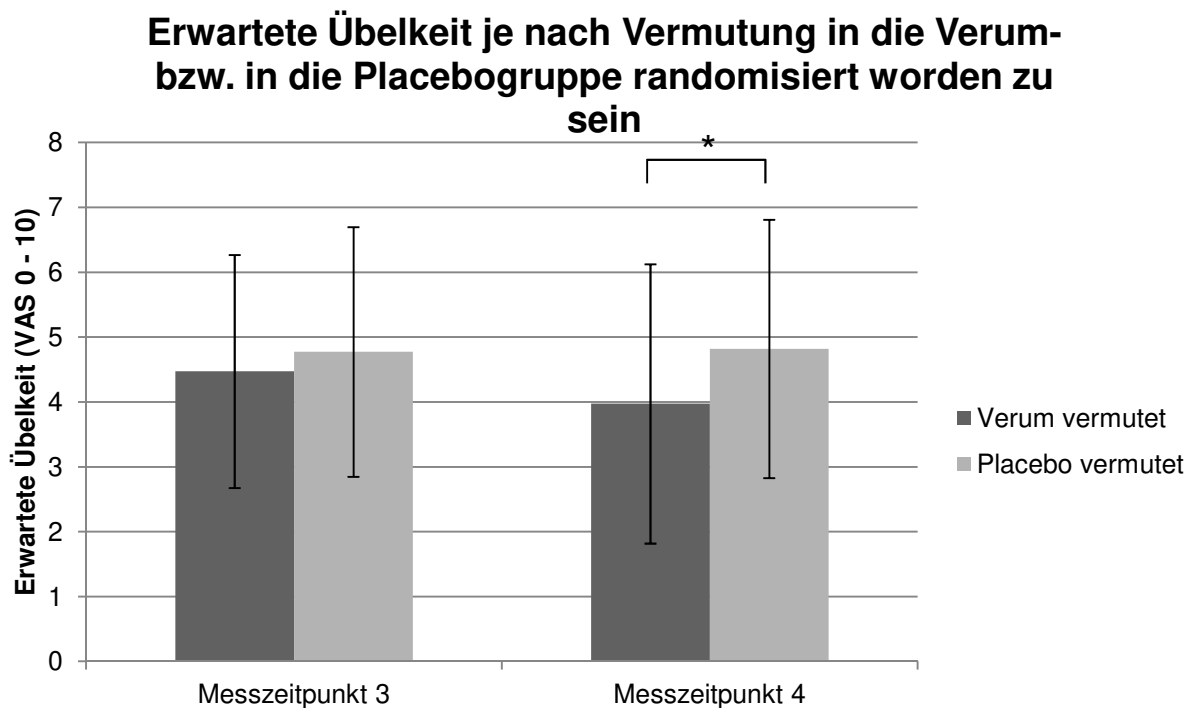


Abbildung 25: Mittelwerte und Standardabweichungen der erwarteten Übelkeit, je nach Vermutung der Verum- bzw. Placebogruppe anzugehören.

Messzeitpunkt 3 (vor erster Übelkeitsinduktion mit Behandlung), Messzeitpunkt 4 (vor zweiter Übelkeitsinduktion ohne Behandlung, aber mit dem Wissen, dass die Wirkung der Behandlung noch anhält).

Zum Messzeitpunkt 3, d.h. unmittelbar vor der Induktion von Übelkeit (siehe Abb. 2) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der erwarteten Übelkeit, zwischen den Probanden, die eine Verum- bzw. Placebothherapie vermutet hatten („Verum-vermutet“ n=36, 4,4±1,7; „Placebo-vermutet“ n=22, 4,7±1,9; Kruskal-Wallis-Test, p=0,366). Zum Messzeitpunkt 4 hingegen, also vor der zweiten Übelkeitsperiode, gaben Probanden, die ein Verum vermutet hatten eine geringere Übelkeitserwartung an („Verum-vermutet“ n=37, 3,9±2,1; „Placebo-vermutet“ n=22, 4,8±1,9; Kruskal-Wallis-Test, p=0,049), im Vergleich zu den Probanden, die vermutet hatten der Placebogruppe anzugehören.

Abbildung 26 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der subjektiv erlebten Übelkeit in Messperiode 3 und 4 am Testtag, je nach Vermutung, in die Verum- bzw. Placebogruppe randomisiert worden zu sein:

Erlebte Übelkeit je nach Vermutung in die Verum- bzw. in die Placebogruppe randomisiert worden zu sein

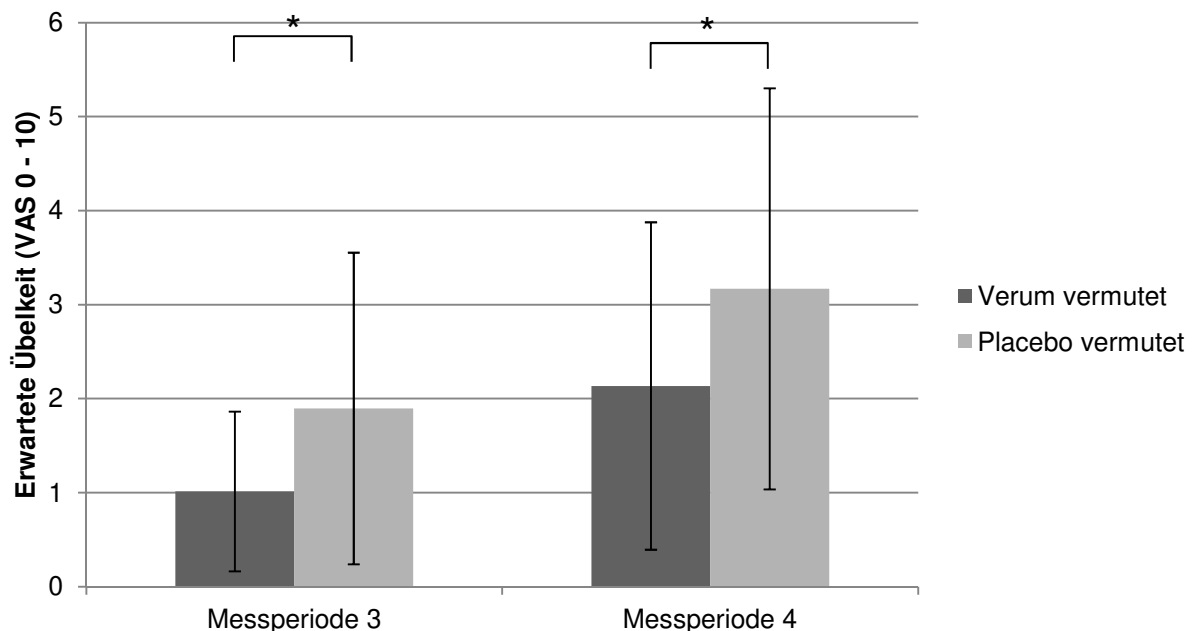


Abbildung 26: Mittelwerte und Standardabweichungen der erlebten Übelkeit, je nach Vermutung der Verum- bzw. Placebogruppe anzugehören.

Messperiode 3 (Übelkeitsinduktion mit Behandlung), Messperiode 4 (Übelkeitsinduktion ohne Behandlung, aber mit dem Wissen, dass die Wirkung der Behandlung noch anhält).

Ergebnisse

Die erfahrene Übelkeit zeigte während beider Messperioden 3 und 4, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Probanden, die glaubten eine Verum- bzw. eine Placebothherapie erhalten zu haben (Messperiode 3: „Verum-vermutet“ $n=37$, $1,0 \pm 0,8$; „Placebo-vermutet“ $n=22$, $1,8 \pm 1,6$; t -Test, $p=0,009$; Messperiode 4: „Verum-vermutet“ $n=37$, $2,1 \pm 1,7$; „Placebo-vermutet“ $n=22$, $3,1 \pm 2,1$; t -Test, $p=0,048$).

5. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die Placeboantwort auf experimentell induzierte Übelkeit an 90 gesunden, zu Reisekrankheit neigenden Probanden. Ziel der Studie war es zum einen zu testen, ob sich durch die gegebenen Placebobehandlungen ein messbarer Placeboeffekt auf Übelkeit und weitere Symptome auslösen lässt. Zum anderen sollten zwei unterschiedliche Placebointerventionen, nämlich eine einfache Placebobehandlung und eine erweiterte Placebobehandlung mit taktiler Stimulation, hinsichtlich ihrer Effektivität miteinander verglichen werden. Im Rahmen der Studie wurden subjektive (klinische), physiologische und humorale Parameter erhoben. Diese Arbeit behandelt die Ergebnisse der klinischen Parameter.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die angegebenen Symptomratings bezüglich Übelkeit, Schwindel, Gefühl der Eigenbewegung und Symptome für Reisekrankheit zeigten am Kontrolltag zu keinem der definierten Messperioden bzw. Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Am Testtag hingegen zeigte sich in den Messphasen, in denen den Probanden der Übelkeitsreiz präsentiert wurde, ein signifikanter Unterschied. Für den Vergleich bezüglich Messperiode 4 (bzw. Messzeitpunkt 5 für die Angaben der Symptome für Reisekrankheit) zeigte sich, dass sich die Symptome in den einzelnen Gruppen unterschiedlich stark von Tag 1 zu Tag 2 reduzierten.

So nahmen die Übelkeit, der Schwindel und die Scores der Symptome für Reisekrankheit in beiden Placebogruppen signifikant stärker ab als in der Kontrollgruppe. Für den Vergleich der einfachen Placebogruppe mit der verstärkten Placebogruppe fand sich hingegen für oben genannte Parameter kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse für das Gefühl der Eigenbewegung wichen von diesem Muster ab, indem sich die verstärkte Placebogruppe von der Kontrollgruppe und der einfachen Placebogruppe bezüglich Symptomreduktion signifikant unterschied, die einfache Placebogruppe hingegen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe zeigte.

Der Vergleich der subjektiven Einschätzung der Stärke der Symptome an Tag 2 mit Tag 1 ergab leicht unterschiedliche Ergebnisse: Für die Frage nach dem Vergleich der Übelkeit fanden sich in der einfachen Placebogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte. Für den Vergleich des Schwindels und des Gefühls der Eigenbewegung

zeigte sich hingegen kein Gruppenunterschied. Betrachtete man die Symptomvergleiche der verstärkten Placebogruppe mit der Kontrollgruppe, fanden sich für alle drei Parameter statistisch signifikante Unterschiede.

Die Erwartung der Probanden bezüglich maximaler Übelkeit für die nächste Messperiode zeigte am Testtag zu den Messzeitpunkten vor der Übelkeitsinduktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Placebogruppen und der Kontrollgruppe. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied in der Übelkeitserwartung zwischen den beiden Placebogruppen.

Die Behandlung wurde in beiden Placebogruppen als gleich angenehm empfunden, allerdings wurde die Behandlung in der verstärkten Placebogruppe im Vergleich zur einfachen Placebogruppe, im Nachhinein als signifikant effektiver eingeschätzt. Des Weiteren fand sich, dass signifikant mehr Probanden aus der verstärkten Placebogruppe glaubten, in die Verumgruppe randomisiert worden zu sein, im Vergleich zur einfachen Placebogruppe.

Die erwartete Übelkeit wurde vor der zweiten Übelkeitsinduktion bei den Probanden, die glaubten, der Verumgruppe anzugehören, als signifikant weniger stark eingeschätzt, im Vergleich zu den Probanden, die glaubten in die Placebogruppe randomisiert worden zu sein. Die erfahrene Übelkeit war während der gesamten Übelkeitsinduktion in der Gruppe der Probanden, die glaubten der Verumgruppe anzugehören, signifikant weniger stark ausgeprägt, als bei denjenigen Probanden, die glaubten in die Placebogruppe randomisiert worden zu sein.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Probandenpopulation und Studiendesign

Die Studie wurde in einem randomisiert, kontrolliert und bezüglich der Placebobehandlungen einfach blinden Design durchgeführt. Der Einschluss einer Kontrollgruppe war von essentieller Bedeutung, um unspezifische Wirkungen der Untersuchungssituation von Placeboeffekten abzugrenzen.

Um mögliche Verzerrungen auszuschließen, wurden vor Beginn der Studie klare Ausschlusskriterien definiert, um eine weitestgehend homogene Stichprobe zu erhalten. Die 90 Probanden, die letztlich in die Studie eingeschlossen wurden und deren Daten ausgewertet wurden, waren in wesentlichen Parametern vergleichbar. Die drei Gruppen zeigten somit ideale Ausgangswerte für die Durchführung der Studie.

Die Studie verlief wie geplant und protokollgerecht. Sowohl für den Ablauf des Experiments, die Messungen der physiologischen Parameter und die Gewinnung und Bearbeitung der Speichel- und Blutproben gab es vordefinierte Protokolle, die genau eingehalten wurden. Fehlerhafte Messungen, falsch oder nicht abgespeicherte Messperioden (v.a. die physiologischen Parameter betreffend), nicht zu verwendende Speichel- und Blutproben sowie vergessene Befragungen wurden dokumentiert und nicht in die Auswertung mit einbezogen. Neue Mitarbeiter (es waren insgesamt zwei Versuchsleiterinnen und vier medizinische Hilfskräfte an den Versuchen beteiligt, wobei eine Versuchsleitung auch als medizinische Hilfskraft eingesetzt wurde) wurden sorgfältig und genau eingearbeitet, um ein standardisiertes und möglichst fehlerfreies Vorgehen zu garantieren.

Die Randomisierung erfolgte durch eine externe, nicht am Experiment beteiligte Person. Die medizinische Hilfskraft teilte am Testtag nach Abschluss der ersten Ruhemessung der Versuchsperson und Versuchsleitung mit, ob eine Behandlung durchgeführt werden würde oder nicht. Zu diesem Zeitpunkt wussten weder Versuchsperson noch Versuchsleitung, ob ggf. eine Behandlung mit oder ohne taktile Stimulation durchgeführt werden würde. Die Versuchsleitung trug die verbale Instruktion zur Erwartungsmanipulation vor, während die medizinische Hilfskraft die Elektroden für die Behandlung anbrachte. Beim Einschalten des TENS-Gerätes, der Frage nach dem Kribbeln und der Einstellung der richtigen Stufe des Massageprogramms anhand der Angaben der Probanden, welche nur bei der erweiterten Placebointervention zum Tragen kam, wurde die Versuchsleitung jedoch entblindet. Dies könnte einen Einfluss auf die Erwartung der Versuchsleitung und somit auf die Versuchsperson gehabt haben (Gavrylyuk et al., 2010).

Als möglicher unspezifischer Einflussfaktor, der die Güte der Studie beeinträchtigt haben könnte, kann die Tatsache genannt werden, dass die Studie von zwei verschiedenen Versuchsleiterinnen durchgeführt wurde. Wie aus älteren Beobachtungen hervorgeht, können Kontextfaktoren die Placeboantwort beeinflussen (Meissner & Linde, 2013). Unterschiedliche Versuchsleiterinnen mit unterschiedlichen Erfahrungen, Erwartungen und unterschiedlicher Art der Leitung des Experiments können die Placeboantwort beeinflussen. Es liegt nahe, dass die Ergebnisse möglicherweise homogener und besser vergleichbar gewesen wären, hätte ein und dieselbe Person alle 90 Probanden getestet. Es wurde sehr großer Wert darauf gelegt, ein standardisiertes Vorgehen zu etablieren, an welches sich beide Versuchsleiterinnen genauestens hielten. Die Termine wurden weitestgehend so gelegt, dass je ein und dieselbe Versuchsleitung Kontrolltag und Testtag bei je einer Person durchführte, allerdings war dies aufgrund logistischer Gegebenheiten, wie beispielsweise Terminverschiebungen, nicht immer möglich. In diesem Zusammenhang ist auch das Geschlecht der Versuchsleitung zu diskutieren. In älteren Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass in Studien, die von Probanden angegebene Schmerzintensität abhängig vom Geschlecht des Versuchsleiters war. Dabei gaben männlichen Probanden geringere Schmerzlevels an, wenn sie von weiblichen

Versuchsleitern befragt wurden, verglichen mit den Angaben die sie machten, wenn sie von einer männlichen Versuchsleitung befragt wurden. Dies gibt Anhalt dafür, dass das Geschlecht der Versuchsleiter ein möglicher Einflussfaktor für die angegebenen Symptomratings sein kann (Aslaksen et al., 2007).

5.2.2 Aufbau des Experiments

Der Aufbau des Experiments mit den definierten Messperioden, der Art der Übelkeitsinduktion und der Placebo-Akupunkturpunktstimulation mit Hilfe des TENS-Gerätes wurde in einer Pilotstudie, welche die Effektivität einer Placebo-Akupunkturpunktstimulation in Frauen bei experimentell induzierter Übelkeit untersuchte, erprobt und etabliert (Müller et al., 2016). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Übelkeitsinduktion und die Scheinakupunktur mit Hilfe des TENS-Gerätes eine bewährte Methode für diese Art von Experiment und Fragestellung darstellen.

Die Testsitzungen fanden, wie in Kap 3.2.4 beschrieben, an zwei verschiedenen Tagen statt. Die Termine wurden so gelegt, dass die gleiche Versuchsperson das Experiment an beiden Testtagen, je zur gleichen Zeit durchlief. Um zirkadian bedingte Unterschiede in der Cortisolkonzentration, einem möglichen Einflussfaktor für Übelkeit (Meissner et al., 2009) zu minimieren, fanden die Testsitzungen immer nachmittags statt (zwischen 14.00 Uhr und 19.00 Uhr).

Die Übelkeitsinduktion erfolgte mit Hilfe eines optokinetischen Stimulus (siehe Kap. 3.2.7), welcher sich bereits in veröffentlichten Studien als wirksamer Übelkeitstrigger gezeigt hatte (Müller et al., 2016; Napadow et al., 2013). Dieser optokinetische Stimulus täuscht einen visuellen Input vor, der der Sensation ähnelt, die Probanden erleben, wenn sie sich in einer optokinetischen Trommel befinden. Die Stimulation mit Hilfe einer optokinetischen Trommel ist eine bewährte Methode um Vektionsreize und Übelkeit zu generieren (Levine et al., 2006). Um die Wirksamkeit des Stimulus zu überprüfen und zu sichern, wurden die Probanden in unserer Studie vorab in einem Vortest auf das Ansprechen getestet und nur bei Erreichen eines „Cut-off“ Scores zur Studie zugelassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen eindeutig für die Wirksamkeit des Stimulus zur Induktion von Übelkeit, zumal die subjektiven Angaben für Übelkeit, Schwindel, Gefühl der Eigenbewegung und der Symptome für Reisekrankheit am Kontrolltag zu den Zeitpunkten der Übelkeitsinduktion signifikant zunahm, im Vergleich zu den Messphasen ohne Übelkeitsstimulus.

Kritisch betrachtet werden muss die Tatsache, dass diese Art von Stimulation in gewissem Maße der Mitarbeit des Probanden bedarf. Dieser konnte bei stark verspürter Übelkeit oder bei einer hohen erwarteten Übelkeit durchaus Kompensationsmechanismen, wie etwa das Schließen der Augen anwenden, um die Symptomatik abzumildern. Regelmäßige Augenbewegungen wurden während dieser Studie mit Hilfe des EEG-Signals am Bildschirm kontrolliert. Um solche Einflüsse aber gänzlich zu vermeiden, könnte in zukünftigen Studien ein standardisiertes, vom Probanden unabhängiges Stimulationsverfahren angewendet werden, um möglicherweise besser reproduzierbare und vergleichbare Übelkeit zu generieren. Hier sei ein neues Verfahren, die „Galvanic Vestibular Stimulation“ (GVS), genannt. Dabei werden oberflächliche Elektroden am Processus mastoideus angebracht, über welche mit Hilfe elektrischer Strömungen das Vestibularsystem stimuliert werden kann. Das dadurch hervorgerufene sensorische Mismatch kann Vektion und Übelkeit verursachen (Quinn et al., 2015).

Die Placebointervention wurde mit Hilfe eines TENS-Gerätes durchgeführt. Diese Akupunkturpunktstimulation mittels transkutan applizierten Stroms ist eine immer mehr an Bedeutung gewinnende Methode. Sie stellt ein in der Anwendung einfaches und praktikables Verfahren dar, bedarf keiner Penetration der Haut und ist weitgehend frei von Nebenwirkungen, wie beispielsweise Schmerzen oder Infektionen. Die Evidenz für diese Art von Akupunkturpunktstimulation ist nicht so eindeutig wie für Akupunktur mittels Nadeln. In einer Übersichtsarbeit, welche Akupunkturpunktstimulation in der Behandlung von Chemotherapie induziertem Erbrechen und Übelkeit untersuchte, fand man sogar, dass die elektrische Stimulation über die Haut keine signifikante Besserung zeigte (Ezzo et al., 2006b). Die vorliegende Studie legt allerdings nahe, dass TENS als Akupunkturmethode nicht nur, wie vergangene Studien zeigen, für die Stimulation des Punktes Neiguan (Chu et al., 2013; Pfab et al., 2011) geeignet ist, sondern auch als Methode einer Placebo-Akupunkturpunktstimulation Wirkung zeigen kann.

Gerade für die Fragestellung unserer Studie, ob eine taktile Stimulation die Placeboantwort verstärken kann, war das Verfahren mit TENS gut geeignet, zumal hier ein und dieselbe Methode für beide Placebokonditionen angewendet werden konnte. Somit war der Unterschied der Symptomratings mit großer Wahrscheinlichkeit lediglich auf die taktile Stimulation zurückzuführen und es konnten keine anderen, unspezifischen Effekte dafür verantwortlich gemacht werden. Zu bemerken ist allerdings, dass beide Konditionen, durch das Anbringen der Elektroden, in gewissem Maße eine taktile Stimulation bewirkten und es zu bedenken gilt, ob das leichte Kribbeln des Massageprogramms ausreichte, um einen signifikanten Unterschied hervorzurufen.

5.2.3 Behaviorale Daten

Um die Effektivität der Placebo-Akupunkturpunktstimulation und den Vergleich der einfachen mit der erweiterten Placebointervention zu objektivieren, wurden die Probanden zu definierten Messzeitpunkten nach der subjektiven Einschätzung bezüglich verschiedener Symptome und Erwartungen befragt (siehe Kap. 3.3). Die Probanden wurden gebeten, ihre Symptome und Einschätzungen anhand einer numerischen Ratingskala zu evaluieren. Diese Methode der Datenerhebung ist in klinischen Studien weit verbreitet und gut etabliert. Da es sich um subjektive Einschätzungen handelt, die von verschiedenen Kontextfaktoren abhängig sind, kann ein Antwort-Fehler nicht sicher ausgeschlossen werden. Solch eine statistische Verzerrung kann sich negativ auf die interne Validität einer Studie auswirken. Häufig ist es nicht ganz eindeutig, ob der gefundene Placeboeffekt dem Rückgang von Symptomen oder zum Teil einem Antwort-Fehler zuzuschreiben ist. Um solche Verzerrungen möglichst gering zu halten bzw. bestenfalls komplett auszuschließen, ist es von Vorteil, Placeboeffekte zusätzlich durch objektive Parameter zu erfassen. Im Allgemeinen muss bei der Planung, Durchführung und Interpretation von Placebostudien verzeichnet werden, dass es einen allgegenwärtigen, komplexen Zusammenhang zwischen dem Placeboeffekt und unterschiedlichen Arten von Bias, insbesondere Antwort-Bias, gibt. Diese gilt es so klein wie möglich zu halten und in der Bewertung von Placeboeffekten zu berücksichtigen (Hróbjartsson et al., 2011).

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Effektivität einer Placebo-Akupunkturpunktstimulation zur Reduktion experimentell induzierter Übelkeit

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Effektivität von Placebo-Akupunkturpunktstimulationen bei experimentell induzierter Übelkeit in gesunden, zu Reisekrankheit neigenden Probanden. Die Hypothese, dass mit einer Scheinstimulation, an einem nachweislich nicht gegen Übelkeit wirksamen Akupunkturpunkt, experimentell induzierte Übelkeit und damit in Zusammenhang stehende Symptome minimiert werden können, konnte durch die Ergebnisse verifiziert werden.

Die Ergebnisse lassen sich mit bestehenden Veröffentlichungen, welche Übelkeit als Kondition beschreiben, bei der messbare Placeboeffekte hervorgerufen werden können, in Einklang bringen (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010). Analog zur Pilotstudie (Müller et al., 2016) konnte auch in dieser Studie ein messbarer Placeboeffekt gefunden werden. Im Vergleich zur Pilotstudie war die Probandenzahl in der vorliegenden Studie mit 90, im Vergleich zu 21 Probandinnen in einem Crossover-Design, deutlich höher und die Ergebnisse sind demnach aussagekräftiger. Außerdem untersuchte die Pilotstudie nur weibliche Probandinnen, wohingegen unsere Studie die Effektivität sowohl bei Frauen als auch bei Männern bestätigen konnte.

Die Ergebnisse zeigten signifikant niedrigere Symptomratings bezüglich Stärke von Übelkeit, Schwindel und den Symptomen für Reisekrankheit in den Placebogruppen, im Vergleich zur Kontrollgruppe während Messperiode 4 (bzw. Messzeitpunkt 5 für die Angabe der Symptome für Reisekrankheit). Dies spricht eindeutig für die Wirksamkeit der Placebobehandlungen bei experimentell induzierter Übelkeit in der vorliegenden Studie.

Diese Ergebnisse liefern einen wichtigen Beitrag für den potentiellen Miteinbezug von Placebobehandlungen in der Therapie von Übelkeit in der Klinik. Übelkeit und Erbrechen sind allgegenwärtige und unangenehme Symptome. Trotz der Fülle an verschiedenen Medikamenten und Ansatzpunkten kann man zwar dem Erbrechen sehr gut entgegenwirken, die Behandlung von Übelkeit bleibt mit den zur Verfügung stehenden Antiemetika jedoch häufig suboptimal (Jordan et al., 2007). Aus diesem Grund und aufgrund der Häufigkeit der Symptome, ist die Erforschung wirksamer Therapiemöglichkeiten von großem Interesse. Der Einsatz von Placebointerventionen, wie die vorliegenden, kann wirksam sein, um diese Symptome weiter in den Griff zu bekommen und kann als Ergänzung bisheriger Therapieoptionen dienen, um deren Effekt zu maximieren. Neueren Studien zufolge ist hierfür der Einsatz von Täuschung gar nicht notwendig, da auch die offene Placebogabe eine entsprechende Wirkung zeigt (Charlesworth et al., 2017).

Man muss sich allerdings vor Augen führen, dass das experimentelle Setting, das Wissen der Probanden Teil einer Studie zu sein und die artifiziell induzierte Übelkeit Faktoren sind, die auf das Ansprechen einen Einfluss haben und dass die einfache Übertragung solcher Ergebnisse auf klinische Konditionen nicht unproblematisch ist. Mit großer Wahrscheinlichkeit würde sich nicht der gleiche Effekt zeigen. Weiter muss man bedenken, dass es sich bei den Teilnehmern um junge, gesunde, vorselektierte Probanden handelte und dass die Anwendung derartiger Methoden an Patienten mit Übelkeit, beispielsweise im Rahmen einer Chemotherapie oder nach Operationen, sicher durch viele Einflussfaktoren, die mit der Erkrankung oder dem klinischen Setting in Zusammenhang stehen, gestört werden könnte. Zudem beschränkte sich die Studie auf durch Vektion induzierte Reiseübelkeit. Wichtig wäre nun die Testung der Wirksamkeit von Placebo-Akupunkturpunktstimulation mit TENS als Methode bei anderen Arten

von Übelkeit, wie beispielsweise bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit, bei PONV oder bei Schwangerschafts-induzierter Übelkeit.

5.3.2 Erwartungsmanipulation

Die Erwartung der Probanden bezüglich des Therapieerfolgs hat Einfluss auf die Effektivität der Therapie. Dieser Zusammenhang zwischen positiver Erwartung und Prävention von Übelkeit in Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, konnte in einer im Jahr 2004 durchgeführten Studie bestätigt werden. Hier zeigten Patienten mit positiver Erwartung, betreffend Effektivität von Akupressur-Bändern zur Prävention von Übelkeit, weniger akute Übelkeit in Folge der Chemotherapie, im Vergleich zu Patienten, die eine geringe Effektivität erwartet hatten (Roscoe et al.). Demzufolge kann eine Optimierung der Erwartung auf einen Therapieerfolg, die Effektivität positiv beeinflussen (Enck et al., 2013). In der vorliegenden Studie erhielten die Probanden eine standardisierte verbale Suggestion zur Erwartungsmanipulation (siehe Kap. 3.2.5). Die zugrundeliegende Hypothese war, dass die verbale Instruktion in den Probanden eine Erwartung auf positiven Therapieerfolg auslösen würde. Dies sollte dann in Zusammenhang mit einer niedrigeren erwarteten und erlebten Übelkeit stehen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Erwartungsmanipulation wirksam war, zumal die Erwartung bezüglich Übelkeit in beiden Placebogruppen zu Messzeitpunkt 3 und 4 signifikant niedriger eingeschätzt wurde, als in der Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Studie konnte, analog zur vorhin bereits mehrmals erwähnten Pilotstudie (Müller et al., 2016), durch eine Erwartungsmanipulation ein messbarer Placeboeffekt hervorgerufen werden. Dies ist beachtlich, zumal bisher für Placebostudien bei Übelkeit, welche Instruktionen beinhalteten, keine eindeutige Evidenz für die Effektivität in die gewünschte Richtung erbracht werden konnte (Quinn & Colagiuri, 2014). Vielmehr weisen die Ergebnisse des Reviews von Quinn & Colagiuri konsistent darauf hin, dass Studien, die eine Konditionierung beinhalten, oder solche, die eine Kombination aus Instruktion und Konditionierung beinhalten, in der Effektivität den Studien mit Instruktion alleine überlegen sind. Die deutlichen Placeboeffekte in der vorliegenden Studie sowie in der Pilotstudie (Müller et al., 2016) weisen darauf hin, dass neben einer Konditionierung auch die Art der Placebothherapie eine Rolle für die Größe von Placeboeffekten auf Übelkeit spielen könnte.

5.3.3 Überlegenheit einer erweiterten Placebobehandlung mit taktilem Stimulus gegenüber einer einfachen Placebobehandlung

Die Kernfrage der vorliegenden Studie beschäftigte sich damit, ob eine erweiterte Placebobehandlung mit taktilem Stimulus in ihrer Effektivität einer einfachen Placebobehandlung ohne taktilen Stimulus überlegen ist bzw. ob sich dadurch eine verstärkte Placeboantwort auslösen lässt. Basierend auf zahlreichen Veröffentlichungen (z.B. Hróbjartsson & Gøtzsche, 2010; Meissner et al., 2013), die nahelegen, dass aufwändigere, als „physikalisch“ bezeichnete Placebointerventionen, einfachen Placebos in ihrer Effektivität überlegen sind, gingen wir davon aus, dass die Placebointervention mit taktiler Stimulation eine verstärkte Placeboantwort auslösen würde. Tatsächlich konnte diese Hypothese durch die vorliegende Studie nur zum Teil verifiziert werden.

Die subjektiven Angaben für Übelkeit, Schwindel und die Symptome für Reisekrankheit zeigten am Testtag während Messperiode 4 (bzw. Messzeitpunkt 5 für die Angabe der Symptome für Reisekrankheit) keinen signifikanten Unterschied zwischen einfacher und erweiterter Placebobehandlung. Lediglich im Gefühl der Eigenbewegung konnte ein signifikanter Unterschied, hin zu niedrigeren Werten in der erweiterten Placebogruppe gefunden werden. Dies zeigt, dass durch die erweiterte Placebointervention mit taktilem Stimulus keine konsistent stärkere Placeboantwort ausgelöst werden konnte.

Diese Ergebnisse stehen in Diskrepanz zu den Ergebnissen von Rief et al. (2012), die in ihrer Studie die Effektivität zweier Placebobehandlungen, eines „inerten“ Placebos und eines aktiven Placebos, bezüglich Schmerzreduktion miteinander verglichen. In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der nach Placebogabe erhobenen Schmerzschwelle zwischen dem aktiven Placebo, einem Nasenspray mit Sesamöl und 0,014% Capsaicin und dem inerten Placebo, einem Nasenspray, welches lediglich Sesamöl beinhaltete. Die Probanden wurden in drei Gruppen aufgeteilt, je nach Suggestion, zu 0%, 50% oder 100% die aktive Substanz zu erhalten. In Wirklichkeit erhielten die Probanden in jedem Fall eine Placebobehandlung, nämlich entweder ein „inertes“ oder ein aktives Placebo. Bemerkenswerterweise war der Unterschied nur in der Gruppe, in der den Probanden gesagt wurde, sie würden zu 50% die aktive Medikation erhalten, statistisch signifikant.

Bezogen auf unsere Studie, die ähnlich der genannten Studie eine erweiterte Placebobehandlung mit taktiler Stimulation, mit einer einfachen Behandlung ohne aktive Komponente verglich, würde man ähnliche Ergebnisse erwarten. Indes fand man allerdings keine so klare Evidenz für die Überlegenheit der erweiterten Placebobehandlung. Dies könnte

durch die Tatsache erklärt werden, dass den Probanden in unserer Studie, bei der Aufklärung zwar gesagt wurde, dass sie im Falle einer Behandlung entweder eine Verum- oder eine Placebobehandlung erhalten würden, sie allerdings keine Angaben erhielten, mit wieviel Prozent Wahrscheinlichkeit sie die eine oder andere Therapie erhalten würden. Möglicherweise hätte man, analog zur erwähnten Studie, den Probanden mitteilen müssen, dass die Wahrscheinlichkeit bei 50% liegt, eine Verum- oder Placebothherapie zu erhalten, um einen signifikanten Unterschied zu finden. Als weitere mögliche Ursache könnte man die unterschiedlichen klinischen Konditionen Schmerz und Übelkeit heranziehen, wobei die Evidenz für die Effektivität von Placebointerventionen bei Ersterer sehr viel besser erforscht und mehr oder weniger eindeutig ist im Vergleich zu Übelkeit (Meissner et al., 2011b). Ein weiterer Faktor könnte die Art der Placebointervention sein. Es liegt nahe, dass ein Nasenspray, mit Capsaicin versetzt, vermutlich eine stärkere körperliche Sensation bewirkt haben könnte, im Vergleich zum leichten Kribbeln, ausgelöst durch die oberflächliche Massagefunktion des TENS-Geräts in unserer Studie. Möglicherweise war die eingesetzte taktile Stimulation zu milde, um die vermuteten Nebenwirkungen und die damit in Zusammenhang stehende verstärkte Placeboantwort auszulösen. Zukünftige Studien könnten demnach in einem ähnlichen Studiendesign erweiterte, aktive Placebos untersuchen, die sich von deren einfachen Placebos stärker unterscheiden als in unserer Studie.

Die fehlende Signifikanz der Ergebnisse kann in Zusammenhang mit einem von Fässler et al. (2015) veröffentlichten Review betrachtet werden, in welchem kein eindeutiger Unterschied zwischen intensiven und weniger intensiven Placebointerventionen gefunden werden konnte. Dabei wurden zwölf Studien untersucht und die eingesetzten Placebobehandlungen in mehr oder weniger intensive Interventionen, je nach Komplexität, Invasivität, Art der Verabreichung und Zeit, welche für die Verabreichung oder Anwendung der Placebobehandlung genutzt wurde, kategorisiert. Die Ergebnisse zeigten keine einheitliche Überlegenheit von intensiveren Interventionen, im Vergleich zu einfacheren Interventionen.

In der bisher veröffentlichten Literatur besteht also Uneinigkeit darüber, ob bestimmte Arten von Placebos eine erweiterte Therapieantwort hervorrufen können bzw. welche Mechanismen genau dahinterstehen. Es gilt hervorzuheben, dass es sich bei oben genannter Veröffentlichung um das erste systematische Review handelt, welches einen direkten Vergleich verschiedener Arten von Placebos anstellte, wohingegen die bisherige Evidenz bezüglich unterschiedlicher Effektivität verschiedener Arten von Placebos, auf indirekten Vergleichen fundiert (Fässler et al., 2015). Der ausschließliche Einschluss von Studien, die direkte Vergleiche liefern, hatte den Nachteil, dass die Anzahl eingeschlossener Studien mit zwölf relativ gering war und man somit die Resultate mit Vorsicht betrachten muss. Demnach ist es wichtig, zukünftig weitere Studien mit einem, unserer Studie ähnlichem Design durchzuführen, um direkte Vergleiche zwischen

Placeboarten anstellen zu können und mehr über die Mechanismen einer erweiterten Placeboantwort herauszufinden.

5.3.3.1 Aspekte, die für die Überlegenheit der erweiterten Placebointervention sprechen

Obwohl die subjektiven Symptomangaben gegen die Überlegenheit der erweiterten Placebointervention im Vergleich zur einfachen Placebointervention sprechen, gibt es dennoch einige Aspekte, die für die Hypothese der Studie sprechen. Die Ergebnisse der Studie liefern Hinweise, die in gewissen Gesichtspunkten an eine Überlegenheit der erweiterten Placebobehandlung denken lassen.

Die subjektiv eingeschätzte Effektivität der Behandlung, welche Probanden am Ende des Experiments angeben sollten, unterschied sich signifikant zwischen den beiden Placebogruppen. Demnach wurde die Behandlung in der erweiterten Placebogruppe als signifikant effektiver eingeschätzt als in der einfachen Placebogruppe. In anderen Worten bedeutet dies, dass die Übelkeitsratings der Probanden der beiden Placebogruppen keinen Unterschied zeigten, die Probanden der erweiterten Placebogruppe allerdings die Therapie im Nachhinein als effektiver einschätzten, im Vergleich zu den Probanden der einfachen Placebogruppe.

Ferner fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Placebogruppen in der Einschätzung der Probanden, der Verum- oder Placebogruppe anzugehören. Nahezu 80% der Probanden der erweiterten Placebobehandlung glaubten, in die Verumgruppe randomisiert worden zu sein, während in der einfachen Placebogruppe lediglich knapp die Hälfte der Probanden der Meinung war, die Verumtherapie erhalten zu haben. Die Tatsache, dass die Placebobehandlung mit taktiler Stimulation signifikant häufiger zum Glauben führte, die Verumbehandlung erhalten zu haben, spricht für die Überlegenheit dieser Art der Placebobehandlung. Schließlich kann eine Behandlung, welche als Verum, also als aktive Medikation eingestuft wird, die Erwartung auf die Effektivität der Behandlung erhöhen (Bjørkedal & Flaten, 2011) und somit zu einem erhöhten Placeboeffekt führen.

Analog zur vorhin erwähnten Studie mit dem Nasenspray, versetzt mit Capsaicin als aktives Placebo (Rief & Glombiewski, 2012), gingen wir davon aus, dass die erweiterte Placebobehandlung durch den taktilen Stimulus, Nebenwirkungen auslösen würde, welche die Erwartung auf eine Übelkeitsreduktion erhöhen würden. Dies konnte durch die Ergebnisse nicht

nachgewiesen werden, zumal die Einschätzung der Probanden bezüglich erwarteter Übelkeit für die nächste Messperiode, zu Messzeitpunkt 3 und 4, zwischen den Placebogruppen keinen signifikanten Unterschied zeigte.

Interessanterweise zeigte sich allerdings, wenn man die Probanden der Placebogruppen in zwei Gruppen aufteilte, je nach der Vermutung, in die Verum- oder Placebogruppe randomisiert worden zu sein, einen Unterschied in der Übelkeitserwartung. Die erwartete Übelkeit war in der Gruppe der Probanden, die vermuteten die Verumtherapie erhalten zu haben zu Messzeitpunkt 4 (am Ende der Behandlung, vor der zweiten Phase der Übelkeitsinduktion), signifikant niedriger im Vergleich zu den Probanden, die glaubten ein Placebo erhalten zu haben. Bemerkenswerterweise wurde die empfundene Übelkeit sogar während Messperiode 3 und 4 (Phasen der Übelkeitsinduktion) in der Gruppe „Verum-vermutet“, signifikant niedriger angegeben, im Vergleich zur Gruppe „Placebo-vermutet“. Basierend auf diesen Ergebnissen könnte man mutmaßen, dass sich ein Unterschied der beiden Placebothérapien bei einer weiteren Placebobehandlung hätte ergeben können. Die erweiterte Placebobehandlung wurde signifikant häufiger als Verumtherapie eingeschätzt. Diese Einschätzung könnte möglicherweise in einer darauffolgenden identischen Behandlung, eine größere Erwartung und somit einen größeren Placeboeffekt bewirken.

5.4 Ausblick

Die vorliegende Studie ist nach unserem Wissen die erste und bisher einzige, die eine erweiterte Placebo-Akupunkturpunktstimulation mit taktilem Stimulus, mit einer einfachen Placebo-Akupunkturpunktstimulation bei experimentell induzierter Übelkeit in gesunden, zu Reisekrankheit neigenden Probanden untersuchte. Die Studie liefert einen wichtigen Beitrag in der Aufschlüsselung des Verständnisses des Placeboeffekts bei Übelkeit und in der Frage, ob es erweiterte Placeboantworten gibt, die mit unspezifischen Effekten, die mit der Art der Placebointervention assoziiert sind, in Zusammenhang stehen.

Die vorliegende Studie ist von wissenschaftlichem Interesse, zumal sie die Placeboantwort bei akuter Reiseübelkeit testete und dies in Studien bisher nur selten untersucht wurde (Horing et al., 2015). Des Weiteren liefert sie einen direkten Vergleich zweier Arten von Placebos, ein Studiendesign, welches ebenfalls in bisherigen Veröffentlichungen nur selten gefunden werden kann, allerdings die beste Möglichkeit darstellt, die Unterschiede verschiedener Placebointerventionen zu evaluieren (Fässler et al., 2015).

Die Erforschung des Placeboeffekts und die Aufschlüsselung der dahinterstehenden Mechanismen sind nicht nur von wissenschaftlichem, sondern auch von klinischem Interesse. Der Placeboeffekt stellt einen Bestandteil jeder medizinischen Behandlung dar (Bundesärztekammer, 2010). Das Wissen um die Mechanismen kann helfen den Placeboeffekt möglichst zu maximieren und bestehende etablierte Therapieoptionen können dadurch ergänzt und in ihrer Effektivität optimiert werden. Durch den Einsatz solcher Placebokomponenten könnten möglicherweise die mit vielen Therapien in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen minimiert werden und den Patienten könnte eine risikoarme, gut verträgliche Therapie angeboten werden. Durch die Maximierung von Placeboeffekten bei Verumtherapien könnte möglicherweise die Dosis von Medikamenten reduziert und somit zudem Geld eingespart werden.

In Zusammenhang mit diesen Überlegungen darf natürlich die ethische Problematik der Anwendung von Placebos in der klinischen Praxis nicht vergessen werden. Placebos sind untrennbar mit Täuschung verbunden, welche eine gute Arzt-Patienten-Beziehung stören kann. Zudem steht die mit Placebos in Verbindung stehende Fehlinformation in Diskrepanz mit den Prinzipien der Patientenautonomie und des „informed consent“, nach welchem die Patienten nach eingehender Aufklärung ihr Einverständnis selbstbestimmt geben sollen (Miller & Colloca, 2009). Da die Ergebnisse der experimentellen Placeboforschung klare Evidenz für die Effektivität von Placebos liefern, wurde 2007 auf Bestreben der Bundesärztekammer ein Arbeitskreis „Placebo“ ins Leben gerufen, der eine Empfehlung für die Anwendung von Placebos in der Medizin formulierte. Gerade aufgrund der herausragenden und eindrucksvollen Ergebnisse der Placeboforschung und des Bewusstseins, dass Placebotherapien klinisch relevante Effekte hervorrufen können, befürworteten die meisten Mitglieder des Arbeitskreises die Anwendung von Placebos als Ergänzung zu Standardtherapien. Zusätzlich wurde die Anwendung von Placebos, unter gewissen Voraussetzungen als vertretbar eingestuft (Bundesärztekammer, 2010).

Es ist nicht zuletzt deshalb wichtig, mehr über Placeboeffekte und deren Mechanismen zu erfahren, da in vielen randomisierten, klinischen Studien Placebokontrollen eingesetzt werden, um die Wirksamkeit der zu testenden Behandlung zu evaluieren. Dabei muss man sich vor Augen führen, dass Placebos und ihre spezifischen Effekte, die Interpretation solcher Studien beeinflussen können. Wenn es gelingt, die Mechanismen der Placeboantwort im Detail zu erforschen, könnten Strategien entwickelt werden, den Noceboeffekt, der in manchen Fällen die Effektivität einer zu testenden Therapie oder Methode vermindert, so minimal wie möglich zu halten (Enck et al., 2008).

Aufgrund der nicht ganz eindeutigen Evidenz bezüglich aktiver Placebointerventionen und assoziierter Mechanismen und Therapieantworten ist es wichtig, weitere Studien mit ähnlichen Fragestellungen durchzuführen, um die Faktoren, die eine Placeboantwort verstärken können,

aufzudecken. Das Wissen und die Berücksichtigung derartiger erweiterter Placeboantworten spielt sowohl im Bereich der Placeboforschung eine wichtige Rolle, ebenso wie in der klinischen Praxis bei der Anwendung aktiver Behandlungsmethoden. Dabei muss man sich vor Augen führen, dass sich der gesamte Effekt einer medizinischen Behandlung aus einer spezifischen und einer unspezifischen Komponente zusammensetzt (Vickers & de Craen, 2000). Vergleicht man beispielsweise zwei aktive Therapien, einen pharmakologischen Wirkstoff und eine chirurgische Intervention bezüglich ihrer Effektivität bei einer definierten Erkrankung miteinander, so kann ein möglicherweise besserer Therapieerfolg der chirurgischen Intervention an der größeren Placebokomponente, die mit dieser in Zusammenhang steht, liegen (Kaptchuk et al., 2000).

Zusammenfassend kann man, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie also sagen, dass durch die erweiterte Placebobehandlung mit taktiler Stimulation kein eindeutiger, erweiterter Placeboeffekt hervorgerufen werden konnte, es allerdings Anhalt dafür gibt, dass die erweiterte Placebointervention der einfachen Placebointervention dennoch aufgrund einiger Aspekte überlegen zu sein scheint. Somit kann die ursprünglich aufgestellte Hypothese nicht verworfen werden. Weitere Untersuchungen mit ähnlichem Studiendesign sind nötig, um die Überlegenheit der erweiterten Placebobehandlung besser herauszuarbeiten und Faktoren zu eruieren, die für die erweiterte Placeboantwort verantwortlich sind.

Interessant wäre zudem die Testung, ob unterschiedliche verbale Instruktionen zu unterschiedlichen Effekten führen würden. Ob etwa die Information, die durchgeführte Behandlung würde die Symptome verschlechtern (Nocebo), zu einer tatsächlichen Symptomverschlechterung führen würde, oder ob dies sogar, analog zu Beobachtungen von Levine et al. (2006), die Übelkeit reduzieren würde. Außerdem wäre es interessant zu sehen, ob sich die Placeboantwort durch eine vorherige Konditionierung noch weiter verstärken ließe und ob sich durch Konditionierungsprozeduren ein verstärkter Placeboeffekt in der erweiterten Placebogruppe zeigen würde.

Zukünftige Studien auf diesem Forschungsgebiet sollten neben subjektiven Parametern immer auch objektive Parameter hinzuziehen, um mögliche Unterschiede aufzudecken. Spannend in diesem Zusammenhang wäre ebenfalls herauszufinden, welche neuronalen Prozesse mit Placebobehandlung bei Übelkeit und mit einer erweiterten Placeboantwort durch taktile Stimulation in Zusammenhang stehen. Hierfür wäre der Einbezug bildgebender Verfahren, wie beispielsweise PET oder fMRT von Vorteil. Die Aufschlüsselung der Mechanismen eines erweiterten Placeboeffekts bei Übelkeit bleibt somit ein interessantes Themenfeld, dessen Erforschung der Aufklärung noch ungeklärter Fragen dient.

6. Zusammenfassung

Übelkeit und Erbrechen stellen häufige Symptome in der klinischen Praxis dar, die bisher nur insuffizient behandelt werden können. Die Effektivität von Placebobehandlungen zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen konnte in klinischen und experimentellen Studien nachgewiesen werden. Unterschiedliche Arten von Placebobehandlungen sind mit unterschiedlichen Placeboantworten vergesellschaftet, wobei die Überlegenheit „physikalischer“ Placebos im Vergleich zur einfachen Verabreichung einer Placebopille häufig beobachtet werden konnte. Erweiterte Placebobehandlungen scheinen mit unspezifischen Effekten assoziiert zu sein, die durch verschiedene Mechanismen die Placeboantwort verstärken können. Das Ziel der vorliegenden Studie war es zum einen, durch zwei Arten von Placebo-Akupunkturpunktstimulationen einen messbaren Placeboeffekt bei experimentell induzierter Übelkeit hervorzurufen und zum anderen, die Überlegenheit einer erweiterten Placebointervention mit taktilem Stimulus, im Vergleich zu einer einfachen Placebointervention ohne taktilen Stimulus zu untersuchen.

In einem Parallelgruppendesign durchliefen 100 Probanden (50 Frauen, 50 Männer) einen Kontroll- und einen Testtag. Am Testtag wurden die Probanden durch Zufall entweder einer Verumbehandlung (deren Ergebnisse nicht in die Auswertung mit eingingen), einer erweiterten Placebobehandlung mit taktilem Stimulus, einer einfachen Placebobehandlung ohne taktilen Stimulus oder keiner Behandlung zugeteilt. An beiden Tagen wurde mit Hilfe eines optokinetischen Stimulus experimentell Übelkeit induziert. Im Falle der Randomisierung in eine der beiden Placebogruppen, wurde mit Hilfe eines TENS-Gerätes eine Scheinakupunktur an einem nachweislich nicht gegen Übelkeit wirksamen Punkt durchgeführt, mit der Information, es handle sich entweder um eine Verumbehandlung oder um eine Placebobehandlung zur Bekämpfung akuter Übelkeit. In der erweiterten Placebobehandlung wurde mit Hilfe eines Massageprogramms ein taktiler Stimulus ausgelöst. Es wurden kontinuierlich subjektive Parameter bezüglich erwarteter und erlebter Übelkeit und damit in Zusammenhang stehende Symptome sowie, am Ende des Experiments an Tag 2, die Einschätzung der Effektivität der Behandlung und der Zugehörigkeit zur Verum- oder Placebogruppe erhoben.

Die erlebte und erwartete Übelkeit waren am Testtag während Messperiode 4 bzw. zu Messzeitpunkt 4 in den beiden Placebogruppen signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (erlebte Übelkeit $p < 0,001$; erwartete Übelkeit $p = 0,003$). Zwischen den beiden Placebogruppen fand sich zu den genannten Messzeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied, weder für die erlebte Übelkeit noch für die erwartete Übelkeit. Die Probanden der erweiterten Placebogruppe schätzten die Behandlung im Nachhinein als signifikant effektiver ein, im Vergleich zu den Probanden der einfachen Placebogruppe ($p = 0,046$).

Zusammenfassung

Interessanterweise glaubten signifikant mehr Probanden der erweiterten Placebogruppe (79%) die Verumtherapie erhalten zu haben, im Vergleich zur einfachen Placebogruppe (47%; $p=0,015$).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Scheinakupunkturpunktstimulation bei experimentell induzierter Übelkeit, im Zusammenhang mit einer verbalen Erwartungsmanipulation, zu einer effektiven Symptomreduktion führen kann. Die ursprüngliche Annahme, eine erweiterte Placebobehandlung mit taktiler Stimulation würde eine verstärkte Placeboantwort hervorrufen, konnte durch die Studie nicht eindeutig belegt werden. Vielmehr gilt es in weiteren Studien, die hinter einer erweiterten Placeboantwort stehenden Mechanismen genauer herauszuarbeiten und Effekte aufzudecken, die eine Placebothherapie aber auch eine Verumtherapie beeinflussen können. Da Placeboeffekte Bestandteil einer jeden Art von therapeutischem Vorgehen sind, sollten sie möglichst maximiert werden, um die Effektivität bestehender Verumtherapien weiter zu optimieren.

7. Literaturverzeichnis

- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*, *19*(1), 484-494.
- Andrews, P. L., & Horn, C. C. (2006). Signals for nausea and emesis: implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton Neurosci*, *125*(1-2), 100-115.
- Andrews, P. L., & Sanger, G. J. (2014). Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur J Pharmacol*, *722*, 108-121.
- Apfel, C. C., Korttila, K., Abdalla, M., Kerger, H., Turan, A., Vedder, I., Zernak, C., Danner, K., Jokela, R., Pocock, S.J., Trenkler, S., Kredel, M., Biedler, A., Sessler, D.I., & Roewer, N. (2004). A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*, *350*(24), 2441-2451.
- Arnberger, M., Stadelmann, K., Alischer, P., Ponert, R., Melber, A., & Greif, R. (2007). Monitoring of neuromuscular blockade at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, *107*(6), 903-908.
- Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2008). The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain. *Psychosom Med*, *70*(7), 811-818.
- Aslaksen, P. M., Myrbakk, I. N., Hoifodt, R. S., & Flaten, M. A. (2007). The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain*, *129*(3), 260-268.
- Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, *159*(17), 1602-1606.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, *64*(3), 535-543.
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (2013). Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther*, *26*(5), 520-523.
- Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 339-354.
- Benedetti, F., & Dogue, S. (2015). Different placebos, different mechanisms, different outcomes: lessons for clinical trials. *PLoS One*, *10*(11), e0140967.
- Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S., & Pollo, A. (2003a). Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prev Treat*, *6*(1), No Pagination Specified.
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, *25*(45), 10390-10402.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003b). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*, *23*(10), 4315-4323.
- Benze, G., Geyer, A., Alt-Epping, B., & Nauck, F. (2012). Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatinantagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients: a systematic review. *Schmerz*, *26*(5), 481-499.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuircheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*, *3*(70), 70ra14.
- Birch, S. (2006). A review and analysis of placebo treatments, placebo effects, and placebo controls in trials of medical procedures when sham is not inert. *J Altern Complement Med*, *12*(3), 303-310.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosom Res*, *52*(2), 69-77.
- Bjørkedal, E., & Flaten, M. A. (2011). Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. *Psychopharmacology (Berl)*, *215*(3), 537-548.

- Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, *62*(1), 63-88.
- Blanz, M. (1991). Placebos: Medizinhistorische Aspekte und Definitionsansätze. [Historical aspects of placebos and placebo definitions]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *59*(09), 361-370.
- Bobert, S. (2010). Placeboforschung: von der Heilkraft des Glaubens, 267-269. Retrieved from http://www.uni-kiel.de/prof-bobert-projekte/Leseproben/Sabine_Bobert_Jesusgebet_und_neue_Mystik_11.pdf (Stand 30.09.2015)
- Brainard, A., & Gresham, C. (2014). Prevention and treatment of motion sickness. *Am Fam Physician*, *90*(1), 41-46.
- Bundesärztekammer. (2010). Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer: „Placebo in der Medizin“. *Dtsch Ärztebl*, *7*, 1417-1421.
- Chang, C. S., Chou, J. W., Ko, C. W., Wu, C. Y., & Chen, G. H. (2002). Cutaneous electrical stimulation of acupuncture points may enhance gastric myoelectrical regularity. *Digestion*, *66*(2), 106-111.
- Chaput de Saintonge, D. M., & Herxheimer, A. (1994). Harnessing placebo effects in health care. *Lancet*, *344*(8928), 995-998.
- Charlesworth, J. E. G., Petkovic, G., Kelley, J. M., Hunter, M., Onakpoya, I., Roberts, N., Miller, F. G., & Howick, J. (2017). Effects of placebos without deception compared with no treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*, *10*(2), 97-107.
- Chu, H., Li, M. H., Huang, Y. C., & Lee, S. Y. (2013). Simultaneous transcutaneous electrical nerve stimulation mitigates simulator sickness symptoms in healthy adults: a crossover study. *BMC Complement Altern Med*, *13*, 84.
- de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, *293*(5532), 1164-1166.
- Diemunsch, P., Joshi, G. P., & Brichant, J. F. (2009). Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, *103*(1), 7-13.
- Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, *59*(2), 195-206.
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*, *12*(3), 191-204.
- Ezzo, J., Streitberger, K., & Schneider, A. (2006a). Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *J Altern Complement Med*, *12*(5), 489-495.
- Ezzo, J., Richardson, M. A., Vickers, A.J., Allen, C., Dibble, S. L., Issell, B. F., Lao, L., Pearl, M., Ramirez, G., Roscoe, J., Shen, J., Shivnan, J.C., Streitberger, K., Treish, I., & Zhang, G. (2006b). Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD002285.
- Fässler, M., Meissner, K., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., & Linde, K. (2015). A systematic review found no consistent difference in effect between more and less intensive placebo interventions. *J Clin Epidemiol*, *68*(4), 442-451.
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*, *375*(9715), 686-695.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Finset, A., Simonsen, T., & Johansen, O. (2006). Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *J Psychosom Res*, *61*(1), 81-89.
- Gavrylyuk, G., Ehrh, O., & Meissner, K. (2010). Keine Effekte von placeboinduzierten Erwartungen auf die Pupillengröße und die Augenakkommodation. *Med Psychol*, *19*(3, 4), 154-160.
- Geers, A. L., Helfer, S. G., Kosbab, K., Weiland, P. E., & Landry, S. J. (2005). Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res*, *58*(2), 121-127.
- Golding, J. F. (1998). Motion sickness susceptibility questionnaire revised and its relationship to other forms of sickness. *Brain Res Bull*, *47*(5), 507-516.
- Golding, J. F., & Gresty, M. A. (2015). Pathophysiology and treatment of motion sickness. *Curr Opin Neurol*, *28*(1), 83-88.

- Haniadka, R., Popouri, S., Palatty, P. L., Arora, R., & Baliga, M. S. (2012). Medicinal plants as antiemetics in the treatment of cancer: a review. *Integr Cancer Ther*, *11*(1), 18-28.
- Holmes, A. M., Rudd, J. A., Tattersall, F. D., Aziz, Q., & Andrews, P. L. (2009). Opportunities for the replacement of animals in the study of nausea and vomiting. *Br J Pharmacol*, *157*(6), 865-880.
- Horing, B., Weimer, K., Muth, E. R., & Enck, P. (2015). Prediction of symptom change in placebo versus no-treatment group in experimentally induced motion sickness. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, *40*(3), 163-172.
- Horing, B., Weimer, K., Schrade, D., Muth, E. R., Scisco, J. L., Enck, P., & Klosterhalfen, S. (2013). Reduction of motion sickness with an enhanced placebo instruction: an experimental study with healthy participants. *Psychosom Med*, *75*(5), 497-504.
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD003974.
- Hróbjartsson, A., Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2011). Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *J Clin Epidemiol*, *64*(11), 1223-1229.
- Jordan, K., Schmoll, H. J., & Aapro, M. S. (2007). Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*, *61*(2), 162-175.
- Kaptchuk, T. J. (1998). Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*, *351*(9117), 1722-1725.
- Kaptchuk, T. J., Goldman, P., Stone, D. A., & Stason, W. B. (2000). Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*, *53*(8), 786-792.
- Kaptchuk, T. J., Stason, W. B., Davis, R. B., Legedza, A. R., Schnyer, R. N., Kerr, C. E., Stone, D.A., Nam, B.H., Kirsch, I., & Goldman, R. H. (2006). Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*, *332*(7538), 391-397.
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2012). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis* (20 ed.): Selbstverl. des Verf., 398-405.
- Kennedy, R. S., Lane, N. E., Berbaum, K. S., & Lilienthal, M. G. (1993). Simulator Sickness Questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness. *Int J Aviat Psychol*, *3*(3), 203-220.
- Kerr, C. E., Milne, I., & Kaptchuk, T. J. (2008). William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J R Soc Med*, *101*(2), 89-92.
- Lee, A., & Fan, L. T. (2009). Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003281.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Witte, E. A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*, *159*(1), 122-129.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, *2*(8091), 654-657.
- Levine, M. E., Stern, R. M., & Koch, K. L. (2006). The effects of manipulating expectations through placebo and nocebo administration on gastric tachyarrhythmia and motion-induced nausea. *Psychosom Med*, *68*(3), 478-486.
- Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E. A., Vickers, A., & White, A. R. (2016). Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*(6), CD001218.
- Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Manheimer, E., Vickers, A., & White, A. R. (2009). Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD001218.
- Linde, K., Niemann, K., & Meissner, K. (2010b). Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects. *Forsch Komplementmed*, *17*(5), 259-264.
- Linde, K., Niemann, K., Schneider, A., & Meissner, K. (2010a). How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*, *8*, 75.
- Linde, K., Vickers, A., Hondras, M., ter Riet, G., Thormählen, J., Berman, B., & Melchart, D. (2001). Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 1: acupuncture. *BMC Complement Altern Med*, *1*, 3.

- Lund, I., & Lundeberg, T. (2006). Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med*, 24(1), 13-15.
- Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2010). Is fear of pain related to placebo analgesia? *J Psychosom Res*, 68(4), 369-377.
- Matthews, A., Haas, D. M., O'Mathuna, D. P., Dowswell, T., & Doyle, M. (2014). Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD007575.
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*, 159(5), 728-737.
- Meissner, K. (2009). Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res*, 66(5), 391-398.
- Meissner, K. (2011). Wie wirkt ein Placebo? Übersicht zum aktuellen Stand der Placeboforschung. *Internist Prax*, 54, 579-588.
- Meissner, K., Bingel, U., Colloca, L., Wager, T. D., Watson, A., & Flaten, M. A. (2011b). The placebo effect: advances from different methodological approaches. *J Neurosci*, 31(45), 16117-16124.
- Meissner, K., Enck, P., Muth, E. R., Kellermann, S., & Klosterhalfen, S. (2009). Cortisol levels predict motion sickness tolerance in women but not in men. *Physiol Behav*, 97(1), 102-106.
- Meissner, K., Fässler, M., Rücker, G., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., Schneider, A., Antes, G., & Linde, K. (2013). Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*, 173(21), 1941-1951.
- Meissner, K., Kohls, N., & Colloca, L. (2011a). Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366(1572), 1783-1789.
- Meissner, K., & Linde, K. (2013): What are the best placebo interventions for the treatment of pain? In: Colloca, L., Flaten, M.A., Meissner, K. (eds.): *Placebo and Pain: From Bench to Bedside* Elsevier/Academic Press (Amsterdam), 2013, 149-157.
- Meissner, K., & Ziep, D. (2011). Organ-specificity of placebo effects on blood pressure. *Auton Neurosci*, 164(1-2), 62-66.
- Miller, F. G., & Colloca, L. (2009). The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioeth*, 9(12), 39-47.
- Müller, V., Remus, K., Hoffmann, V., Tschöp, M. H., & Meissner, K. (2016). Effectiveness of a placebo intervention on visually induced nausea in women – a randomized controlled pilot study. *J Psychosom Res*, 91, 9-11.
- Napadow, V., Sheehan, J. D., Kim, J., Lacount, L. T., Park, K., Kaptchuk, T. J., Rosen, B.R., & Kuo, B. (2013). The brain circuitry underlying the temporal evolution of nausea in humans. *Cereb Cortex*, 23(4), 806-813.
- Pfab, F., Winhard, M., Nowak-Machen, M., Napadow, V., Irnich, D., Pawlik, M., Bein, T., & Hansen, E. (2011). Acupuncture in critically ill patients improves delayed gastric emptying: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 112(1), 150-155.
- Quinn, V. F., & Colagiuri, B. (2014). Placebo interventions for nausea: a systematic review. *Ann Behav Med*, 49 (3), 449-462.
- Quinn, V. F., MacDougall, H. G., & Colagiuri, B. (2015). Galvanic vestibular stimulation: a new model of placebo-induced nausea. *J Psychosom Res*, 78(5), 484-488.
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Russell, J. L., & Maynard, L. J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain*, 136(3), 250-261.
- Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2012). The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: an experimental investigation. *Pain*, 153(12), 2473-2477.
- Ronel, J., Mehili, J., Ladwig, K. H., Blattler, H., Oversohl, N., Byrne, R. A., Bauer, A., Schneider, S., Linde, K., Henningsen, P., Lahmann, C., Noll-Hussong, M., & Meissner, K. (2011). Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography. *Am Heart J*, 162(3), 507-511.
- Roscoe, J. A., Bushunow, P., Morrow, G. R., Hickok, J. T., Kuebler, P. J., Jacobs, A., & Banerjee, T. K. (2004). Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a

Literaturverzeichnis

- University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer*, 101(11), 2701-2708.
- Rudd, J. A., & Naylor, R. J. (1996). An interaction of ondansetron and dexamethasone antagonizing cisplatin-induced acute and delayed emesis in the ferret. *Br J Pharmacol*, 118(2), 209-214.
- Sanger, G. J. (2009). Translating 5-HT receptor pharmacology. *Neurogastroenterol Motil*, 21(12), 1235-1238.
- Sanger, G. J., & Andrews, P. L. (2006). Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci*, 129(1-2), 3-16.
- Scheier, M. F., Carver, C. S., & Bridges, M. W. (1994). Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol*, 67(6), 1063-1078.
- Schmid, R., Schick, T., Steffen, R., Tschopp, A., & Wilk, T. (1994). Comparison of seven commonly used agents for prophylaxis of seasickness. *J Travel Med*, 1(4), 203-206.
- Stern, R. M. (2002). The psychophysiology of nausea. *Acta Biol Hung*, 53(4), 589-599.
- Streitberger, K., Ezzo, J., & Schneider, A. (2006). Acupuncture for nausea and vomiting: an update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*, 129(1-2), 107-117.
- Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., Von Korff, M., & Fordyce, W. E. (1994). The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*, 271(20), 1609-1614.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, 115(3), 338-347.
- Vickers, A. J., & de Craen, A. J. M. (2000). Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. *J Clin Epidemiol*, 53(2), 157-161.
- Vickers, A. J., Wilson, P., & Kleijnen, J. (2002). Acupuncture. *Qual Saf Health Care*, 11(1), 92-97.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1989). Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain*, 38(1), 109-116.
- Wagner, B. (2005). Der Wirkstoff Erwartung. *Psychologie heute*, 6, 60-63.
- Wilkinson, J. M. (2000). What do we know about herbal morning sickness treatments? A literature survey. *Midwifery*, 16(3), 224-228.
- Williamson, M. J., Thomas, M. J., & Stern, R. M. (2004). The contribution of expectations to motion sickness symptoms and gastric activity. *J Psychosom Res*, 56(6), 721-726.
- Witt, C. M., Meissner, K., Pach, D., Thiele, C., Ludtke, R., Ghadiyali, Z., Dieter, H.C., & Zimmermann-Viehoff, F. (2012). Stimulation of gastric slow waves with manual acupuncture at acupuncture points ST36 and PC6-a randomized single blind controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*, 24(5), 438-445, e211-432.
- Zhao, L., Chen, J., Liu, C. Z., Li, Y., Cai, D. J., Tang, Y., Yang, J., & Liang, F. R. (2012). A review of acupoint specificity research in China: status quo and prospects. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 543943.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370.
- Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichlos, T. E., & Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*, 25(34), 7754-7762.
- Zubieta, J. K., & Stohler, C. S. (2009). Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci*, 1156, 198-210.

8. Eidesstattliche Versicherung

Aichner, Simone Petra

Name, Vorname

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

Vergleich von zwei Placebobehandlungen mit und ohne taktilem Stimulus bei experimentell induzierter Übelkeit: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie

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.

Kriens, 19.07.2018

Ort, Datum

Simone Aichner

Unterschrift Doktorandin