

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



*Auswirkungen von akutem Stress auf Placeboeffekte in der Behandlung  
akuter Übelkeit – eine experimentelle Studie*

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

vorgelegt von  
Carmen Jacob

aus  
Baden-Baden

Jahr  
2022

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Karin Meißner

Mitberichterstatter: PD Dr. Irmgard Bumeder  
PD Dr. Thomas Düll

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Zusammenfassung .....  | v   |
| Abbildungsverzeichnis .....  | vii |
| Tabellenverzeichnis .....  | ix  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | xi  |
| 1. Einleitung .....  | 1   |
| 2. Theoretischer Hintergrund.....  | 3   |
| 2.1. Placebo und Placeboeffekt .....   | 3   |
| 2.1.1. Geschichtlicher Hintergrund .....   | 3   |
| 2.1.2. Versuch einer Definition und Konzeptualisierung von Placeboeffekten .....   | 5   |
| 2.1.3. Wirkmechanismen und Erklärungsmodelle für Placeboeffekte .....  | 6   |
| 2.1.3.1. Beobachtungsassoziierte Erklärungen.....  | 7   |
| 2.1.3.2. Psychologische Faktoren .....   | 7   |
| 2.1.3.3. Neurobiologische Faktoren.....  | 9   |
| 2.1.3.3.1. Botenstoffe .....   | 9   |
| 2.1.3.3.2. Anatomische Überlegungen.....   | 13  |
| 2.1.3.4. Tabellarische Übersicht über Placeboeffekte in der Behandlung<br>verschiedener Symptomkomplexe und ihre Wirkmechanismen ..... | 16  |
| 2.2. Nausea .....  | 18  |
| 2.2.1. Einführung .....  | 18  |
| 2.2.2. Kinetosen .....   | 19  |
| 2.2.3. Autonome Veränderungen bei Übelkeit .....   | 21  |
| 2.2.4. Humorale Veränderungen bei Übelkeit .....   | 21  |
| 2.3. Placebos in der Behandlung von Nausea .....   | 22  |
| 2.4. Stress .....  | 23  |
| 2.5. Placebos und Stress .....   | 26  |
| 3. Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit.....  | 28  |
| 4. Material und Methoden .....   | 31  |
| 4.1. Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission .....  | 31  |
| 4.2. Studienteilnehmer .....   | 31  |
| 4.2.1. Rekrutierung .....  | 32  |
| 4.2.2. Vortest .....   | 33  |
| 4.3. Studiendesign .....   | 35  |
| 4.4. Verblindung und Randomisierung .....  | 35  |

|   |    |
|---|----|
| 4.5. Nauseainduktion.....                           | 36 |
| 4.6. Stressinduktion.....                           | 37 |
| 4.7. Placebosuggestion.....                         | 38 |
| 4.7.1. Kontrollgruppe .....                         | 38 |
| 4.8. Zielparameter .....                            | 39 |
| 4.8.1. Primäre Zielparameter .....                  | 39 |
| 4.8.1.1. <i>Behaviorale Parameter</i> .....         | 39 |
| 4.8.2.2. <i>Physiologische Parameter</i> .....      | 39 |
| 4.8.2. Datenerhebung für Manipulationschecks .....  | 40 |
| 4.8.2.1. <i>Stressintervention</i> .....            | 40 |
| 4.8.2.1.1. <i>Behaviorale Parameter</i> .....       | 40 |
| 4.8.2.1.1. <i>Physiologische Parameter</i> .....    | 40 |
| 4.8.2.2. <i>Placebointervention</i> .....           | 40 |
| 4.8.3. Datenerhebung zur Hypothesengewinnung.....   | 41 |
| 4.8.3.1. <i>Persönlichkeitsmerkmale</i> .....       | 41 |
| 4.8.3.2. <i>Physiologische Parameter</i> .....      | 41 |
| 4.8.3.3. <i>Substudie zum kognitiven Stil</i> ..... | 42 |
| 4.9. Durchführung .....                             | 42 |
| 4.9.1. Allgemeines .....                            | 42 |
| 4.9.2. Testraum .....                               | 42 |
| 4.9.3. Testleiter .....                             | 43 |
| 4.9.4. Versuchsablauf .....                         | 43 |
| 4.9.5. Datenerhebung.....                           | 46 |
| 4.9.5.1. <i>Behaviorale Parameter</i> .....         | 46 |
| 4.9.5.1.1. <i>Symptome</i> .....                    | 46 |
| 4.9.5.1.2. <i>Stimmung</i> .....                    | 46 |
| 4.9.5.1.3. <i>Erwartung</i> .....                   | 47 |
| 4.9.5.1.4. <i>CRT</i> .....                         | 47 |
| 4.9.5.2. <i>Physiologische Parameter</i> .....      | 48 |
| 4.9.5.2.1. <i>Autonome Parameter</i> .....          | 48 |
| 4.9.5.2.2. <i>Humorale Parameter</i> .....          | 49 |
| 4.9.6. Statistische Analysen.....                   | 49 |
| 4.10. Finanzielle Unterstützung .....               | 50 |
| 5. Ergebnisse.....                                  | 51 |

|   |    |
|---|----|
| 5.1. Studienpopulation .....  | 51 |
| 5.2. Hypothesentests .....  | 53 |
| 5.2.1. Symptomratings.....  | 53 |
| 5.2.2. Elektrogastrogramm .....   | 56 |
| 5.3. Manipulationschecks.....   | 58 |
| 5.3.1. Stressintervention .....   | 58 |
| 5.3.1.1. <i>Stress und Stimmung</i> .....   | 58 |
| 5.3.1.2. <i>Cortisol</i> .....  | 61 |
| 5.3.2. Erwartungsmanipulation.....  | 63 |
| 5.4. Deskriptive Statistik und Explorative Analysen .....   | 65 |
| 5.4.1. Behaviorale Parameter.....   | 65 |
| 5.4.1.1. <i>Symptomratings</i> .....  | 65 |
| 5.4.1.1.1. <i>Vortest</i> .....   | 65 |
| 5.4.1.1.2. <i>Haupttest – Symptomatik im Zeitverlauf</i> .....                                      | 66 |
| 5.4.1.1.3. <i>Vergleich zwischen Vor- und Haupttest in der Natürlichen<br/>Verlaufsgruppe</i> ..... | 70 |
| 5.4.1.2. <i>Stimmung und Anspannung</i> .....   | 70 |
| 5.4.1.2.1. <i>Stimmung und Anspannung im Zeitverlauf</i> .....                                      | 70 |
| 5.4.1.3. <i>Erwartung</i> .....   | 75 |
| 5.4.1.3.1. <i>Erwartung im Zeitverlauf</i> .....  | 75 |
| 5.4.1.3.2. <i>Vermutete Gruppenzuteilung</i> .....  | 76 |
| 5.4.2. Physiologische Parameter .....   | 78 |
| 5.4.2.1. <i>Elektrogastrogramm (NTT-Ratio) im Zeitverlauf</i> .....                                 | 78 |
| 5.4.2.2. <i>Cortisolspiegel im Zeitverlauf</i> .....  | 79 |
| 5.4.2.3. <i>Herzfrequenz im Zeitverlauf</i> .....   | 80 |
| 5.5. Cognitive Reflection Test .....  | 83 |
| 5.5.1. Einfluss der Stressbedingung auf CRT Scores .....  | 83 |
| 5.5.2. CRT Scores und individuelle Stressparameter .....  | 83 |
| 5.5.3. CRT Scores und Symptomratings .....  | 84 |
| 6. Diskussion .....   | 86 |
| 6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....   | 86 |
| 6.2. Methodendiskussion.....  | 87 |
| 6.2.1. Studiendesign .....  | 87 |
| 6.2.2. Placebointervention .....  | 90 |
| 6.2.3. Nauseainduktion .....  | 91 |

|  |     |
|--|-----|
| 6.2.4. Stressinduktion .....   | 92  |
| 6.2.5. Zielparameter.....  | 93  |
| 6.2.5.1. <i>behaviorale Parameter</i> .....                            | 93  |
| 6.2.5.2. <i>Physiologische Parameter</i> .....                         | 94  |
| 6.2.5.2.1. <i>Cortisol</i> .....                                       | 94  |
| 6.2.5.2.2. <i>EKG</i> .....  | 95  |
| 6.2.5.2.3. <i>EKG</i> .....  | 95  |
| 6.3. Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur ..... | 95  |
| 6.3.1. primäre Endpunkte .....   | 95  |
| 6.3.1.1. <i>Einfluss der Placebointervention</i> .....                 | 95  |
| 6.3.1.2. <i>Einfluss der Stressintervention</i> .....                  | 98  |
| 6.3.1.3. <i>Interaktion von Stress- und Placebointervention</i> .....  | 99  |
| 6.3.2. Stimmung .....  | 102 |
| 6.3.3. Erwartung .....   | 103 |
| 6.3.4. Vermutete Gruppenzuteilung .....                                | 105 |
| 6.3.5. Kognition .....   | 106 |
| 6.3.5.1. <i>Kognition und Placebo</i> .....                            | 106 |
| 6.3.5.2. <i>Kognition und Stress</i> .....                             | 106 |
| 7. Zusammenfassung und Ausblick.....                                   | 108 |
| Literaturverzeichnis .....   | 112 |
| Anhang .....   | 135 |
| Danksagung .....   | 142 |
| Affidavit .....  | 143 |

# Zusammenfassung

---

## Hintergrund

Nausea ist ein weitverbreitetes Symptom und Nebenwirkung vieler Therapien. Es ist eine Vielzahl verschiedener Antiemetika verfügbar; allerdings lindern diese in erster Linie Emesis, nicht jedoch Nausea. In der Literatur ist die Rolle von Lernvorgängen und (mal-)adaptiven Prozessen in der Entstehung von Nausea in beiderlei Richtung vielfach beschrieben: Einerseits zeigt das Beispiel der antizipatorischen Übelkeit in der Chemotherapie, wie Lernvorgänge Symptome verstärken können. Andererseits zeigen Metaanalysen einen signifikanten Placeboeffekt in der Behandlung von Nausea, der auf die Existenz potenter adaptiver Prozesse in Nauseaentstehung und -verarbeitung hindeutet. Ein tieferes Verständnis dieser neurobiologischen Vorgänge ist elementar um die Therapieoptionen für dieses häufige Symptom zu verbessern. In der vorliegenden Untersuchung werden diese in einem Placebomodell in Zusammenhang mit akutem Stress genauer betrachtet.

## Methodik

92 Frauen zwischen 18 und 35 Jahren, die zu Reiseübelkeit neigen, wurden in die Studie eingeschlossen und in einem 2x3 Design in „Stress/Nonstress“ (N=46/46) und in „Placebo/Verum/Kontrolle“ (N=40/12/40) randomisiert. Die Verumgruppen wurden lediglich für Verblindungszwecke eingeführt, da die Probanden so wahrheitsgemäß darüber informiert werden konnten, sie würden entweder eine etablierte Behandlung oder eine Placebobehandlung bekommen. In der Analyse wurden die Verumgruppen nicht betrachtet, sodass letztlich die Daten von 80 Probanden in einem 2x2 Design ausgewertet wurden. Für die Stressinduktion wurde der „Maastricht Acute Stress Test“ bzw. seine Kontrollversion verwendet (MAST, Smeets et al., 2012). Die Verumbehandlung bestand aus Transkutaner Elektrischer Nervenstimulation (TENS) am P6 Akkupunkturpunkt. In der Placebogruppe wurde TENS an einem Dummy-Punkt appliziert. Nausea wurde mit einem Vektionsreiz induziert. Eine Projektion von schwarzen und weißen vertikalen Streifen auf eine semizylindrische, semitransparente eine Rotationsillusion, die bei suszeptiblen Personen zu Übelkeit führt. Es wurden physiologische (Elektrogastrogramm, Cortisolspiegel, Herzfrequenzvariabilität) und behaviorale Daten (u.a. Symptomratings mittels numerischer Ratingskala; validierte Fragebögen wie

„PANAS“ (Watson et al., 1988) und „STAI State“ (Spielberger, 2010)) erhoben. Primäre Endpunkte waren subjektive Übelkeit auf einer Numerischen Ratingskala und myoelektrische gastrische Aktivität (Normo-To-Tachy Ratio). Weitere Daten wurden in explorativen Analysen ausgewertet.

## Ergebnisse

Die Placebointervention reduzierte subjektive Übelkeit signifikant ( $F(2,79)=35.73$ ,  $p<.001$ ,  $\eta^2=.323$ ). Dieser Effekt wurde nicht durch akuten Stress beeinträchtigt (Vergleichsanalysen zwischen Placebo/Stress und Placebo/Nonstress-Bedingung nicht signifikant). Analyse der myoelektrischen gastrischen Aktivität zeigte dagegen eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Stress“ und „Placebo“ ( $F(2,79)=4.68$ ,  $p<.05$ ,  $\eta^2=.059$ ). Ein Effekt der Placebointervention auf myoelektrische gastrische Aktivität ließ sich nur in der Kontroll- (=Nonstress-), nicht der Stressbedingung beobachten.

## Fazit

Die Placebointervention hatte einen starken Einfluss auf subjektive Übelkeit, der gegenüber der akuten Stressintervention resistent war. Physiologische Parameter dagegen zeigten nur in der Kontrollbedingung (=Nonstressbedingung) einen messbaren Placeboeffekt. Dies deutet darauf hin, dass akuter Stress die Entstehung von Placeboeffekten zumindest auf physiologischer Ebene beeinträchtigen könnte.

# Abbildungsverzeichnis

---

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Auslöser und Subtypen von Nausea.....   | 19 |
| Abbildung 2: Auswirkungen von Stress auf das Gehirn .....                                      | 24 |
| Abbildung 3: Studiendesign .....   | 35 |
| Abbildung 4: Testraum.....   | 37 |
| Abbildung 5: Ablauf des Experiments .....  | 44 |
| Abbildung 6: CONSORT Flow-Diagramm.....  | 52 |
| Abbildung 7: Nausea in Phase IV .....  | 53 |
| Abbildung 8: Gefühl der Eigenbewegung in Phase IV (Baselinedifferenzen).....                   | 54 |
| Abbildung 9: Schwindel in Phase IV .....   | 55 |
| Abbildung 10: Motion Sickness Questionnaire Score in Phase IV (Baselinedifferenzen)<br>.....   | 55 |
| Abbildung 11: Elektrogastrogramm (Normo-To-Tachy Ratio, NTT-Ratio) in Phase IV<br>.....        | 56 |
| Abbildung 12: STAI 2 Scores .....  | 59 |
| Abbildung 13: STAI 2 Scores (Baselinedifferenz).....   | 59 |
| Abbildung 14: PANAS N2 Scores .....  | 60 |
| Abbildung 15: PANAS N2 Scores (Baselinedifferenz) .....  | 60 |
| Abbildung 16: Änderung der Cortisolspiegel in Probe 3 .....                                    | 61 |
| Abbildung 17: Relative Änderung der Cortisolspiegel in Probe 4.....                            | 62 |
| Abbildung 18: Erwartete maximale Übelkeit Ende Phase III .....                                 | 64 |
| Abbildung 19: Nausearatings im Vortest dargestellt nach Gruppenzuteilung im<br>Haupttest ..... | 66 |
| Abbildung 20: Nausea im Zeitverlauf .....  | 68 |
| Abbildung 21: Gefühl der Eigenbewegung im Zeitverlauf.....                                     | 68 |
| Abbildung 22: Schwindel im Zeitverlauf .....   | 69 |
| Abbildung 23: Motion Sickness Questionnaire Scores im Zeitverlauf.....                         | 69 |
| Abbildung 24: Anspannung im Zeitverlauf.....   | 71 |
| Abbildung 25: Stimmung im Zeitverlauf .....  | 72 |
| Abbildung 26: Erwartete maximale Übelkeit im Zeitverlauf.....                                  | 75 |
| Abbildung 27: Vermutete Gruppenzuteilung .....   | 76 |
| Abbildung 28: Übelkeitsreduktion in Abhängigkeit der vermuteten Gruppenzuteilung               | 77 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 29: Normo-To-Tachy Ratio (NTT-Ratio) im Zeitverlauf .....   | 79 |
| Abbildung 30: Cortisolspiegel im Zeitverlauf.....   | 80 |
| Abbildung 31: Herzfrequenz im Zeitverlauf .....   | 81 |
| Abbildung 32: Übelkeitsreduktion und Anzahl intuitiver Falschantworten (CRT) in den<br>Placebogruppen ..... | 84 |
| Abbildung 33: Komponenten von Kontext- (=Placebo-)effekten nach Di Blasi, 2001 .                            | 89 |

# Tabellenverzeichnis

---

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Übersicht über biologische Wirkmechanismen von Placeboeffekten (adaptiert nach Finniss et al., 2010).....                       | 16 |
| Tabelle 2: „Dual-Process“ Theorien (adaptiert nach Stanovich und West, 2000) .....   | 26 |
| Tabelle 3: Studienausschlusskriterien .....  | 34 |
| Tabelle 4: Cognitive Reflection Test.....  | 47 |
| Tabelle 5: Effekte von Stress und Intervention auf Übelkeitsratings in Phase IV .....  | 53 |
| Tabelle 6: Effekte von Stress und Intervention auf Symptomerleben in Phase IV .....  | 54 |
| Tabelle 7: Effekt von Stress und Intervention auf Magenaktivität (NTT-Ratio) .....   | 57 |
| Tabelle 8: Stress- und Stimmungsparameter nach Stressinduktion (MAST).....   | 58 |
| Tabelle 9: Cortisolspiegel direkt nach Stressinduktion (MAST) .....  | 61 |
| Tabelle 10: Einfluss von Stress und Intervention auf die relative Änderung der Cortisolspiegel im Verlauf .....                            | 63 |
| Tabelle 11: Erwartete maximale Übelkeit Ende Phase III .....   | 63 |
| Tabelle 12: Symptome Vortest .....   | 65 |
| Tabelle 13: Vergleich der Symptome in Interventions- und Kontrollgruppen in Phase V .....  | 67 |
| Tabelle 14: Symptomunterschied zwischen Vor- und Haupttest in der Natürlichen Verlaufsgruppe.....  | 70 |
| Tabelle 15: Unterschied Stimmungs- und Anspannungsänderung durch Suggestion in Nonstress-Placebo- (NP-) und Stress-Placebogruppe (SP)..... | 73 |
| Tabelle 16: Stimmung und Anspannung zu Beginn Phase III.....   | 73 |
| Tabelle 17: Stimmung und Anspannung Phase IV und V .....   | 74 |
| Tabelle 18: STAI und PANAS am Ende der Testsitzung .....   | 74 |
| Tabelle 19: Erwartete maximale Übelkeit zu verschiedenen Zeitpunkten .....   | 76 |
| Tabelle 20: Übelkeitsreduktion in Abhängigkeit von vermuteter Gruppeneinteilung in Placebogruppen .....                                    | 78 |
| Tabelle 21: Behandlungseffekte nach vermuteter Gruppeneinteilung .....   | 78 |
| Tabelle 22: Normo-To-Tachy Ratio (NTT-Ratio) in Phase I und II .....   | 79 |
| Tabelle 23: Herzfrequenz in Phase I und IV .....   | 81 |
| Tabelle 24: Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (LF/HF; RMSSD) in Abhängigkeit von Stress und Intervention .....                     | 82 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Anzahl Intuitiver Falschantworten im Cognitive Reflection Test (IIAs) und subjektiven Stressparametern ..... | 84  |
| Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Anzahl der intuitiven Falschantworten (IIAs) im CRT und Übelkeitsreduktion .....                             | 85  |
| Tabelle 27: Tabellarische Übersicht der Ergebnisse .....   | 87  |
| Tabelle 28: Übersicht Studienausschlüsse.....  | 135 |
| Tabelle 29: Studienausschlüsse nach Häufigkeit.....  | 136 |
| Tabelle 30: Demographische Daten .....   | 137 |
| Tabelle 31: Gesundheits- und Zyklusdaten nach Gruppe.....  | 138 |
| Tabelle 32: Psychometrische Daten nach Gruppe.....   | 139 |
| Tabelle 33: Symptomratings im Vortest (Baselinedifferenzen), dargestellt nach Gruppenzugehörigkeit im Haupttest .....                          | 140 |
| Tabelle 34: CRT Scores nach Gruppe .....   | 141 |

# Abkürzungsverzeichnis

---

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Abb.</b>      | Abbildung   |
| <b>ANS</b>       | Autonomes (vegetatives) Nervensystem  |
| <b>bspw.</b>     | beispielsweise  |
| <b>ca.</b>       | circa   |
| <b>CAN</b>       | zentrales vegetatives Netzwerk (central autonomous network)   |
| <b>CCK</b>       | Cholecystokinin   |
| <b>CRT</b>       | Cognitive Reflection Test   |
| <b>EGG</b>       | Elektrogastrogramm  |
| <b>EKG</b>       | Elektrokardiogramm  |
| <b>etc.</b>      | et cetera   |
| <b>fMRT</b>      | Funktionelle Magnetresonanztomographie  |
| <b>HADS</b>      | Hospital Anxiety and Depression Scale   |
| <b>HPA-Achse</b> | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse<br>(hypothalamus-pituitary-adrenal axis)   |
| <b>HRV</b>       | Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability)   |
| <b>ICD-10</b>    | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und<br>verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International<br>Statistical Classification of Diseases and Related Health<br>Problems) |
| <b>IAs</b>       | Intuitive Falschantworten (intuitive incorrect answers)   |
| <b>LF/HF</b>     | Verhältnis der Power im Tieffrequenzbereich zur Power im<br>Hochfrequenzbereich (low frequency to high frequency)   |
| <b>MAST</b>      | Maastricht Acute Stress Test  |
| <b>NAC</b>       | Nucleus Accumbens   |
| <b>NASA</b>      | National Aeronautics and Space Administration, US-<br>amerikanische Aeronautik- und Raumfahrtsbehörde   |
| <b>NC-Gruppe</b> | Nonstress-Kontroll-Gruppe   |
| <b>NP-Gruppe</b> | Nonstress-Placebo-Gruppe  |
| <b>NRS</b>       | Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale)   |
| <b>NSAID</b>     | nichtsteroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-<br>inflammatory drug)   |

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>NTCs</b>      | Kontrollgruppen ohne Behandlung (no treatment controls)   |
| <b>NTT-Ratio</b> | Normo-to-tachy Ratio, Verhältnis von normaler zu tachygastraler Aktivität   |
| <b>OFC</b>       | orbitofrontaler Cortex  |
| <b>PAG</b>       | periaquäduales Grau   |
| <b>PANAS</b>     | Positive and Negative Affect Schedule   |
| <b>RMSSD</b>     | Quadratischer Mittelwert der sukzessiven Unterschiede der R-R-Intervalle (root mean square of the successive differences) |
| <b>SAM-Achse</b> | Sympathikus-Nebennierenachse (sympathetic-adrenal-medullary axis)   |
| <b>SC-Gruppe</b> | Stress-Kontroll-Gruppe  |
| <b>SP-Gruppe</b> | Stress-Placebo-Gruppe   |
| <b>SSRP</b>      | signifikantes Schein-assoziiertes metabolisches Kovarianzmuster (significant sham-related metabolic covariance pattern)   |
| <b>STAI</b>      | State Trait Anxiety Inventory   |
| <b>Tab.</b>      | Tabelle   |
| <b>TENS</b>      | transkutane elektrische Nervenstimulation   |
| <b>VIMS</b>      | visuell induzierte Reiseübelkeit (visually induced motion sickness)   |
| <b>vmPFC</b>     | ventromedialer präfrontaler Cortex  |

# 1. Einleitung

---

Der Einfluss von Lernvorgängen auf Entstehung und Chronifizierung von Symptomen wie Schmerz (Mansour et al., 2014) und Übelkeit (Stockhorst et al., 2007) ist vielfach beschrieben. Mit einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen ist die Neuroplastizität in den Fokus der klinischen Neurowissenschaften gerückt. Die Rolle (mal-)adaptiver Lernvorgänge und Neuroplastizität ist beispielsweise im Kontext von chronischen Schmerzen (Bushnell et al., 2013), affektiven Störungen (Drevets, 2004) und Neurorehabilitation (Flachenecker, 2015) beschrieben.

Das Fördern adaptiver Neuroplastizität als therapeutischer Ansatzpunkt ist daher ein Bereich von wachsendem Interesse (Sibille et al., 2016), insbesondere für Symptomkomplexe mit unzureichenden pharmakologischen Therapiemöglichkeiten wie chronische Schmerzen (Park und Moon, 2010) oder auch Übelkeit (Andrews und Sanger, 2014).

Adaptive Prozesse lassen sich nicht nur mit spezialisierten Interventionen wie beispielsweise neurorehabilitative Maßnahmen und transkranielle Neurostimulation unterstützen (Flachenecker, 2015, Halko et al., 2011). Auch allgemeine Maßnahmen wie körperliche Aktivität (Cassilhas et al., 2016), Stressmodulation und soziale Interaktion (Davidson und McEwen, 2012) beeinflussen Gehirnfunktion und -struktur.

Hiervon sind der klinische Kontext und die therapeutische Interaktion zwischen Arzt<sup>1</sup> und Patient nicht ausgenommen. In der Literatur sind wirkungsstarke Behandlungseffekte, die sich auf das therapeutische Setting *per se* (im Gegensatz zu speziellen Behandlungsfaktoren wie beispielsweise pharmakologische Eigenschaften) zurückführen lassen, vielfach beschrieben (Benedetti et al., 2011b, Wager und Atlas, 2015).

Placebos bieten als „inerte Intervention“ ein hervorragendes Modell, um diese unspezifischen Behandlungsfaktoren zu untersuchen. Ein besseres Verständnis der Wirkweise von Placeboeffekten ist nicht nur von akademischem Interesse. Vielmehr ist davon auszugehen, dass sich Erkenntnisse über unspezifische Behandlungseffekte auf

---

<sup>1</sup> Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird das generische Maskulinum verwendet.

den klinischen Kontext übertragen lassen und Therapieeffekte so generell optimiert werden könnten.

Ein Modulationsfaktor adaptiver Prozesse, dem im klinischen Alltag große Bedeutung zukommt, ist Stress. Der Zusammenhang zwischen Stress und Gesundheitszustand ist bidirektional: Krankheit verursacht Stress (Antoni et al., 2006) und Stress, insbesondere wenn prolongiert, nimmt über eine Vielzahl von Mechanismen Einfluss auf die psychische und somatische Gesundheit (Cohen et al., 2007, McEwen, 1998a).

Die Interaktion dieser beiden klinisch relevanten Faktoren (unspezifische Behandlungseffekte und Stress) wird in dieser Arbeit experimentell untersucht. Auf der Basis von psychoneuroendokrinen und neurobiologischen Überlegungen wird die Hypothese geprüft, ob akuter Stress das Ansprechen auf eine Placebointervention in einem experimentellen Nauseaparadigma beeinträchtigt. Nausea (Übelkeit) eignet sich als klinisches Symptom für diese Untersuchungen besonders gut, nicht zuletzt aufgrund des subjektiven Charakters und der bisher nur wenig zufriedenstellenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten (Andrews und Sanger, 2014). Die Untersuchung von Stress in diesem Zusammenhang erlaubt es außerdem, die affektiven Komponenten von Krankheitssymptomen und Therapieeffekten näher zu untersuchen.

Im Folgenden soll zunächst der theoretische Hintergrund von Placebos und Placeboeffekten erläutert und der aktuelle Stand der Wissenschaft zu Nausea und Kinetosen dargestellt werden. Nach einer Zusammenstellung von Untersuchungen zu Placeboeffekten in der Behandlung von Nausea soll auf die Rolle von Stress in Krankheit und Therapie eingegangen werden. Darauf aufbauend wird die Rationale der vorliegenden Untersuchung entwickelt werden.

## 2. Theoretischer Hintergrund

---

### 2.1. Placebo und Placeboeffekt

#### 2.1.1. Geschichtlicher Hintergrund

Schon in der Antike war bekannt, dass das Wirkungsvolle einer Behandlung über die spezifische Wirkung eines Heilmittels hinausgeht. Platon zufolge bemerkte Sokrates, dass es für die Heilwirkung essenziell sei, dem Kranken die Wirkung des Elixiers überzeugend und mit den richtigen Worten zu erklären (Rüegg, 2007).

Dieses Phänomen wurde seit dem späten 18. Jahrhundert mit dem Terminus „Placebo“ beschrieben. Zuvor fand sich das Wort in seiner wörtlichen Bedeutung des lateinischen Verbes „placere“ (placebo, 1. Person Singular aktiv Indikativ im Futur I – ich werde gefallen) insbesondere in theologischer Literatur (Oxford Dictionary, Definition Placebo, 2017). Als Placebos wurden jene Heilmittel beschrieben, deren Zweck es war, den Patienten zufriedenzustellen, ihm „zu gefallen“ – im Gegensatz zu „echten“ Mitteln, deren Sinn im Heilen der Krankheit lag (Shahar und Shahar, 2013).

Austin Flint gilt als einer der ersten neuzeitlichen Wissenschaftler, der Patienten eine Scheinbehandlung verabreichte, um deren „moralischen Effekt“ („moral effect of a remedy“) zu nutzen. Diese Methode wurde als „placeboartiges Heilmittel bei Rheumatismus“ bekannt („placeboic remedy for rheumatism“, beides S. 21, Flint, 1863). Obwohl dieser „pious fraud“ (frommer Betrug), wie Thomas Jefferson sagte (Brief an Caspar Wistar, 21.06.1807, S. 3), im klinischen Alltag weit verbreitet war (JAMA Editors, 1903), rückte er erst in der Mitte des letzten Jahrhunderts ins wissenschaftlichen Interesse. Der Placeboeffekt wurde zunächst als Störvariable („nuisance“, S. 195, Enck et al., 2008) gesehen, welche die Ergebnisse der Grundlagenforschung, vor allem aber der klinische Forschung verzerrt. 1955 beklagte Beecher in seinem viel zitierten Aufsatz „The Power of Placebo“ das fehlende wissenschaftliche Interesse an Placeboeffekten. Das Nichtbeachten von Placeboeffekten habe „zerstörerische Auswirkung“ („devastating effects“) auf experimentelle Studien und vernünftige klinische Entscheidungsfindung (S. 1603, Beecher, 1955). In der Folge dieses Aufsatzes sei die Biomedizin vom Oxymoron-ähnlichen Konzept eines Effektes, der durch etwas Inertes verursacht wird, regelrecht

heimgesucht worden, schreibt Kaptchuk („haunt“, S.1723, Kaptchuk, 1998). Bis heute hofft man, durch genaueres Verständnis des Placeboeffektes die Aussagekraft von klinischen Studien insbesondere in kleineren Stichproben erhöhen zu können (Hall et al., 2015). Dies erklärt auch das vielleicht zunächst paradox erscheinende Interesse von Pharmafirmen, Studien zum Verständnis von Placeboeffekten zu finanzieren (Sandler, 2005). Ko und Kollegen schlagen beispielsweise vor, „sham-susceptible individuals“ – also Personen, die für Scheinbehandlungen suszeptibel sind – anhand ihrer Gehirnaktivität in einer funktionellen Kernspintomographie (fMRI) zu erkennen und von vorneherein aus klinischen Effektivitätsstudien auszuschließen (Ko et al., 2014). Andere Studien legen nahe, dass Genanalysen in Zukunft helfen könnten, Placeboresponder zu identifizieren (Colagiuri et al., 2015, Hall et al., 2012, Hall et al., 2015).

Die systematische Untersuchung des Placebophänomens begann in der Mitte des 20. Jahrhunderts. 1946 beobachtete Elvin Morton Jellinek, dass ein Großteil seiner untersuchten Kopfschmerzpatienten eine Schmerzverbesserung angab, nachdem ihnen ein Scheinmedikament verabreicht wurde: 120 von 199 Patienten reagierten auf die Placebos. Er erklärte das damit, dass diese Probanden „psychologische Kopfschmerzen“ („psychological headaches“, S. 90) und „eingebildete Schmerzen“ („imagined pain“, S. 90) hätten. Bei manchen Patienten sei dies weiter durch eine Hypochondrie verkompliziert, die sich darin äußere, dass sie den Arzt mit der Verbesserung ihres Zustandes beeindrucken wollten („complicated by hypochondriasis“, S. 90). Außerdem sei denkbar, dass einige der Probanden zwar somatische Kopfschmerzen hätten, aber empfänglich für Suggestionen seien, überlegte er (Jellinek, 1946). Nur kurze Zeit später aber gelang es Steward Wolf einen *messbaren* Placeboeffekt, oder in seinen Worten eine „messbare Medikamentenwirkung (...), die nicht den chemischen Eigenschaften der verabreichten Mittel zugeschrieben werden kann“, auf Organebene zu beschreiben („measurable 'drug effects' which are not attributable to the chemical properties of the agents administered“, S.100, Wolf, 1950). Er machte seine Beobachtungen an einem Patienten mit einer großen gastralen Fistel, die es erlaubte, die Mukosa zu sehen. Somit konnten Veränderungen in Farbe und Turgor direkt beobachtet und Sekretion und motorische Aktivität nach der Gabe von (Schein-)Medikamenten gemessen werden. Seitdem konnte der Placeboeffekt in Krankheitsbildern vieler weiterer Organsysteme objektiviert werden, beispielsweise in der Schmerzverarbeitung (Placeboanalgesie), der

respiratorischen Funktion (Änderung der funktionellen Einsekundenkapazität bei Asthmatikern) und kardiovaskulären Parametern (Puls, Blutdruck). Eine tabellarische Übersicht gibt Kapitel 3.1.3.4, Tabelle 1, S. 30.

Die Erkenntnis, dass Effekte von Medikamenten nicht durch ihre chemischen Eigenschaften zu erklären sind, führte dazu, dass randomisierte placebokontrollierte Studien zum Standard in der klinischen Forschung wurden. In der Version der *Declaration of Helsinki* von 1975 wurden Kontrollgruppen erstmalig erwähnt (World Medical Association, 1975) und ab 1996 wurde der Begriff „Placebo“ verwendet. Der Gebrauch von Placebos wurde explizit unterstützt, wo es bisher keine etablierte therapeutische oder diagnostische Methode gibt (World Medical Association, 1996). Dies ist inzwischen ausgeweitet worden: Placebokontrollierte Studien gelten unter gewissen Umständen auch dann vertretbar, wenn es bereits eine etablierte Therapie gibt, sofern dies aus wissenschaftlichen Gründen nötig ist (World Medical Association, 2013).

## 2.1.2. Versuch einer Definition und Konzeptualisierung von Placeboeffekten

Zwar gehört der Begriff „Placebo“ zum medizinischen Standardwortschatz. Eine einheitliche Definition des Placebobegriffes gibt es jedoch nicht (Bundesärztekammer, 2011). Placebos werden meist als inerte Substanzen beschrieben, die einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf haben (Shapiro, 1968). Ist der Effekt hingegen negativ, spricht man von „Nocebo“ (Hahn, 1997). Der neu geformte Begriff „Lessebo-Effekt“ beschreibt die Beobachtung, dass in klinischen Studien das Wissen darum, möglicherweise in der Placebogruppe zu sein, die Wirkung der echten Therapien im Vergleich zu unverblindeter Verumgabung einschränkt (Mestre et al., 2016, Mestre et al., 2014).

Die gängige Placebodefinition ist problematisch, ist sie im Grunde doch ein Oxymoron. Ein Placebo sei etwas ohne Wirkung („Inertes“), das eine positive Wirkung habe: “The oxymoron-like enigma of an effect produced by something that is inert”, kritisiert Kaptchuk (S. 1723, Kaptchuk, 1998). Als Argument gegen die Nutzung des Begriffs „Placeboeffekt“ wird außerdem der Einwand gebracht, dass ein Placeboeffekt auch ohne Placebos auftreten kann (Miller und Kaptchuk, 2008). Benedettis „open-hidden-Paradigma“ zeigt dies deutlich: Der analgetische Effekt von Morphin wird drastisch

reduziert und die anxiolytische Wirkung von Diazepam komplett aufgehoben, wenn die Medikamente von einer computergesteuerten Pumpe ohne Wissen des Patienten verabreicht werden. Dies veranschaulicht, wie die Wirkung „echter“ Medikamente gleichermaßen wie „Placeboeffekte“ von Kontextfaktoren beeinflusst wird. Neuere Definitionen beschreiben Placeboeffekte deshalb breiter als *biologische Reaktionen auf psychosoziale Umgebungsreize* bei der Verabreichung von inaktiven (*oder aktiven*) Behandlungen“ („biological responses to psychosocial environmental cues surrounding the administration of inactive (or active) treatments“, S. 285, Hall et al., 2015).

Placeboeffekte werden darüber hinaus mit Konzepten wie Hoffnung und Zuversicht (Eaves et al., 2014), Symbolkraft (Moerman, 1983), Ritualen (Kaptchuk et al., 2008a) Bedeutung (Moerman und Jonas, 2002), Glauben an die Behandlung (Hahn und Kleinman, 1983), und der Beziehung zwischen Patient und Arzt („Care-Response“) (Kaptchuk et al., 2008a) beschrieben. In diesem Zusammenhang wird außerdem von „unspezifischen Behandlungseffekten“ (Kaptchuk et al., 2008a) „Kontextheilung“ („contextual healing“, Kaptchuk et al., 2008a, Miller und Kaptchuk, 2008) und „interpersonaler Heilung“ („interpersonal healing“, Miller et al., 2009) gesprochen und die Bedeutung des „mindsets“ (Einstellung, Haltung, Mentalität, „Wahrnehmungslinse“) des Behandelten betont (Crum und Zuckerman, 2017).

„Den“ Placeboeffekt gibt es jedoch nicht. Placeboeffekte sind vielfältig, weshalb jeder Versuch, sie unter einem Begriff zusammenzufassen, scheitern muss (Miller und Kaptchuk, 2008). Eine Übersicht über verschiedene Effekte und Mechanismen, die mit Placeboantworten in Verbindung gebracht werden, gibt das folgende Kapitel.

### 2.1.3. Wirkmechanismen und Erklärungsmodelle für Placeboeffekte

Die verschiedenen Erklärungsansätze lassen sich in drei Gruppen aufteilen: beobachtungsassoziierte, psychologische und neurobiologische Faktoren. In der Erläuterung der verschiedenen Ansätze wird im Folgenden der Schwerpunkt auf neurobiologische Hypothesen gelegt.

### *2.1.3.1. Beobachtungsassoziierte Erklärungen*

Phänomene wie der Hawthorne-Effekt, „Patient-Report-Bias“, Regression zur Mitte und Spontanremission werden oft genannt, um Symptomverbesserungen der Placebogruppen in klinischen Studien zu erklären (Benedetti, 2008). Allerdings gehen Placeboeffekte über diese allgemeinen Phänomene hinaus, wie methodisch beispielsweise durch das Einführen sogenannter „No Treatment Controls“ (NTCs), Kontrollgruppen ohne Behandlung, gezeigt werden konnte (Hall et al., 2015). NTCs können beispielsweise „Wartelistengruppen“ sein, in denen die Studienteilnehmer glauben, noch nicht Teil der Beobachtung zu sein (Kaptchuk et al., 2008a).

### *2.1.3.2. Psychologische Faktoren*

**Erwartung und Erfahrung** beeinflussen die Wirkung von Behandlungen. Dies zeigt sich unter anderem daran, dass Medikamente, die ohne Wissen des Patienten verabreicht werden, eine geringere Wirkung zeigen als bei sog. „offener“ Gabe. Dies konnte für viele verschiedene Krankheitsbilder und Symptome gezeigt werden, bspw. Schmerz (Levine und Gordon, 1984), Migräne, Angsterkrankungen, M. Parkinson (Colloca et al., 2004), Herzfrequenz (Benedetti et al., 2003a) und Bronchodilatation/-konstruktion (Luparello et al., 1970). Selbstverständlich sind es nicht nur Informationen von medizinischem Fachpersonal, die die Erwartung von Patienten beeinflussen. Eine klinische Studie mit großer medialer Aufmerksamkeit um ein neues „Wundermittel“ zur Behandlung von Autismus berichtete beispielsweise deutlich größere Placeboeffekte als eine vergleichbare Studie mit weniger öffentlicher Berichterstattung (Sandler, 2005). Auch Markenwahrnehmung von Medikamenten und Preise beeinflussen deren Wirkstärke (Baba Shiv et al., 2005, Branthwaite und Cooper, 1981).

Mehrere Studien deuten außerdem darauf hin, dass wahrnehmbare „Nebenwirkungen“ der Placebobehandlungen Glaubwürdigkeit und damit Potenz erhöhen. So wurden z.B. mit Capsaicin versetzte Nasentropfen oder Koffein als wahrnehmbare und effektivere „aktive“, Placeboanalgetika verwendet (Bjorkedal und Flaten, 2011). Akupressur an einem Dummpunkt scheint darüber hinaus wirksamer zu sein als eine reine Berührung am richtigen Akupunkturpunkt (Hu et al., 1995).

Eng mit Erwartung verbunden sind **Lernvorgänge**, die – bewusst oder unbewusst – Basis für Vorhersagen und Erwartungen schaffen (Kirsch et al., 2004). Typischerweise werden drei verschiedene Arten von Lernvorgängen unterschieden: Klassische Konditionierung nach Pavlov (reflexartiges Lernen anhand von zeitlicher Korrelation von Reiz und unkonditionierter Reaktion (Pavlov und Anrep, 1928)), operante Konditionierung (Lernen durch Belohnung und Strafe/„Reward-Learning“ (Skinner, 1938)) und soziales Lernen (Lernen durch Beobachten (Bandura et al., 1969)). Alle drei Arten von Lernvorgängen sind an der Entstehung von Placeboeffekten beteiligt (Colloca und Miller, 2011, Weimer, 2014). Placebo-/Noceboeffekte nach klassischer Konditionierung konnten sowohl im Tiermodell (Ader und Cohen, 1975, Herrnstein, 1962) als auch in zahlreiche Humanstudien beschrieben werden (Benedetti et al., 2003b, Colloca und Miller, 2011, Giang et al., 1996, Goebel et al., 2008, Jensen et al., 2015b, Klosterhalfen et al., 2000, Lui et al., 2010, Stockhorst et al., 2006, Vits et al., 2011). Die Bedeutung von Belohnung in der Entstehung von Placeboeffekten wird in der „Placebo-Reward Theory“ („Placebo-Belohnungs-Theorie“ (de la Fuente-Fernández, 2009)) hervorgehoben. Mit dem Begriff „Placebo-by-Proxy“ (Grelotti und Kaptchuk, 2011) werden Placeboantworten durch Modelllernen beschrieben. Dies scheint insbesondere bei Kindern eine große Rolle zu spielen (Weimer, 2014). Doch auch erwachsene Probanden, die andere Probanden beim Angeben von Nebenwirkungen beobachten konnten, gaben in einer Studie doppelt so viele unerwünschte Wirkungen an wie Probanden der Kontrollgruppe, die einzeln befragt wurden (Faasse et al., 2015). In einem Experiment zur Placeboanalgesie, das die Wirkung von sozialem Lernen (Beobachten) mit klassischer Konditionierung und verbaler Suggestion verglich, zeigte sich Lernen durch Beobachten in ähnlichem Maße wirksam wie klassische Konditionierung, insbesondere bei Probanden mit hoher Empathiefähigkeit. Verbale Suggestion allein reduzierte Schmerzen in diesem Paradigma deutlich geringer (Colloca und Benedetti, 2009).

Erlernte Placeboeffekte scheinen auch unabhängig von bewussten Erwartungen aufzutreten. So zeigte sich beispielsweise, dass subliminal wahrgenommene Reize ausreichend sind, um starke Placebo-/Noceboeffekte in der Schmerzwahrnehmung zu erzielen (Jensen et al., 2015b, Jensen et al., 2012). Inwieweit die scharfe theoretische Trennung in Erwartungs- und konditionierte Effekte der Realität gerecht wird, wird diskutiert (Kirsch et al., 2004, Stewart-Williams und Podd, 2004). Neuere Ansätze versuchen kognitive Aspekte in der Theorie des assoziativen Lernens zu integrieren und

erweitern den Erwartungsbegriff auch auf unbewusste, implizite Erwartungen (Kirsch et al., 2004).

Neben Erwartung und Lernen wird Symptom- und Behandlungserleben auch von **emotionalen Faktoren** beeinflusst. Andrykowski und Gregg analysierten, dass Nausea im Rahmen einer Chemotherapie zwar unabhängig von der Erwartung der Patienten auftrat. Allerdings war das Auftreten von Übelkeit klar mit der Besorgnis der Patienten assoziiert (Andrykowski und Gregg, 1992). Eine „maligne Angst“ beeinflusst Behandlungsergebnisse stark und könnte durch eine übermäßig starke Stressreaktion fatale Folgen haben und so beispielsweise Todesfälle nach sogenannten „Verwünschungen“ erklären, schrieb der Physiologe Walter Cannon in seinem Aufsatz zu unerklärten Todesfällen (S. 180, Cannon, 1942). Als weiteren Wirkmechanismus von Placebos neben der Induktion von positiven Erwartungen ist demnach auch eine Reduktion negativer Emotionen wie Angst anzunehmen (Aslaksen et al., 2011, Aslaksen und Flaten, 2008, Benson und Friedman, 1996, Colloca und Benedetti, 2007).

Es ist davon auszugehen, dass in der Regel mehrere dieser Faktoren gleichzeitig an der Entstehung von Placeboantworten beteiligt sind. Eine Kombination mehrerer Faktoren wirkt, vergleichbar mit einer Dosissteigerung, stärker (Kaptchuk et al., 2008a). Wie einzelne Mechanismen gewichtet sind, hängt einerseits von individuellen Faktoren (beispielsweise Geschlecht (Klosterhalfen et al., 2009)), der Art des Placebos (Meissner et al., 2013, Stewart-Williams und Podd, 2004) und von den zu behandelnden Symptomen ab. Zum Beispiel scheint der Einfluss von Konditionierung im Vergleich zu Erwartung insbesondere für Placeboeffekte in der Immunsuppression bedeutend zu sein (Ader und Cohen, 1975).

### *2.1.3.3. Neurobiologische Faktoren*

#### *2.1.3.3.1. Botenstoffe*

Inzwischen sind eine Reihe von Neurotransmittern und Hormonen bekannt, die an der Entstehung von Placeboantworten beteiligt sind.

#### 2.1.3.3.1.1. Opioide

Seit über 40 Jahren wird die Rolle von endogenen Opioiden in Zusammenhang mit Schmerzwahrnehmung untersucht. Nachdem im Tiermodell eine Naloxonreversibilität der Akupunkturanalgesie gezeigt werden konnte (Pomeranz und Chiu, 1976) und diese Ergebnisse an Probanden repliziert worden waren (Mayer et al., 1977), fanden Levine und Kollegen am Beispiel von postoperativen Schmerzen Hinweise darauf, dass endogene Opioide auch im klinischen Setting eine Rolle spielen (Levine et al., 1978). In einer Folgestudie konnten sie zeigen, dass eine Placeboanalgesie durch Naloxon antagonisiert werden kann (Levine und Gordon, 1984). Studien deuten darauf hin, dass Naloxon nicht nur die behavioralen Aspekte der Placeboanalgesie antagonisiert, sondern auch mit einem Anstieg der Herzfrequenz einhergeht (Pollo et al., 2003). Dies könnte allerdings auch eine Folge der verstärkten Schmerzen sein (Meissner, 2014).

Neben den erwünschten Wirkungen von Medikamenten lassen sich auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie die Nebenwirkungen einer Opioidbehandlung konditionieren. So konnten Benedetti und Kollegen zeigen, dass Patienten, die postoperativ für zwei Tage mit dem Opioid Buprenorphin behandelt wurden, am 3. Tag mit einer Atemdepression auf eine Placebopille reagierten, die als Buprenorphin beschrieben wurde. Interessanterweise trat dieser Effekt unabhängig vom Effekt der Placeboanalgesie auf. Die Atemdepression war durch Naloxon reversibel, was stark für eine Involvierung verschiedener endogener Opioidsysteme spricht (Benedetti et al., 1999a).

Diese opioidvermittelten Prozesse scheinen eine große Ortspezifität aufzuweisen. Dies zeigte sich beispielsweise in einer Studie von Kessner und Kollegen: Placeboanalgesie wurde nur an jener Körperstelle empfunden, an der eine als Analgetikum beschriebene Creme aufgebracht wurde; nicht jedoch dort, wo dieselbe Creme als „Kontrolle“ beschrieben wurde (Kessner et al., 2013). Eine Vielzahl von anderen Studien kam zu ähnlichen Ergebnissen (Benedetti et al., 1999b, Montgomery und Kirsch, 1996). Auch diese ortsspezifische Placeboanalgesie scheint naloxonreversibel zu sein, sodass angenommen wird, dass die Wirkung der endogenen Opioide ein hoch lokalisierter Prozess ist (Benedetti et al., 1999b). Unterstützt wird diese These aus der bildgebenden Forschung, die neue Erkenntnisse über die Somatotopie der Schmerzwahrnehmung und -modulation gebracht hat (Eippert et al., 2009, Ritter et al., 2014). Die Involvierung

endogener Opioiden in der Placeboanalgesie könnte erklären, warum bildgebende Studien nahelegen, dass mit Placebos direkt das *Schmerzerleben* beeinflusst wird; nicht nur die retrospektive *Bewertung* der Schmerzen (Benedetti et al., 2005).

#### 2.1.3.3.1.2. Dopamin

In der Placeboanalgesie zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Dopaminausschüttung im Nucleus Accumbens (NAC) und der Stärke der Analgesie (Scott et al., 2008). Dies scheint mit der generellen Aktivität dopaminerger Zentren assoziiert zu sein: Probanden, die in Aussicht einer monetären Belohnung dopaminerge Zentren aktivierten, reagierten auch im Placeboparadigma mit einer Dopaminantwort und einer Placeboansprache. Individuelle Unterschiede in der Aktivität des NAC in Erwartung einer Belohnung erklärten in einer Studie 28% der Variation in der Stärke der Placeboantwort (Scott et al., 2007). Parkinsonpatienten, deren Symptome sich mit Placebos lindern lassen, zeigten eine veränderte funktionelle Konnektivität der Basalganglien (Benedetti et al., 2009), die mit einer Aktivierung des Dopaminsystems einher ging (de la Fuente-Fernandez et al., 2001).

#### 2.1.3.3.1.3. Lipidmediatoren (Cannabinoide/Cannabinoidrezeptoren/Arachnoide)

Außer endogenen Opioiden scheinen weitere schmerzmodulierende Mechanismen zur Placeboanalgesie beizutragen. In einer Studie von Amanzio und Benedetti zeigte sich beispielsweise eine Schmerzreduktion, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) konditioniert wurde, als nicht durch Naloxon reversibel (Amanzio und Benedetti, 1999). Ähnliches konnte auch im Tierversuch gezeigt werden: Bei Mäusen mit Opioid-konditionierter Analgesie war der Effekt naloxonreversibel, diente aber das NSAID Aspirin als Stimulus, war dies nicht der Fall (Guo et al., 2009).

Da es einige Studien gibt, die auf eine Interaktion zwischen NSAID und Endocannabinoiden hindeuten (Benedetti et al., 2011a), untersuchten Benedetti und Kollegen die Wirkung des CB1-cannabinoid-Rezeptorantagonisten Rimonabant auf opioid- bzw. NSAID-konditionierte Placeboanalgesie. Wie erwartet zeigte sich hier ein

der Naloxonreversibilität entgegengesetztes Muster: Während Rimonabant keinen Einfluss auf die Schmerzreduktion von opioid-konditionierten Placebos hatte, reduzierte es die NSAID-konditionierte Placeboanalgesie (Benedetti et al., 2011a). In einer Folgestudie konnte gezeigt werden, dass die Spiegel von Prostaglandinen bereits in Erwartung von Schmerzen ansteigen und nach Placebogabe wieder sinken, verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne Behandlung (Benedetti et al., 2014).

#### 2.1.3.3.1.4 Cholecystokinin

Cholecystokinin (CCK) ist für seine anxiogenen und panikauslösenden Eigenschaften bekannt (Skibicka und Dickson, 2013). Benedetti und Kollegen konnten zeigen, dass sich die hyperalgetische Wirkung einer Nocebosuggestion durch die Gabe von Proglumid, einem CCK Typ A/B-Rezeptor-Antagonisten, auflösen lässt (Benedetti et al., 2006a). Dies spricht für eine Beteiligung von CCK an der Entstehung von Noceboeffekten.

#### 2.1.3.3.1.5. Acetylcholin

McFadden und Kollegen beobachteten bereits in den 1960er Jahren, dass bei über der Hälfte der untersuchten Asthmatiker eine Bronchokonstriktion mit messbar erhöhtem Atemwegswiderstand als Reaktion auf eine Nocebosuggestion in Kombination mit vernebelter Kochsalzlösung auftrat. Diese Bronchokonstriktion konnte durch intravenöse Gabe des Anticholinergikums Atropin aufgehoben werden (McFadden et al., 1969). Andere Gruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Strupp et al., 1974). Das cholinerge System scheint demnach, ähnlich wie CCK, zur Entstehung von Noceboeffekten beizutragen.

#### 2.1.3.3.1.6 Oxytocin und Vasopressin

Aufgrund seiner vielfach gezeigten emotions- und wahrnehmungsmodulierenden Eigenschaften äußerten Enck und Klosterhalfen 2009 die These, dass Oxytocin ein weiteres Hormon sein könnte, das zum Placeboeffekt beiträgt (Enck und Klosterhalfen,

2009). In der Tat zeigte die Arbeit von Kessner und Kollegen, dass sich der analgetische Effekt einer Placebocreme verstärken ließ, wenn die Probanden zuvor 40 International Units Oxytocin intranasal applizierten (Kessner et al., 2013). Diese Ergebnisse konnten jedoch in weiteren Studien mit unterschiedlichen Dosierungen nicht repliziert werden (Colloca et al., 2016, Skvortsova et al., 2020, Skvortsova et al., 2018). Allerdings fanden Colloca et al. bei den weiblichen Probanden eine placeboverstärkende Wirkung von Vasopressin, einem dem Oxytocin strukturell sehr ähnlichem Hormon (Colloca et al., 2016).

#### *2.1.3.3.2. Anatomische Überlegungen*

##### *2.1.3.3.2.1 Zentrales Autonomes Netzwerk*

Obwohl die Grundlagen des autonomen (vegetativen) Nervensystems (ANS) seit mehr als einem Jahrhundert bekannt sind, gibt es bisher noch viele offene Fragen dazu, wie die zentrale Kontrolle über dieses System – auch CAN („central autonomic network“, zentrales Autonomes Netzwerk) genannt – funktioniert (Saper, 2002). Das CAN führt viszerale Wahrnehmungen und Informationen aus höher geordneten corticalen Gebieten zusammen (Craig, 2002, Thayer und Lane, 2000). Ihm wird daher eine wichtige Rolle in der Entstehung von vegetativen Placeboeffekten, wie beispielsweise gastrointestinalen und respiratorischen, zugeschrieben (Meissner, 2011). Das CAN kontrolliert präganglionäre sympathische und parasympathische Neurone und steuert viszeromotorische, respiratorische und neuroendokrine Funktionen (Benarroch, 1993). Die Kommunikationswege sind reziprok – Informationen fließen sowohl „top-down“ als auch „bottom-up“ (Hagemann et al., 2003). Dieses Netzwerk könnte erklären, wie die hochspezifischen körperlichen Reaktionen bei verschiedenen Emotionen zustande kommen (Kreibig, 2010). Die Strukturen, die im CAN involviert sind, decken sich teilweise mit Regionen, die bei Placeboeffekten aktiv sind, wie beispielsweise der dorsolaterale und ventromediale präfrontale Cortex (DLPFC, vmPFC), die Amygdala, die Insula und das anteriore Cingulum (Beissner et al., 2013, Meissner, 2014). Hagemann postuliert, dass kognitive, affektive und physiologische Regulation möglicherweise durch dieselben neuronalen Mechanismen vermittelt werden (Hagemann et al., 2003).

#### 2.1.3.3.2.2. Funktionelle Neuroanatomie von Placeboeffekten

Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung zeigen bei Placeboantworten oft eine Mischung aus Aktivität in Belohnungszentren und inhibitorischen Regionen im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), sodass davon auszugehen ist, dass es eine Überschneidung zwischen bewussten und unbewussten (konditionierten) Vorgängen bei Placeboeffekten gibt (Jensen et al., 2015b, Kong et al., 2006, Zubieta et al., 2005).

In Erwartung und Folge von Belohnung steigt die Aktivität im orbitofrontalen Cortex (OFC, O'Doherty et al., 2002, Rolls, 2000). Diese Ergebnisse lassen sich auf den Bereich der Placeboforschung übertragen, da mit Placebos meist die Erwartung einer Symptomverbesserung verbunden ist (Jensen et al., 2015b).

Hinweise auf die Rolle des OFC für Inhibition geben eine Vielzahl anatomischer und funktioneller Untersuchungen an Rhesus-Affen, Katzen und Menschen (Cyders und Smith, 2008, Davidson et al., 2000, de Schotten et al., 2016, Ghashghaei und Barbas, 2002, Hariri et al., 2003, Lévesque et al., 2003). De Schottens Analyse der weißen Substanz des frontalen Cortex veranschaulicht auch, wie ausgeprägt die Verbindungen zwischen diesem und subcorticalen Gebieten sind (de Schotten et al., 2016).

Eine Erklärung darauf, wie der frontale Kortex die Schmerzverarbeitung beeinflussen kann, gab die Arbeitsgruppe um Y.Q. Zhang bereits 1997. Sie zeigte, dass eine elektrische Stimulation des venterolateralen orbitalen Cortex von Ratten zu einer verlängerten Latenzzeit im „Tail-Flick-Test“, einem Modell zur Schmerzverarbeitung, führt. Diese erhöhte Schmerztoleranz scheint durch das periaquäduktale Grau (PAG) vermittelt zu sein, da bei Tieren mit bilateralen Läsionen des PAG die Latenzzeiten mit und ohne Stimulation vergleichbar waren (Zhang et al., 1997). Analog dazu konnte der analgetische Effekt der orbitalen Stimulation auch für weitere Schmerzreflexe gezeigt werden (Zhang et al., 1998).

Alzheimerpatienten, die reduzierte Testergebnisse in der „Frontal Assessment Battery“ erzielen, zeigten einen geringeren Anteil der „Placeboantwort“ an einer Lidocaininjektion (definiert als der Unterschied in der Analgesiestärke zwischen dem Patienten bekannter und unbekannter Gabe) und benötigten höhere Dosen für eine adäquate Analgesie. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Patienten mit eingeschränkter funktioneller Konnektivität zwischen präfrontalen Regionen und den restlichen Gehirnarealen. Auch

dies deutet auf eine zentrale Rolle des Frontalhirns bei Placeboeffekten (Benedetti et al., 2006b) hin.

Diese Hypothese wird unterstützt von Bildgebungsdaten zur Placeboanalgesie, bei der eine verstärkte Aktivität des präfrontalen Cortex bei gleichzeitig verminderter Aktivität in schmerzverarbeitenden Regionen wie Thalamus, Insula und anteriorem Cingulum beschrieben wurde (Wager et al., 2004). Insbesondere dem vmPFC wird eine wichtige Rolle zugeschrieben (Geuter et al., 2017). Der vmPFC integriert affektiv-sensorische und soziale Informationen und wird außerdem mit dem Langzeitgedächtnis und dem „Ich“ in Verbindung gebracht (Roy et al., 2012). Er scheint außerdem autonome Funktionen zu beeinflussen. Verstärkte Aktivität im vmPFC steht mit verringerten Sympathikus-vermittelten Reaktionen (Hautleitfähigkeit, Herzfrequenz) in Verbindung (Critchley et al., 2011, Nagai et al., 2004). Darüber hinaus wird ihm eine Rolle in der Regulierung von Emotionen (Etkin et al., 2011), erlerntem Angstverhalten (Schiller und Delgado, 2010) und beim Formen sog. „Theory of Minds“ (Konzepte darüber, was in anderen Menschen vorgeht) zugeschrieben (Amodio und Frith, 2006). Aufgrund dieser vielfältigen integrativen Aufgaben ist der vmPFC gut geeignet Konzepte zu erkennen multidimensionale Vorhersagemodelle zu entwerfen, denen in der Entstehung von Placeboeffekten eine große Bedeutung beigemessen wird (Geuter et al., 2017).

#### 2.1.3.3.2.3 Veränderte funktionelle Konnektivität

Ko und Kollegen untersuchten 2014 die Aktivitätsmuster von Parkinsonpatienten, denen ein (zunächst) inaktiver Schrittmacher zur Tiefenhirnstimulation („deep brain stimulation“, DBS) implantiert wurde. In ihrer Analyse der fMRI-Daten der scheintherapierten Patienten sind sie auf ein Netzwerk gestoßen, das sie SSRP („significant sham-related metabolic covariance pattern“, signifikant Schein-assoziiertes metabolisches Kovarianzmuster) nannten. Das SSRP zeigte verstärkte Aktivität im anterioren Cingulum (Brodmann Areal 32/24), subgenualen Cingulum (Brodmann Areal 25), dem inferioren temporalen Cortex, Hippocampus, der Amygdala und dem posterioren Vermis im Cerebellum. Die Änderung im Aktivitätsmuster im SSRP korrelierte mit der klinischen Verbesserung der Patienten über sechs Monate hinweg.

Nach der Entblindung der Patienten ging die Aktivität im SSRP auf die Ursprungswerte zurück (Ko et al., 2014).

#### 2.1.3.4. Tabellarische Übersicht über Placeboeffekte in der Behandlung verschiedener Symptomkomplexe und ihre Wirkmechanismen

Für einige Symptome werden die konkreten Mechanismen, die in Placeboeffekte involviert sind, bereits recht gut verstanden. Die folgende Tabelle fasst diese zusammen.

*Tabelle 1: Übersicht über biologische Wirkmechanismen von Placeboeffekten (adaptiert nach Finniss et al., 2010)*

| <b>Symptomkomplex</b>                     | <b>postulierter Mechanismus/objektivierbare Korrelate</b>  |
|---|--|
| <b>Schmerz</b>                            | Placebo: Endogene Opioide ↑, Dopamin ↑; Nocebo: Cholecystokinin ↑, Dopamin ↓ (Benedetti, 1996, Benedetti und Amanzio, 1997, Benedetti et al., 2006a, Scott et al., 2008)<br>auch: Cyclooxygenase-Pathway moduliert bei Placebo (↓) und Nocebo (↑) (Benedetti et al., 2014)               |
| <b>M. Parkinson</b>                       | Dopamin im Striatum ↑, Veränderte Aktivität in Basalganglien und Thalamus (Benedetti et al., 2004, Benedetti et al., 2009, de la Fuente-Fernandez et al., 2001)  |
| <b>Depression, Angststörung, Sucht</b>    | Veränderte Aktivität in verschiedenen Regionen, u.a. ventrales Striatum (Depression), anteriores Cingulum und orbitofrontaler Cortex (Leuchter et al., 2002, Mayberg et al., 2002, Petrovic et al., 2005, Volkow et al., 2003)   |
| <b>Reaktion auf Tiefenhirnstimulation</b> | veränderte autonome Reaktionen auf Stimulation im Nucleus Subthalamicus, veränderte Erregbarkeit in limbischen Regionen (Lanotte et al., 2005)   |
| <b>kardiovaskulär</b>                     | Änderung der Herzfrequenz, Blutdruck ↓, beta-adrenerge Aktivität ↓, Änderung der koronaren Durchblutung (Anteil Stenosen, Durchmesser der Koronarien, Benedetti et al., 2003a, Low et al., 1997, Materson et al., 1993, Meissner und Ziep, 2011, Pollo et al., 2003, Ronel et al., 2011) |
| <b>respiratorisch</b>                     | Atemdepression: Konditionieren der Opioidwirkung auf das Atemzentrum (Benedetti et al., 1999a)<br>funktionelle Einsekundenkapazität bei Asthmatikern ↑, Bronchokonstriktion bis Asthmaanfälle bei Asthmatikern   |

|  |  |
|--|--|
|  | durch Suggestion, verhindern dieser Bronchokonstriktion durch Atropin (Kemeny et al., 2007, Knorr et al., 1998, Luparello et al., 1968, Luparello et al., 1970, McFadden et al., 1969)                                     |
| <b>gastrointestinal</b>                          | schnellere Rückbildung eines postoperativen Ileus (Disbrow et al., 1993)<br>Magenentleerung beschleunigt/verlangsamt (Meissner, 2009)  |
| <b>Immunsystem</b>                               | Konditionierte Immunsuppression und antihistaminerge Wirkung (Ader und Cohen, 1975, Goebel et al., 2008)   |
| <b>Endokrines System</b>                         | Konditionierte Hormonantworten, u.a. Cortisol und Groth Hormon (Benedetti et al., 2003b)<br>Reduktion des Hämoglobin A <sub>1c</sub> (Khan et al., 2018)   |
| <b>Urologisch</b>                                | bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie:<br>Spitzenharnfluss ↑, Detrusortonus ↑,<br>Blasenausgangswiderstand ↓ (Lepor et al., 1996)   |
| <b>Körperliche Leistung</b>                      | Endogene Opioide ↑, Muskelarbeit ↑ (Benedetti et al., 2007)<br>Koffein: sensomotorische Leistung je nach Suggestion ↑/ ↓ (Fillmore und Vogel-Sprott, 1992)   |
| <b>Geistige Leistung</b>                         | Verbesserung um 5-10 IQ-Punkte in Tests, wenn Probanden glauben, sie seien in einer Studie, die „Cognitive Enhancer“ testet. (Foroughi et al., 2016)   |
| <b>Autismus</b>                                  | Verhaltensänderung von autistischen Kindern, quantifiziert durch Reduktion im Score der „Autism Behaviour Checklist“ um 28% über 4 Wochen (Sandler et al., 2000, Sandler et al., 1999)                                     |
| <b>Aufmerksamkeit /Wachsamkeit („Alertness“)</b> | Placebokoffein führt zu verstärktem Startle-Reflex ↑, Hautleitfähigkeit ↑, Blutdruck ↑ (Crum et al., 2016, Flaten und Blumenthal, 1999, Walach et al., 2001)   |
| <b>Appetit/Sättigung</b>                         | Kennzeichnung von Milkshakes bzgl. Kaloriengehalt beeinflusst Ghrelinanstieg nach Verzehr (Crum et al., 2011)<br>Sättigung ↑ nach „Sättigungsplacebo“, Ghrelin ↑ nach „Appetitsteigerndem Placebo“ (Hoffmann et al., 2018) |
| <b>Nausea</b>                                    | siehe Kapitel 3.3., <i>Placebos in der Behandlung von Nausea</i>   |

## 2.2. Nausea

Bevor auf bereits erfolgte Studien zu Nausea und Placeboeffekten eingegangen wird, soll zunächst Nausea definiert und die Besonderheiten von bewegungsassoziiierter Übelkeit und den damit einhergehenden physiologischen Vorgängen beschrieben werden.

### 2.2.1. Einführung

Unter Nausea (Übelkeit) versteht man die *subjektiven Wahrnehmungen*, die der Emesis (Erbrechen) direkt vorangehen (Quigley et al., 2001). Emesis kann allerdings auch unerwartet ohne vorangehende Nausea auftreten (Quigley et al., 2001) und nicht immer führt Nausea zu Emesis (Harbord, 2009). Die Ursachen für Nausea sind mannigfaltig (s. Abb. 1), bspw. infektiös-toxisch (Quigley et al., 2001), schwangerschaftsbedingt (Hook, 1978), vestibulär, endokrinologisch/metabolisch, psychiatrisch (Harbord, 2009) und iatrogen als Nebenwirkung vieler Medikamente und Therapien (Holmes et al., 2009).

Es sind eine Vielzahl an antiemetischen Wirkstoffen bekannt. Zwar sind diese sehr effektiv in der Behandlung von Erbrechen, wirken jedoch meist nur unzufriedenstellend gegen Übelkeit (Andrews und Sanger, 2014, Jordan et al., 2007).

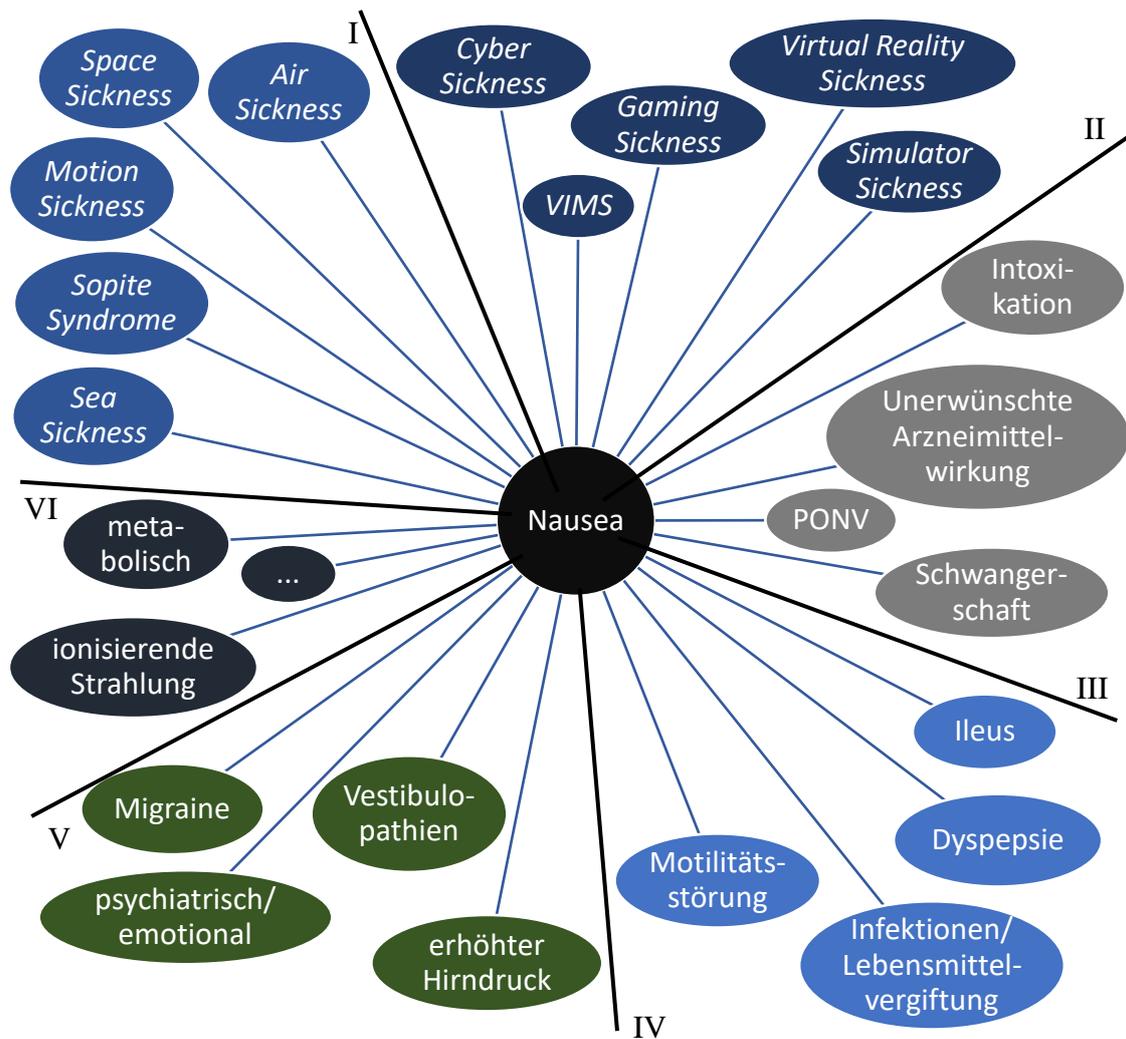


Abbildung 1: Auslöser und Subtypen von Nausea. I: vestibulo-okuläre Inkongruenz, Input vestibulär > okulär; II: vestibulo-okuläre Inkongruenz, Input okulär > vestibulär (teilweise unter VIMS zusammengefasst); III: chemisch/hormonell; IV: gastrointestinal, V: neuropsychiatrisch, VI: Anderes. PONV: post-operative Übelkeit und Erbrechen (post-operative nausea and vomiting), VIMS: visuell induzierte Reisekrankheit (visually-induced motion sickness).

### 2.2.2. Kinetosen

Unter der Diagnose „Kinetose“ sind in der Internationalen Diagnoseklassifikation ICD-10 Luft-, See- und Reisekrankheit zusammengefasst. Zusammen u.a. mit „Auswirkungen von anomalen Gravitationskräften“ und „Schwereelosigkeit“, die auch mit Nausea einhergehen können, findet sie sich in der Diagnosegruppe T75 - *Schäden durch sonstige äußere Ursachen* (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2017).

„Nausea“ leitet sich von den griechischen Begriffen „ναυτία“ [nautia] und „ναυσία“ [nausia] ab und bezog sich primär auf die Seekrankheit (Balaban und Yates, 2017). Gängige pathophysiologische Überlegungen erklären Kinetosen als Reaktion auf inkongruente Informationen aus dem visuellen und vestibulären System mit einem Modell der „visuell-vestibuläre[n] Reizkonflikte“ (Probst et al., 1982) oder als visuell-vestibulären Inkongruenz (Stott et al., 1989). Diese Theorien können jedoch nicht erklären, warum auch Blinde seekrank werden (Golding, 1998). Es wird vermutet, dass auch direkte Projektionen aus den Vestibulariskernen zu Nuclei für Emesis von pathophysiologischen Bedeutung für die Entstehung von Kinetosen sind (Golding und Gresty, 2005).

Grundsätzlich können die verschiedenen Typen der „Bewegungskrankheit“ aufgeteilt werden in a) einen vestibulären Reiz ohne visuelle Entsprechung, wie beispielsweise beim Lesen im Auto, auf Booten („Seekrankheit“), in Flugzeugen („Luftkrankheit“), oder in Zentrifugen (zum Training von Astronauten z.B.), und b) eine rein visuell wahrgenommene Bewegung in Simulatoren, Filmen oder bei Computerspielen („Gaming Sickness“, wohl verstärkt dadurch, dass das Blickfeld nicht durch Augen- sondern Joystickbewegungen gesteuert wird). Alle Formen jener visuell induzierten „Kinetosen“ werden unter dem Begriff *VIMS* („visually-induced motion sickness“, visuell induzierte Reiseübelkeit) zusammengefasst (Keshavarz et al., 2015).

Darüber hinaus scheinen nicht nur eine Micro-/Zero-Gravity-Umgebung nauseogen zu wirken, sondern auch Reduktionen der Schwerkraft an sich. Ockels und Kollegen rekonstruierten in Zusammenarbeit mit ehemaligen Astronauten das Space Adaptation Syndrome (Weltall-Adaptationssyndrom), das u.a. mit Nausea einhergeht, durch Reduktion der Gravitationskräfte auf 1G nach 90 Minuten in einer Zentrifuge mit 3G (Ockels et al., 1990).

Kinetosen äußern sich nicht nur in Nausea und Emesis, sondern mit einem breiteren Symptomkomplex. Je nach Autor werden zusätzlich unter anderem Blässe/Flush-Symptomatik, Kaltschweißigkeit, vermehrter Speichelfluss, Kopfschmerzen, Benommenheit und Schwindel (Graybiel et al., 1968b), Magenbeschwerden, ein (fälschliches) Gefühl der Eigenbewegung, Stimmungsschwankungen und Müdigkeit (Gianaros et al., 2001a) genannt.

Graybiel und Kepton beschrieben 1976 das „Sopite Syndrome“, nachdem sie beobachteten, dass manche Menschen mit Lethargie, Apathie und reduzierter Stimmung und vermindertem Antrieb auf nauseogene Reize reagieren, nicht jedoch mit Nausea an sich (Graybiel und Kepton, 1976). Zwar ist das „Sopite Syndrome“ keine ICD-Diagnose, doch sein Auftreten wurde im Rahmen von Kinetosen und VIMS mehrfach bestätigt (Kiniorski et al., 2004, Matsangas und McCauley, 2014).

### 2.2.3. Autonome Veränderungen bei Übelkeit

Insbesondere in Zusammenhang mit Emesis zeigen sich bei Nausea zwei physiologische Vorgänge: Einerseits Vorgänge mit dem Ziel der (retrograden) Magenentleerung, andererseits eine Stressantwort des Körpers (Money 1970, Money 1996). Kinetosen gehen demnach mit erhöhtem Sympathikotonus einher (Money, 1970). Dementsprechend finden sich u.a. erhöhte Herzfrequenz (Cowings et al., 1986, LaCount et al., 2011, Miller et al., 1993) und Hautleitfähigkeit (Cowings et al., 1986, LaCount et al., 2011). Ein weiterer Parameter für ein verschobenes Gleichgewicht zwischen Sympathiko- und Parasympathikotonus ist das Frequenzspektrum im Elektrogastrogramm (EGG), da die gastralen Schrittmacherzellen (z.B. interstitielle Cajal-Zellen, Sanders, 1996) unter dem Einfluss des ANS stehen (Money, 1970, Money KE, 1996).

### 2.2.4. Humorale Veränderungen bei Übelkeit

Als Korrelat der Stressreaktion (s.u.) findet sich bei Nausea eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse, Douglas, 2005, Drummer et al., 1990, Eversmann et al., 1978), jedoch keine Erhöhung von Adrenalin- und Noradrenalinspiegeln (Kohl, 1985). Außerdem steigen Serumkonzentrationen von Vaso-Intestinalem-Peptid und Antidiuretischem Hormon, was als Kompensationsmechanismus in Antizipation von Wasser- und Elektrolytverlust interpretiert werden kann (Drummer et al., 1990, Feldman et al., 1988).

## 2.3. Placebos in der Behandlung von Nausea

Ähnlich wie für die Wirkung von Placebos bei Schmerzen gibt es auch für Nausea Hinweise darauf, dass das Symptomerleben von Erwartungen beeinflusst wird. Brustkrebspatientinnen, die es prätherapeutisch für „sehr wahrscheinlich“ halten, schwere Übelkeit als Nebenwirkung der Chemotherapie zu erfahren, hatten in einer Studie mit einer fünffach erhöhten Wahrscheinlichkeit tatsächlich starke Übelkeit, verglichen mit den Patientinnen, die diese Nebenwirkung bei ihnen für „sehr unwahrscheinlich“ hielten. Es zeigte sich, dass die Erwartung der Patientinnen ein präziserer Prädiktor für das Auftreten chemotherapieassoziiertes Nausea war als bspw. Neigung zu Reiseübelkeit oder das Auftreten von Übelkeit während der Schwangerschaft (Roscoe et al., 2004). Auch in einer Metaanalyse fanden Colagiuri und Zachariae eine robuste positive Korrelation zwischen erwarteter und erlebter chemotherapieassoziiertes Übelkeit (Colagiuri und Zachariae, 2010).

Vor diesem Hintergrund ist es nicht überraschend, dass Nausea neben Schmerzen zu den wenigen weiteren Beschwerden gehört, in deren Behandlung ein klinisch relevanter Placeboeffekt in Metaanalysen bestätigt wurde (Hrobjartsson und Gotzsche, 2010). Die Anzahl der experimentellen Studien auf diesem Gebiet ist allerdings noch gering und die Wirkmechanismen werden noch weitaus weniger gut verstanden als bei der Placeboanalgesie. Insbesondere im Bereich der chemotherapieassoziierten antizipatorischen Übelkeit scheint neben Erwartung auch klassische Konditionierung eine Rolle zu spielen (Stockhorst et al., 2006).

Nach vergeblichen Versuchen einen Placeboeffekt auf experimentell induzierte Übelkeit mit Erwartungsmanipulation (Williamson et al., 2004) und Placebotabletten (Levine et al., 2006) zu induzieren, gelang es Horing und Kollegen vor einigen Jahren, mit einer Kombination aus Suggestion und Konditionierung Placeboeffekte in der Behandlung von Übelkeit im experimentellen Setting zu erzielen (Horing et al., 2013). Eine Erwartungsmanipulation mithilfe von Scheinakupunktur erwies sich als potent genug, um auch ohne vorangegangenes Konditionieren einen Placeboeffekt auf Übelkeit hervorzurufen (Müller et al., 2016).

## 2.4. Stress

Zuletzt soll auf den Begriff „Stress“ eingegangen werden. Hierbei wird der Schwerpunkt auf neurobiologische und kognitive Vorgänge gelegt, die in dieser Untersuchung im Fokus stehen. Abschließend werden Überlegungen zur Interaktion von Stress und Placeboeffekten dargestellt.

Unter dem Begriff „Stress“ werden in der Medizin adaptive physiologische und kognitiv-behaviorale Änderungen verstanden (McEwen, 1998b). Diese Änderungen wurden von Cannon 1914 zunächst als „Notfallfunktion“ im Artikel „The emergency function of the adrenal medulla in pain and in major emotions“ beschrieben (Cannon, 1914). Schon in dieser ersten Beschreibung wird deutlich, dass Stress sowohl körperlich wie psychologisch verursacht sein kann, auch wenn das Schlüsselwort „Stress“ noch nicht verwendet wird. Selye führte diesen Begriff 1936 ein (Lazarus und Folkman, 1984). Andere Autoren stellen die Bedrohung, nicht die Reaktion, in den Fokus und definieren Stress als *befürchtete oder tatsächliche Bedrohung* für die Homöostase und das Wohlbefinden (Ulrich-Lai et al., 2015).

Die Vermittlung der körperlichen Reaktion auf Stressoren lässt sich in zwei Hauptachsen aufteilen: Das sympathiko-adrenerge System (SAM-Achse, „sympathetic-adrenal-medullary axis“), das u.a. zu einer Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark führt, und das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-Achse, „hypothalamic-pituitary-adrenal axis“), das zur Freisetzung von Glucocorticoiden führt (Cohen et al., 2007). Über diese beiden Wege führt Stress einerseits zu schnellen Änderungen von Herz- und Atemfrequenz, gesteigertem Muskeltonus etc. und andererseits zu einer länger währenden Anpassung verschiedener Stoffwechsellvorgänge (beispielsweise vermehrte Thyroxin-Ausschüttung, Antagonismus zum Wachstumshormon Growth Hormon) und der Immunfunktion (Graham, 1953).

Die psychologische Forschung zum Einfluss von Stress begann ab dem zweiten Weltkrieg, als sich gezeigt hatte, dass Piloten in bedrohlichen Situationen unerwartet unprofessionell reagierten und zuvor gut beherrschte Manöver nicht mehr fehlerfrei durchführen konnten (Broadbent, 1971). Viele Studien konnten seitdem eine Einschränkung in Funktion und Struktur des Gehirns, insbesondere des präfrontalen

Cortex, durch prolongierten Stress zeigen (s. Abb. 2, Arnsten, 2009). Übereinstimmend hierzu zeigte sich in Studien, dass Stress vor allem die Leistung in Aufgaben, die flexibles Denken erfordern, verschlechtert (Arnsten, 1998) während Handlungsmuster, die in den Basalganglien verschaltet werden, nahezu uneingeschränkt funktionieren (Elliott und Packard, 2008).

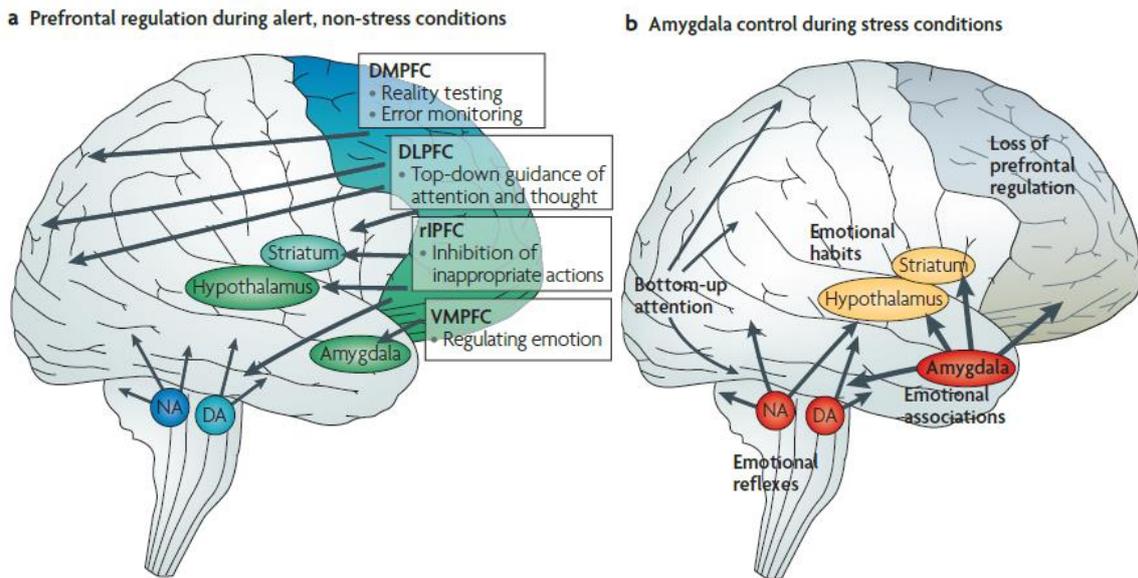


Abbildung 2: Auswirkungen von Stress auf das Gehirn. aus: Arnsten, 2009, Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature. DMPFC dorsomedialer präfrontaler Cortex, DLPFC dorsolateraler präfrontaler Cortex, rIPFC rechter inferiorer präfrontaler Cortex, VMPFC ventromedialer präfrontaler Cortex, NA Noradrenalin, DA Dopamin

Cortisol als zentrales Stresshormon ist als potenzieller Mittler dieser Anpassungsvorgänge von großem Interesse. Cortisolrezeptoren finden sich im ganzen Gehirn, insbesondere aber in Gebieten mit exekutiven Kernfunktionen (Reul und de Kloet, 1985). Somit ist es nicht überraschend, dass Cortisol einen Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse (Skosnik et al., 2000) zu haben und die Gedächtnisleistung zu beeinflussen scheint (Hampson und Duff-Canning, 2016). Unter Stress wird *deklaratives Lernen*, bei dem Lerninhalte im semantischen and episodischem Gedächtnis gespeichert werden, erschwert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Stress das Lernen von Verhalten und automatisierten Vorgängen, sogenanntes *prozedurales Lernen*, verbessern kann. Dieser Effekt ließ sich in einer Studie durch eine Mineralocorticoidrezeptorblockade aufheben (Schwabe und Wolf, 2013). Die Leistung der Probanden mit Rezeptorblockade unterschied sich jedoch weiterhin von der der ungestressten Kontrollgruppe. Die

Veränderungen der Gehirnfunktion unter Stress lassen sich somit nicht rein auf Cortisolwirkung reduzieren (Schwabe et al., 2013b).

Mehrere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen der Leistung des Arbeitsgedächtnisses und Cortisolspiegeln. Es zeigt sich jedoch kein einheitliches Bild: Durch Stress wird von verschiedenen Autoren sowohl eine Beeinträchtigung als auch Verbesserung derselben beschrieben (Schwabe et al., 2013a). Ähnliches gilt für die Rolle von Cortisol – weder zum Einfluss auf die Denkleistung (Yu, 2016) noch auf die Gedächtnisleistung (Shields et al., 2015) zeigen sich einheitliche Ergebnisse.

Einen anderen Ansatz zum Interpretieren der veränderten Denkprozesse unter Stress bieten „Dual-Process“-Theorien. Diese teilen kognitive Prozesse in zwei verschiedene Systeme auf: *System-1* mit schnellen und intuitiven, aber teilweise fehlerhaften Prozessen und *System-2* mit einer besseren, aber langsamen Methode (s. Tab. 2, Evans und Stanovich, 2013, Gilovich et al., 2002, Kahneman, 2011). *System-1* wird als evolutionär älteres gesehen, jedoch lässt sich die Neurobiologie der Systeme nicht einfach subcortical bzw. cortical verorten (Evans, 2003). Yu entwarf 2016 dazu das SIDI-Modell („stress induced deliberation-to-intuition model“, Stress-induziertes Überlegung-zu-Intuitions-Modell), das einen Trend zu *System-1*-basierenden Denkprozessen unter Stress beschreibt. Yu fasst diese Prozesse als „Intuition“ zusammen (Yu, 2016). Andere Autoren nutzen statt „Intuition“ den Begriff „habit-memory“ (Gewohnheitsgedächtnis) um kognitive Veränderungen unter Stress zu beschreiben (Schwabe und Wolf, 2013).

Unterstützt werden diese Thesen durch die Beobachtung, dass die Gabe von Cortisol in einer Studie zu vermehrtem intuitivem Denken führte (Margittai et al., 2016). Weitere experimentelle Daten zum SIDI-Modell gibt es derzeit noch nicht.

Tabelle 2: „Dual-Process“ Theorien. Adaptiert nach Stanovich & West, 2000

|  | <i>System-1</i>  | <i>System-2</i>   |
|--|--|---|
| <b>Sloman (1996)</b>                   | assoziativ   | regelbasiert  |
| <b>Evans (1984, 1989)</b>              | heuristisch  | analytisch  |
| <b>Shiffrin &amp; Schneider (1977)</b> | automatisches Wahrnehmen   | kontrolliertes Suchen   |
| <b>Evans &amp; Over (1996)</b>         | unbemerktter Gedankenprozess   | expliziter Denkprozess  |
| <b>Stanovich &amp; West (2000)</b>     | relativ schnell<br><br>kognitive Kapazität relativ unbeansprucht<br><br>beeinflusst von Biologie, Exposition und persönliche Erfahrung | relativ langsam<br><br>beansprucht kognitive Kapazität<br><br>erlernt durch (Schul-/ Aus-) Bildung und kulturelles Lernen |
| <b>Yu (2016)</b>                       | intuitiv   | überlegend, abwägend  |

## 2.5. Placebos und Stress

Stress und Gesundheitszustand stehen in einer wechselseitigen Beziehung. Krankheit verursacht Stress (Antoni et al., 2006); umgekehrt nimmt prolongierter Stress über eine Vielzahl von Mechanismen Einfluss auf psychische und somatische Gesundheit (Cohen et al., 2007, McEwen, 1998a). Auch die mit Stress einhergehenden negativen Emotionen verstärken Symptome (Andrykowski und Gregg, 1992). Es ist daher nicht überraschend, dass stressreduzierende Interventionen, beispielsweise angenehme Musik und Gerüche, das Symptomerleben positiv beeinflussen können (Keshavarz und Hecht, 2014, Keshavarz et al., 2015). Nicht nur angenehme Reize, auch Placebos können stressmindernd wirken. So geht Placeboanalgesie beispielsweise bereits antizipatorisch

mit einer Stressreduktion einher. Das Maß dieser Reduktion zeigte sich in einer Untersuchung als Prädiktor für die Stärke der individuellen Placeboanalgesie (Aslaksen et al., 2011). Diese Verminderung negativer Emotionen wird als ein möglicher Mechanismus von Placeboeffekten diskutiert (Aslaksen und Flaten, 2008). Bisher gibt es allerdings nur wenige Daten dazu, ob Stress im Gegenzug auch die Stärke von Placeboeffekten beeinflusst. Diese Hypothese ergibt sich aus neurobiologischer Betrachtung der beiden Vorgänge: Die regulatorische Aktivität des frontalen Cortex ist in Symptomwahrnehmung und -verarbeitung im Sinne eines „autonomen affektiven Mechanismus“ („autonomic affective mechanism“, S. 288, Carmona et al., 2009) involviert und mit Placeboeffekten assoziiert (Wager et al., 2004). Der inhibitorische Einfluss des frontalen Cortex auf subcorticale Strukturen ist unter Stress jedoch reduziert (Arnsten, 2009). Ein hohes Ausgangsstressniveau könnte somit die Entstehung von Placeboeffekten reduzieren. In der Literatur ist bisher nur eine Untersuchung hierzu beschrieben. Roderigo und Kollegen untersuchten den Effekt von Stress auf Placebo- und Noceboeffekte in einem viszeralem Schmerzmodell. Gestresste Probanden hatten stärkere Noceboeffekte als die Kontrollen; für die Placebointervention zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede zwischen Stress- und Kontrollgruppe (Roderigo et al., 2017).

### 3. Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit

---

In dieser mechanistischen Studie soll der Einfluss von akutem Stress auf die Wirksamkeit einer Placebobehandlung gegen Nausea untersucht werden. Hierbei werden sowohl physiologische wie kognitiv-affektive Auswirkungen von Stress betrachtet.

In der Behandlung von Nausea sind Placeboeffekte vielfach beschrieben (Horing et al., 2013, Hrobjartsson und Gotzsche, 2010, Meissner et al., 2016, Müller et al., 2016, Weimer et al., 2012). Ein genaueres Verständnis dieser Effekte und ihres Zusammenspiels mit negativen Emotionen ist von großer klinischer Bedeutung. Nausea tritt oft in Situationen auf, die *per se* bereits mit großem antizipatorischem Stress und starker Besorgnis einhergehen, wie beispielsweise Chemotherapie, Radiatio oder operative Eingriffe (Holmes et al., 2009). Diese negativen Emotionen beeinflussen sowohl die Symptomatik an sich (Andrykowski und Gregg, 1992) als auch die Erwartung von Nausea (Meissner et al., 2019). Analog dazu konnte ebenso gezeigt werden, dass als angenehm empfundene Musik und Gerüche das Symptomerleben bei VIMS positiv beeinflussen können (Keshavarz und Hecht, 2014, Keshavarz et al., 2015). Auch diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen Anspannung und Symptom- bzw. Behandlungserleben von Nausea hin. Unterstützt wird diese These aus der Neurobiologie, da Stress die Funktion frontaler Hirnareale beeinträchtigt (Arnsten, 2009), die mit Placeboeffekten und Symptomverarbeitung assoziiert werden (Carmona et al., 2009, Wager et al., 2004). Die Studienergebnisse können dazu beitragen, die Prozesse der Übelkeitwahrnehmung und -verarbeitung besser zu verstehen und somit die Therapieoptionen für dieses häufige, jedoch schwer zu behandelnde klinische Symptom zu optimieren.

In der vorliegenden Untersuchung soll jedoch nicht nur die emotionale Komponente von akutem Stress untersucht werden. In einer explorativen Substudie werden zudem auch kognitive Aspekte betrachtet werden. Wie bereits gezeigt, sind die Auswirkungen von Stress auf Gehirnprozesse vielfältig (Schwabe et al., 2013a, Shields et al., 2015, Yu, 2016). Das „stress induced deliberation-to-intuition model“ (SIDI, Yu, 2016) führt diese verschiedenen Auswirkungen in einem Konzept zusammen. Gestützt wird Yus These durch Ergebnisse experimenteller Natur, die darauf hindeuten, dass die Gabe von Cortisol

intuitives Denken verstärkt (Margittai et al., 2016). Zu diesem Zeitpunkt gibt es noch keine Daten dazu, ob sozialer Stress, der verlässlich zu einem Anstieg von Cortisolspiegeln führt (Kirschbaum et al., 1993), einen Einfluss auf das Abschneiden in „heuristics & biases“-Aufgaben, insbesondere des Cognitive Reflection Tests (CRT, Frederick, 2005), hat. Auswirkungen des „Trier Social Stress Test“ (TSST, Kirschbaum et al., 1993) auf kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis konnten aber bereits gezeigt werden (Alexander et al., 2007, Luethi et al., 2008). Dass sozialer Stress zu vermehrt intuitivem Denken führt, ist daher anzunehmen, allerdings bisher nicht ausreichend untersucht.

Ebenso unklar ist, ob eine Neigung zu intuitivem Denken das Ansprechen auf unspezifische Behandlungsfaktoren beeinflusst. Unzählige Studien haben versucht, Charakterzüge zu identifizieren, die als Prädiktoren für Placeboantworten fungieren – ein Thema, das in der klinischen Forschung von großem Interesse ist (Hall et al., 2015). Bisher zeigt sich hierzu jedoch kein einheitliches Bild, was angesichts der Komplexität der involvierten Faktoren nicht verwundert (Kaptchuk et al., 2008b). Interessanterweise werden Placeboeffekte oft mit Konstrukten assoziiert, die eher intuitiv-emotional als systematisch sind, beispielsweise „Hoffnung“ (Eaves et al., 2014), „Symbolkraft“ (Moerman, 1983), „Bedeutung“ (Moerman und Jonas, 2002), Glauben an die Behandlung (Hahn und Kleinman, 1983), und Beziehung („Care-Response“, Kaptchuk et al., 2008a). In „Dual-Process“ Theorien stehen diese Begriffe *System-1*-basierten Prozessen nahe (Evans und Stanovich, 2013). Vor diesem Hintergrund ist es daher von Interesse, die Ergebnisse des CRT mit dem Ansprechen auf die Placebosuggestion in Zusammenhang zu setzen. Dies könnte helfen, Placeboantworten zu prognostizieren. Zwar lassen sich somit keine Rückschlüsse auf bestimmte Eigenschaften möglicher „Placeboresponder“ ziehen, da der CRT nur eine Momentaufnahme darstellen kann. Allerdings könnten sich Hinweise darauf ergeben, ob Studienteilnehmer in bestimmten Verfassungen („States“), nämlich solchen, die mit einem zu *System-1*-Prozessen verschobenen Gleichgewicht einhergehen, suszeptibler für Suggestionen sind. Dies hätte sowohl Implikationen für den klinischen Alltag als auch für die Methodik in klinischen Studien.

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen für diese Arbeit: Primär wird der Frage nachgegangen, ob akuter Stress Placeboeffekte in der Behandlung von Nausea beeinträchtigt (Kernhypothese). Hierbei werden sowohl behaviorale als auch

physiologische Placeboeffekte betrachtet. Darüber hinaus wird in einem explorativen Ansatz untersucht, ob akuter Stress zu einer Neigung zu intuitivem gegenüber analytischem Denken führt und ob eine solche Neigung mit stärkeren Placeboeffekten verbunden sein könnte.

Es werden demnach folgende Hypothesen geprüft:

- I. Akuter Stress reduziert Placeboeffekte in der Behandlung von Nausea
  - a. auf behavioraler Ebene
  - b. auf physiologischer Ebene
- II. Akuter Stress führt zu einer Neigung zu intuitivem gegenüber analytischem Denken
- III. Eine Neigung zu intuitivem Denken ist mit stärkeren Placeboeffekten verbunden

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es zusammenfassend, den Einfluss von akutem Stress auf Placeboeffekte in der Behandlung von akuter Übelkeit auf mehreren Ebenen – kognitiv, emotional und physiologisch – zu untersuchen. Auf diese Weise soll eine bessere Datenlage zu einer möglichen Interaktion von Stress, negativen Emotionen und unspezifischen Behandlungseffekten in der Nauseatherapie geschaffen werden. Evidenzbasiertes Verständnis dieser Faktoren ist elementar, sowohl um die Aussagekraft klinischer Studien zu erhöhen als auch um Übelkeit im klinischen Alltag mit verbesserten Therapieoptionen begegnen zu können.

## 4. Material und Methoden

---

### 4.1. Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Das Studienprotokoll richtete sich nach den Empfehlungen der aktuellen Revision der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013). Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigte das Studienprotokoll am 05.09.2013 (Projektnummer 401-13). Alle Probanden wurden schriftlich und mündlich über Inhalt und Ziel der Studie aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und zur Speicherung ihrer pseudonymisierten Daten.

### 4.2. Studienteilnehmer

In die Studie wurden nur weibliche Probanden eingeschlossen. Dies hatte mehrere Gründe. Zwar konnten Metaanalysen keinen grundlegenden Geschlechtseffekt für Placeboantworten finden (Weimer et al., 2015). Aber in einzelnen Studien werden immer wieder Geschlechtsunterschiede beschrieben (Aslaksen et al., 2011). Es ist davon auszugehen, dass dies unter anderem auf eine Interaktion zwischen dem Geschlecht des Versuchsleiters und dem der Probanden zurückzuführen ist, die sich vor allem in subjektiven Symptombewertungen der Probanden zeigt (Aslaksen et al., 2007, Kallai et al., 2004). Ähnliches zeigte sich auch in anderen Studien, in der nicht Placeboantworten analysiert wurden, sondern beispielsweise die Suszeptibilität auf Vektionsreize untersucht wurde (Jokerst et al., 1999, Klosterhalfen et al., 2008, Klosterhalfen et al., 2006). Außerdem neigen Frauen eher zu Übelkeit als Männer. Frauen haben ein dreifach erhöhtes Risiko für post-operative Übelkeit (Quigley et al., 2001) und berichten retrospektiv häufiger von Reiseübelkeit (Golding, 1998, Park und Hu, 1999). Interessanterweise zeigte sich in einer Substudie von Park und Hu dieser Unterschied jedoch nicht, wenn die Probanden direkt nach ihren Symptomen in einer optokinetischen Trommel befragt wurden (Park und Hu, 1999). Darüber hinaus scheint Cortisol im Zusammenhang mit Nausea bei Männern und Frauen eine unterschiedliche Rolle zu spielen (Meissner et al., 2009). Zuletzt fanden sich in einer Vorstudie physiologische

Geschlechtsunterschiede in Placeboantworten in Daten von Elektroenzephalogramm (EEG) und Elektrogastrogramm (EGG, Haile A., (eingereicht)). Eine Beschränkung auf weibliche Probanden reduzierte somit die Heterogenität der Stichprobe und ermöglichte eine kleinere Fallzahl.

#### 4.2.1. Rekrutierung

Studieninteressenten wurden über Flyer und Posts in sozialen Medien rekrutiert. Diese wurden hauptsächlich im universitären Umfeld, aber auch an Schwarzen Brettern von Fitnessstudios platziert. Auf den Flyern wurde gezielt nach Reiseübelkeit gefragt: „Wird Ihnen leicht übel? Etwa beim Autofahren, auf Schiffen oder im Karussell? Kurzum: Leiden Sie unter Reiseübelkeit?“. Den Interessenten wurde mitgeteilt, dass das Ziel der Studie die „Untersuchung biologischer und psychologischer Einflussfaktoren auf Übelkeitwahrnehmung und -verarbeitung“ sei. Beim Erstellen der Rekrutierungsflyer wurde auf neutrale Formulierung geachtet, um nicht von Beginn an unrealistisch hohe Erwartungen an die Intervention zu induzieren. Interessenten konnten sich per E-Mail melden. Daraufhin wurde ihnen der „Motion Sickness Susceptibility Questionnaire“ (MSSQ, Golding, 1998) und die deutsche Version der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS-D, Herrmann-Lingen et al., 1995) zugeschickt mit der Bitte, diese auszufüllen und zurückzusenden. Der MSSQ-Score diente dazu, die Anfälligkeit für Übelkeit einzuschätzen. In Vorstudien der Arbeitsgruppe hatte sich gezeigt, dass bei einer Gesamtwertung von über 80 Punkten mit einer Übelkeitsentwicklung in einer optokinetischen Trommel zu rechnen ist. Da Probanden mit einem besonders hohen Score tendenziell zur Entwicklung sehr starker Übelkeit neigen, wurden Interessenten mit einer Gesamtwertung >200, bei der mehr als 100 Punkte auf Ereignisse im Erwachsenenalter zurückzuführen waren, nicht in die Studie eingeschlossen. Auf diese Weise sollte die Anzahl der Abbrüche im Experiment aufgrund zu starker Übelkeit/Erbrechen auf ein Minimum reduziert werden. Interessenten, die in beiden Fragebögen die Einschlusskriterien erfüllten, wurden telefonisch kontaktiert. In einem etwa zehnminütigen wurden zunächst Inhalt und Ablauf der Studie erklärt. Bestand weiterhin Interesse an einer Teilnahme, wurden die Interessenten im Detail zu ihrer Gesundheit und weiteren Ausschlusskriterien befragt (s. Tab. 3, S. 34). Bei Nichterfüllen der Ausschlusskriterien und Erfüllen aller Einschlusskriterien wurde ein Termin zum Vortest

vereinbart. Der Termin wurde so gewählt, dass er für Probanden ohne hormonelle Kontrazeption in der Lutealphase des Zyklus lag. Hierfür gab es mehrere Gründe. Zunächst zeigten Golding, Kadzere und Kollegen 2005, dass sich die Suszeptibilität für einen nauseogenen Reiz im Verlauf des Menstruationszyklus ändert (Golding et al., 2005). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Sexualhormone und Zyklusphase einen Einfluss auf die Stressreaktion haben (Kirschbaum et al., 1999). So sind beispielsweise Cortisolspiegel und subjektive Stressratings nach einer modifizierten Version des Trier Social Stress Test (Duchesne et al., 2012) je nach Zyklusphase unterschiedlich (Duchesne und Pruessner, 2013). Auch ein Einfluss der Zyklusphase auf die myoelektrische Aktivität des Magens ist beschrieben (Parkman et al., 1996). Probanden mit Einnahme hormoneller Kontrazeptiva wurden zyklusunabhängig getestet. Um zirkadiane Einflüsse zu minimieren, fanden die Testungen nachmittags zwischen 12.00 und 19.00 Uhr statt. Dieser Zeitraum wurde aufgrund der geringeren basalen Cortisolwerte nachmittags gewählt (Dickmeis et al., 2013) da gezeigt wurde, dass hohes basales Cortisol bei Frauen die nauseogene Schwelle erhöht (Meissner et al., 2009).

#### 4.2.2. Vortest

Nachdem die schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme gegeben war, wurden die Probanden zunächst gebeten, den HADS-Fragebogen und einen Gesundheitsfragebogen auszufüllen, um physische oder psychische Krankheiten auszuschließen. Nach dem Erheben demographischer Daten wurden die Probanden in einen bequemen Sessel gesetzt und es wurde mit der Übelkeitsinduktion (s.u.) begonnen. Falls innerhalb der ersten 10 Minuten mindestens drei Mal hintereinander wenigstens moderate Nausea ( $\geq 5$  auf einer numerischen Bewertungsskala (Numeric Rating Scale, NRS) von 0-10) empfunden wurde und im Verlauf der 20 Minuten die Übelkeit nie unerträglich wurde ( $> 9$  auf der NRS), galt der Vortest als positiv und die Probanden konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Tabelle 3: Studienausschlusskriterien

| <b>Ausschlusskriterien</b>   |  |
|--|--|
| Alter  | <18 oder >40 Jahre alt   |
| BMI  | <18 oder >25kg/m <sup>2</sup>  |
| Schwangerschaft und Stillzeit  | zum Zeitpunkt der Studienteilnahme   |
| Psychiatrische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch                  | in der Anamnese  |
| Implantierte Geräte (z.B. Schrittmacher, Insulinpumpe) oder Metallimplantate | zum Zeitpunkt der Studienteilnahme   |
| Regelmäßige Medikamenteneinnahme   | zum Zeitpunkt der Studienteilnahme, ausgenommen Kontrazeptiva, L-Thyroxin, Antiallergika       |
| Erkrankungen des Innenohrs (z.B. M. Ménière, Hörsturz)                       | in der Anamnese  |
| Hautkrankheiten (akut/chronisch)   | zum Zeitpunkt der Studienteilnahme   |
| Diabetes Mellitus  | in der Anamnese  |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen, inkl. Hypertension und Herzrhythmusstörungen   | zum Zeitpunkt der Studienteilnahme   |
| Krebserkrankungen  | in der Anamnese  |
| Blutgerinnungsstörungen, Thrombophilie oder Thrombosen                       | in der Anamnese  |
| Akute Erkrankungen (Erkältung, grippale Infekte)                             | zum Zeitpunkt der Studienteilnahme   |
| Operativer Eingriff  | innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Studienteilnahme                                 |
| Bekanntes experimentelles Setting  | vorherige Teilnahme in einem Placebo-/Noceboexperiment   |
| Motion Sickness Susceptibility Questionnaire, MSSQ                           | Score <80 oder >200 (wenn Erwachsenen-Teilwert >100)   |
| schriftliche Einwilligungserklärung  | fehlend  |
| Vortest  | fehlende Angabe von mindestens moderater Nausea (≥ 5 auf der 0-10 Numerischen Bewertungsskala) |

### 4.3. Studiendesign

Insgesamt 92 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. 80 Probanden wurden in einem 2x2 „Between-Subject“-Design mit den Faktoren „Stress“ und „Placebointervention“ vier verschiedenen Gruppen zugeteilt (s. Abb. 3). Die restlichen 12 Probanden wurden einer zusätzlichen Verumgruppe zugeteilt, die ebenso in eine Stress- und Nonstress-Gruppe unterteilt wurde. Diese zusätzliche Verumgruppe diente lediglich der Verblindung der Probanden, da diese so wahrheitsgemäß darüber informiert werden konnten, dass sie entweder eine echte, eine Scheinbehandlung, oder keine Behandlung bekommen würden. Die Probanden der Verumgruppe wurden in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt. Dies ist ein geläufiger Ansatz in der Placeboforschung, der auf Arbeiten von Benedetti zurückgeht (Benedetti et al., 2003b).

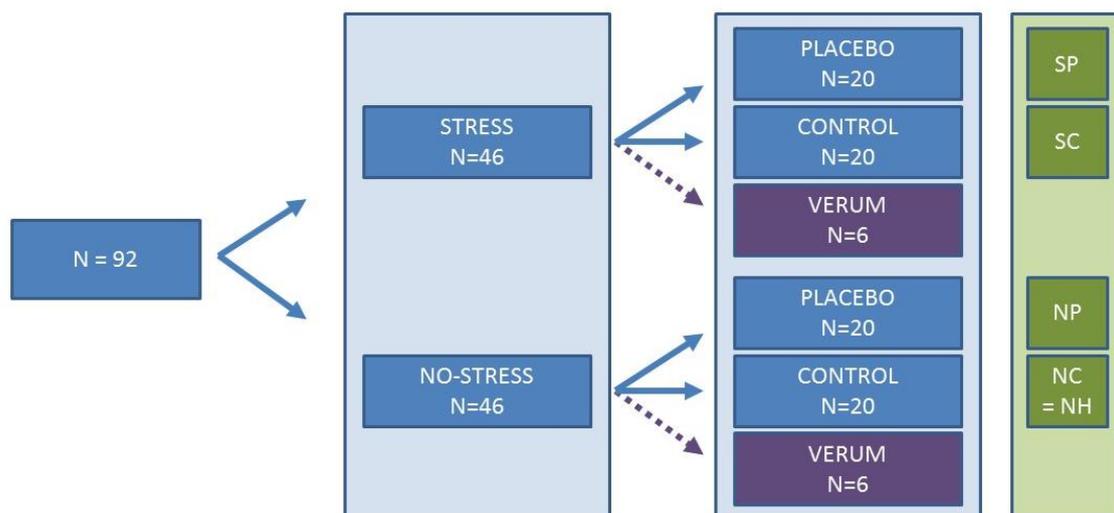


Abbildung 3: Studiendesign. SP Stress-Placebogruppe, SC Stress-Kontrollgruppe, NP Nonstress-Placebogruppe, NC Nonstress-Kontrollgruppe: NH: Natural-History-Gruppe (Natürliche Verlaufsgruppe)

### 4.4. Verblindung und Randomisierung

Um Pseudonymisierung zu gewährleisten, wurden den Probanden Nummern zugewiesen (eine dreistellige für den Vortest und eine neue, vierstellige, für den Haupttest). Die Randomisierung wurde von einer nicht aktiv in das Experiment involvierten Person mit

Hilfe einer Excel-generierten, auf Zufallszahlen basierenden Randomisierungsliste durchgeführt. Für jede Probandennummer wurden zwei verschlossene Umschläge vorbereitet, in der Informationen zur Zuteilung zur Stressgruppe bzw. Interventionsgruppe enthalten waren. Der Umschlag für die erste Randomisierungsstufe (Stress/Nonstress) wurde von zwei Mitarbeitern geöffnet, die für die Stressinduktion verantwortlich waren. Die Stressinduktion (s. Kapitel 4.6., S. 37) wurde den Probanden als „kognitive Aufgabe“ beschrieben. Sie wussten nicht, dass es zwei verschiedene Bedingungen (Stress/Nonstress) gab und waren somit für diesen Faktor verblindet. Auch der Testleiter wusste nicht, welcher Gruppe die Probanden zugeteilt worden waren. Der Umschlag für die zweite Randomisierungsstufe wurde nach der Stressinduktion vom Testleiter im Beisein der Probanden geöffnet. Probanden der Kontrollgruppen erhielten keine Behandlung. Probanden der Placebo- und Verumgruppen erhielten entweder eine echte oder eine Scheinbehandlung gegen Übelkeit. Diese Gruppe war somit einfach verblindet.

## 4.5. Nauseainduktion

Als naueogener Reiz diente ein visueller Stimulus. Auf eine semizylindrische und semitransparente Leinwand wurden sich bewegende Streifen projiziert (s. Abb. 4). Die Leinwand umgab die sitzenden Probanden und befand sich in ca. 30 cm Entfernung von ihren Augen. Somit umfasste die Projektion das gesamte Blickfeld der Probanden. Es wurden schwarz-weiße vertikale Streifen projiziert, die sich (aus der Sicht der Probanden) mit einer Geschwindigkeit von 60 Grad/Sekunde von rechts nach links bewegten. Dies entspricht dem Effekt einer optokinetischen Trommel, die in Studien häufig als Vektionsreiz verwendet wird (Gianaros et al., 2001c, Levine et al., 2006). Durch die Bewegung der Streifen entsteht die optische Illusion einer rotierenden Eigenbewegung (= Vektion, Napadow et al., 2013). Diese führt bei suszeptiblen Personen zu Übelkeit (Müller et al., 2016). Am oberen Rand des Projektionsschirms befand sich eine Webcam, mit der der Testleiter die Probanden beobachten konnte. Somit konnte sichergestellt werden, dass die Probanden durchgehend ihren Blick auf die Leinwand richteten.



*Abbildung 4: Testraum.*

a) Teststuhl mit und ohne semi-zylindrischen Projektionsschirm; b) und c) Ansicht mit eingeschalteter Projektion

## 4.6. Stressinduktion

Stress wurde mit dem validierten „Maastricht Acute Stress Test“ (MAST, Smeets et al., 2012) induziert. Dieser Stress Test verbindet den physikalischen Stressreiz des „Cold Pressure Test“ (CPT, Lovallo, 1975) mit dem psychosozialen Stressreiz des Trierer Sozialen Stress Tests (TSST, Kirschbaum et al., 1993). Auf diese Weise werden sowohl die adrenerge als auch die hypothalamische Stressachse aktiviert (Smeets et al., 2012). In der Kontrollgruppe wurde eine validierte Kontrollversion des Testes verwendet, die bezüglich behavioraler und humoraler Endpunkte neutral ist (Smeets et al., 2012). Um die Effekte zu verstärken, wurden die Probanden nicht darüber informiert, dass der Test ein sogenannter „Stresstest“ ist. Ihnen wurde der MAST als „kognitive Aufgabe unter Einfluss von körperlichen Reizen“ angekündigt. Es wurde erwähnt, dass die körperliche Reizung unangenehm sein könne, aber in keinem Fall schädigend sei und circa 15 Minuten dauere. Der MAST wurde von zwei dem Probanden unbekannt Personen durchgeführt. Der MAST-Testleiter war immer männlich, seine Assistenz („MAST-Helfer“) immer weiblich. Auf diese Weise wurde der Einfluss von Geschlechts-Interaktionen minimiert (Aslaksen et al., 2007).

## 4.7. Placebosuggestion

Die Probanden der Placebogruppen wurden darüber informiert, dass sie entweder eine Verum- oder Scheinbehandlung erhalten werden. Um den Placeboeffekt zu verstärken, wurde die Behandlung mit einer ausführlichen verbalen Suggestion kombiniert. Den Probanden wurde der Zusammenhang zwischen Nausea und irregulärer Magenaktivität erklärt. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass in Studien eine Normalisierung der Magenaktivität durch Akupunkturpunktstimulation gezeigt werden konnte (Pfab et al., 2011). Eine auf diese Weise normalisierte gastrische Motilität wirke erwiesenermaßen der Entwicklung von Nausea entgegen (Streitberger et al., 2006). Die Behandlung würde bereits vor 10 Minuten vor Beginn des nauseogenen Stimulus begonnen werden, da auf diese Weise die besten Effekte erzielt werden könnten (Ezzo et al., 2006).

Als Placebointervention diente eine elektrische Stimulation über Hautelektroden. Hiermit wurde die Methode der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) nachempfunden. Nach der ausführlichen standardisierten verbalen Suggestion wurden jeweils zwei Elektroden um einen Dummy-Akupunkturpunkt an beiden Unterarmen angebracht. Dieser Punkt befindet sich ventral ca. 6 cm distal des Epicondylus medialis humeri auf einer gedachten Verbindungslinie zwischen diesem und dem Processus styloideus radii (Witt et al., 2012). Anschließend wurden die Kabel des TENS-Geräts (Digital EMS/TENS unit SEM 42, Sanitas, Uttenweilser) angeschlossen und das Massageprogramm des Geräts aktiviert. Mit diesem Vorgehen konnten in Vorstudien deutliche Placeboeffekte erzielt werden (Müller et al., 2016).

### 4.7.1. Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden darüber informiert, keine Behandlung zu bekommen. Um Enttäuschung zu vermeiden wurde betont, dass Kenntnisse über den natürlichen Verlauf der Übelkeitsentwicklung für die Studie von ebenso großer Bedeutung sind wie Kenntnisse über die Effekte in der Interventionsgruppe.

## 4.8. Zielparameter

### 4.8.1. Primäre Zielparameter

#### *4.8.1.1. Behaviorale Parameter*

Primärer Zielparameter war die subjektive Übelkeit der Probanden. Diese wurde mithilfe einer numerischen Ratingskala (NRS, s. Kapitel 4.9.5.1.1., S. 46) wiederholt erfasst. Außerdem wurde nach dem Gefühl der Eigenbewegung, Schwindel (ebenfalls mittels NRS) und weiteren kinetosenassoziierten Symptomen in Anlehnung an die Diagnosekriterien der National Aeronautics and Space Administration (NASA) mittels des „Penacola Motion Sickness Questionnaire“ (Graybiel et al., 1968a) gefragt. Der MSQ fasst zentrale und vegetative Symptome zusammen. Es wird jeweils nach Schwindel, Übelkeit, Brechreiz, Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwitzen auf einer Ordinalskala von 0 (gar nicht) bis 3 (stark) gefragt und ein Summenscore gebildet.

#### *4.8.2.2. Physiologische Parameter*

Primärer physiologischer Zielparameter war die sog. „Normo-To-Tachy Ratio“ (NTT-Ratio) der gastralen myoelektrischen Aktivität. Sie bildet das Frequenzspektrum im Elektrogastrogramm (EGG) ab und ist damit ein Parameter um das Verhältnis von Sympathiko- und Parasympathikotonus darzustellen, da die gastralen Schrittmacherzellen unter dem Einfluss des ANS stehen (Money, 1970, Money KE, 1996, Sanders, 1996). Mit Übelkeit assoziierte vermehrte Tachygastrie geht demnach mit einer erniedrigten NTT-Ratio einher (Farmer et al., 2015, Hu et al., 1999, Stern et al., 1987).

## 4.8.2. Datenerhebung für Manipulationschecks

### 4.8.2.1. *Stressintervention*

#### 4.8.2.1.1. *Behaviorale Parameter*

Der Effekt der Stressintervention wurde mit der Erhebung mehrerer Zielparameter überprüft. Zunächst wurden Probanden gebeten, ihre Stimmung und Anspannung im Verlauf der Untersuchung mittels einer 11-Punkte-NRS von 0 (gar nicht angespannt/sehr negativ gestimmt) bis 10 (sehr angespannt/sehr positiv gestimmt) zu bewerten. Zudem wurden validierte Fragebögen erfasst. Mit dem „State-Trait Anxiety Inventory“ (STAI, Spielberger, 2010) wurde nach der „State Anxiety“, also der Angst im aktuellen Zustand gefragt. Der STAI-State umfasst 20 Items. Antworten werden mittels einer Vier-Punkt-Likert-Skala erhoben. Außerdem wurden mit dem „Positive and Negative Affective Schedule“ (PANAS, Watson et al., 1988) positive und negative Emotionen erfasst. Auch der PANAS umfasst 20 Items, die zu gleichen Teilen nach positiven und negativen Emotionen (bspw. „interessiert“, „entschlossen“ bzw. „schuldig“, „nervös“) fragen. Antworten werden hier mittels einer Fünf-Punkt-Likert-Skala erfasst.

#### 4.8.2.1.1. *Physiologische Parameter*

Während der Untersuchung wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Speichelproben für Analysen des salivären Cortisolspiegels entnommen (s. Kapitel 4.9.4, S. 43). Proben direkt und 10 Minuten nach der Stressintervention dienten im Vergleich zu Baselinewerten als Manipulationscheck auf humoraler Ebene (Smeets et al., 2012).

### 4.8.2.2. *Placebointervention*

Um den Effekt der Placebointervention im Sinne einer Erwartungsmanipulation zu überprüfen, wurden Probanden in regelmäßigen Abständen nach ihrer maximal erwarteten Übelkeit gefragt (s. Kapitel 4.9.4, S. 43). Hierzu wurde eine 11-Punkte NRS analog zur Übelkeitsskala verwendet.

Probanden in Placebogruppen wurden außerdem am Ende des Experimentes gebeten, die Wirksamkeit der Behandlung auf einer 11-Punkte NRS zu bewerten und die vermutete Entität der Behandlung (Verum/Placebo) anzugeben.

#### 4.8.3. Datenerhebung zur Hypothesengewinnung

Im Rahmen der Untersuchung wurden zuletzt einige Parameter zur Hypothesengewinnung für Folgestudien erhoben.

##### *4.8.3.1. Persönlichkeitsmerkmale*

Nach Grays biopsychologischem Modell zu behavioralen Aktivierungs- und Inhibitionssystemen („Behavioral Activation System“, BAS, „Behavioral Inhibition System“, BIS, Gray, 1970) wurde mittels des standardisierten BIS/BAS-Fragebogens die individuelle Aktivität dieser beiden Systeme erfragt (BIS/BAS, Carver, 1994). Laut Gray lassen sich hiervon Informationen zu Lernverhalten und Konditionierbarkeit verschiedener Persönlichkeitstypen ableiten. Demnach sind Persönlichkeitstypen mit hoher BIS-Aktivität aufgrund ihrer Neigung zu Angst mit aversiven Reizen besonders gut konditionierbar, während Menschen mit hoher BAS-Aktivität tendenziell besser mittels Belohnung lernen (Gray, 1970).

##### *4.8.3.2. Physiologische Parameter*

Als weitere physiologische Zielparameter wurden Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität erhoben. Eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität erlaubt es, über das Ausmaß der respiratorischen Sinusarrhythmie die Höhe des vagalen Tonus abzuschätzen (Porges, 1995).

#### 4.8.3.3. Substudie zum kognitiven Stil

Zuletzt wurde im Rahmen der Substudie der kognitive Stil (intuitiv vs. analytisch) der Probanden erfasst. Hierzu wurde der „Cognitive Reflection Test“ (CRT, Frederick, 2005) verwendet. Dies ist ein Fragebogen mit drei Fragen, auf die die Antwort zunächst eindeutig scheint, sich bei genauerem Überlegen aber herausstellt, dass die zunächst angenommene Antwort falsch ist. Somit kann mit dem CRT getestet werden, ob der Proband in der Lage ist, seine intuitive Antwort zu überdenken oder ob er vorschnell antwortet. Es zeigt sich also, ob seine kognitiven Prozesse eher *System-1* oder *System-2* dominiert sind (Frederick, 2005). Toplak und Kollegen zeigten, dass der CRT ein guter Prädiktor für das Abschneiden in „heuristics-and-biases“-Aufgaben (Aufgaben, die Heuristiken und kognitive Verzerrungen prüfen) ist (Toplak et al., 2011).

## 4.9. Durchführung

### 4.9.1. Allgemeines

Vor- und Haupttests wurden in der zweiten Zyklushälfte durchgeführt (s.o.). Bei der Terminvergabe wurde außerdem darauf geachtet, dass zwischen den beiden Testtagen mindestens 48 Stunden (zur Reduktion von Gewöhnungseffekten) und maximal 21 Tage (zur Reduktion saisonaler Einflüsse) lagen. Zudem wurden die zwei Termine eines Probanden jeweils auf die gleiche Tageszeit gelegt (innerhalb des Zeitraums von 12.00 bis 19.00 Uhr). Die Probanden wurden gebeten, in den drei Stunden vor Beginn der Testungen nichts zu essen und Wasser nur in kleinen Mengen zu trinken. Somit konnten die Homogenität der EGG-Messungen erhöht und Einflüsse auf die Nausea- und MSQ-Ratings minimiert werden (Lindseth und Lindseth, 1995, Turner et al., 2000).

### 4.9.2. Testraum

Um externe Einflüsse so gering wie möglich zu halten, wurden die Testungen in einem schallisolierten, fensterlosen Raum durchgeführt. Die Einrichtung und Farbgebung des Raums waren neutral und der Raum enthielt nur das Nötigste, insbesondere keine Bilder

oder Plakate, die die Stimmung der Probanden hätten beeinflussen könnten. Es befanden sich immer nur Proband und Versuchs-/Stresstestleiter im Raum um die modulierenden Eigenschaften des sozialen Kontexts auf ein Minimum zu reduzieren (Crum et al., 2016). Die Temperatur des klimatisierten Raumes betrug ca. 23°C.

#### 4.9.3. Testleiter

Die Testleitung wurde von insgesamt drei weiblichen Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe übernommen.

#### 4.9.4. Versuchsablauf

Demographische Daten und Fragen zu Persönlichkeitsmerkmalen wurden im Rahmen des Vortests erhoben. Die Testsitzung bestand aus insgesamt fünf zehnminütigen Messphasen. Abb. 5 gibt eine schematische Übersicht über den Ablauf.

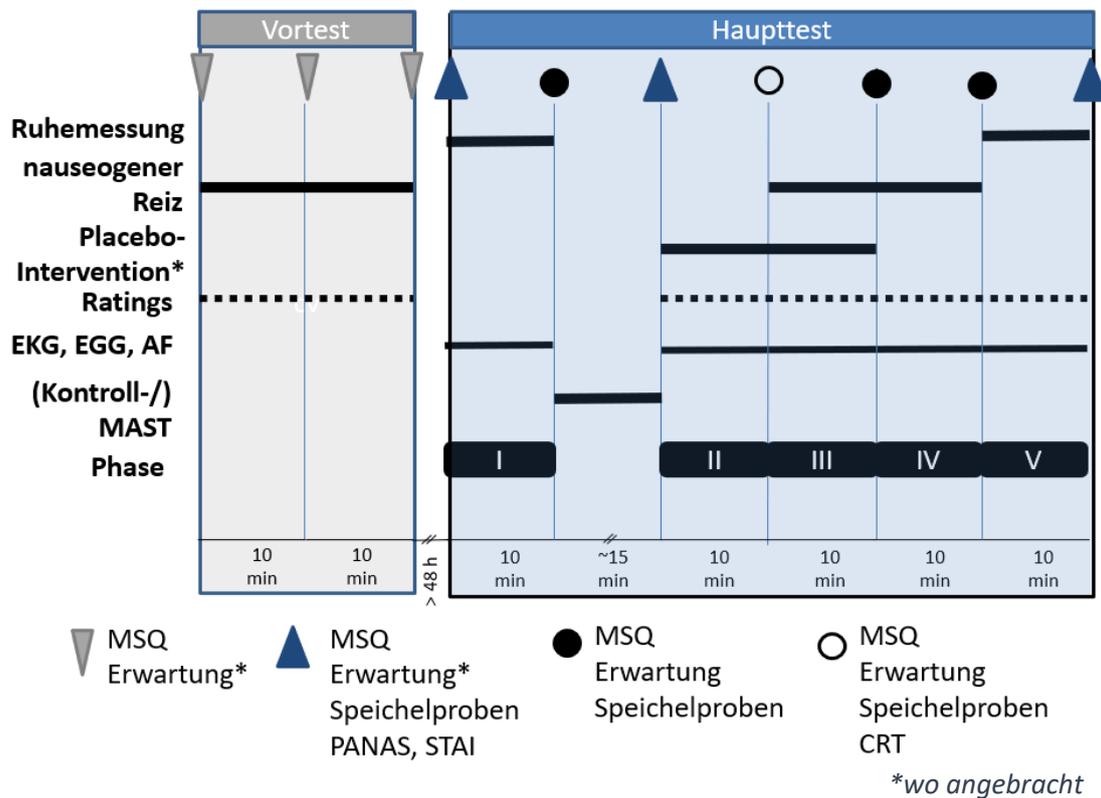


Abbildung 5: Ablauf des Experiments. EKG: Elektrokardiogramm, EGG: Elektrogastrogramm, AF: Atemfrequenz. MAST: Maastricht Acute Stress Test, MSQ: Motion Sickness Questionnaire, PANAS: Positive and Negative Affect Schedule, STAI: State Trait Anxiety Inventory, CRT: Cognitive Reflection Test

Vor Beginn der ersten Phase wurden die Probanden gebeten, Fragebögen zur Stimmung auszufüllen (STAI 1, PANAS 1). Daraufhin wurden der kapilläre Blutzuckerspiegel bestimmt, die Messelektroden appliziert und die erste Speichelprobe entnommen. Im Anschluss daran begann eine 10-minütige Ruhephase (Phase I). In dieser Phase saßen die Probanden bereits hinter dem unbeleuchteten Projektionsschirm für den optokinetischen Stimulus, um eine einheitliche Ausgangsbedingung zu schaffen.

Nach Phase I wurden die EKG- und EGG-Kabel wieder entfernt, damit sich der Proband für die Stressintervention vor den Computer setzen konnte. Es wurde die zweite Speichelprobe entnommen. Danach verließ der Testleiter den Raum mit der Aussage, dass nun die Kollegen kämen, die eine „kognitive Aufgabe“ durchführen würden. Diese dauere ca. 15 Minuten und ginge mit körperlichen Reizen einher, die ggf. etwas unangenehm seien. Danach würde der Versuch weitergehen. Um die Verblindung des Testleiters zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass dieser nicht sieht, wie MAST-

Testleiter und -helfer den Testraum betreten. Andernfalls wäre es dem Testleiter möglich gewesen, am Wasserbehälter zu erkennen, ob der Proband der Stress oder Nonstressgruppe zugeteilt war.

Nach Ende des MASTs verließ der MAST-Testleiter den Raum, während der Proband erneut den PANAS und STAI-Fragebogen ausfüllte (PANAS 2, STAI 2). Im Anschluss daran bat der MAST-Helfer den Probanden, sich wieder in den Testsessel zu setzen, entnahm die dritte Speichelprobe und schloss die EKG- und EGG-Kabel erneut an.

Daraufhin betrat der Testleiter wieder den Testraum und öffnete den Interventionsumschlag. Der Proband wurde darüber informiert, ob er der Kontroll- oder Interventionsgruppe zugeteilt wurde, jedoch nicht, ob er eine Placebo- oder Verumintervention erhielt. Zum genauen Ablauf der Suggestion s. Kapitel 4.7, S. 38. Nachdem ggf. das TENS-Gerät angebracht und angeschaltet wurde, begann die zweite Ruhemessung (Phase II). In dieser Phase wurden bereits minütlich Symptomratings (Übelkeit, Gefühl der Eigenbewegung, Schwindel) erhoben, um für einen möglichen Einfluss der Intervention auf die Symptomwahrnehmung zu kontrollieren. Im Anschluss daran wurden die Probanden gebeten, den CRT zu bearbeiten und die vierte Speichelprobe abzugeben. Daraufhin begannen die ersten zehn Minuten der Nauseainduktion (Phase III), die nach jeweils einer kurzen Pause zur Entnahme der nächsten Speichelproben direkt in die zweite Hälfte (Phase IV) und abschließende Ruhemessung (Phase V) übergingen. Die Probanden wurden anschließend gebeten, ihre Symptome an jenem Tag mit denen am Vortest vergleichend zu bewerten. Danach wurden die Elektroden abgenommen und die Probanden füllten ein letztes Mal die PANAS- und STAI-Fragebögen (PANAS 3, STAI 3) aus, sowie einen Fragebogen zu ihrer bisherigen Erfahrung mit Medikamenten und Hausmitteln gegen Reiseübelkeit. Dieser Fragebogen enthielt für die Probanden der Interventionsgruppen auch die Frage, ob sie glaubten, in der Placebo- oder Verumgruppe gewesen zu sein. Zuletzt wurden die Probanden über den Sinn des MAST aufgeklärt.

## 4.9.5. Datenerhebung

### 4.9.5.1. Behaviorale Parameter

Die behavioralen Parameter wurden vom Testleiter mithilfe der Software „RedCap“ (Research Electronic Data Capture, <https://projectredcap.org/>) direkt am Computer erfasst. Die Fragebögen STAI, PANAS und Fragen zum Behandlungserleben wurden von den Probanden selbst direkt am PC in RedCap eingetragen.

#### 4.9.5.1.1. Symptome

Die Übelkeit wurde jede Minute auf einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10 erfasst. „0“ wurde dabei als „überhaupt nicht“, „10“ als „kurz vor dem Erbrechen“ und „5“ als „moderate Übelkeit“ beschrieben. Analog dazu wurden die Symptome „Gefühl der Eigenbewegung“ und „Schwindel“ erhoben. Um der wellenartigen Symptomatik von Übelkeit gerecht zu werden (Andrews und Sanger, 2014) wurde der Durchschnitt aus den einzelnen Werten pro Phase gebildet. Von den Durchschnittswerten aus den Phasen II-V wurde dann der Durchschnittswert aus Phase I abgezogen, um die Baselinedifferenzen zu berechnen. Darüber hinaus wurde nach jeder Phase der „Motion Sickness Questionnaire“ (MSQ, Graybiel et al., 1968a) erhoben.

#### 4.9.5.1.2. Stimmung

Die Stimmung der Probanden wurde zum einen mit den validierten Fragebögen STAI und PANAS erfasst. (Krohne et al., 1996, Laux et al., 1981, Spielberger, 2010), die diese eigenständig in RedCap bearbeiteten. Zum anderen wurden die Probanden gebeten, Stress und Stimmung auf numerischen Ratingskalen einzuschätzen. Hierzu wurden den Probanden am Ende jeder Phase folgende Fragen gestellt: „Auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 10 (sehr), wie angespannt sind Sie?“ (Stress) und „Wie positiv oder negativ sind Sie gestimmt, wenn „0“ „ganz negativ“, „5“ „neutral“ und „10“ „ganz positiv“ ist?“ (Stimmung).

#### 4.9.5.1.3. Erwartung

Die erwartete Übelkeit wurde – analog zur erlebten Übelkeit – auf einer NRS von 0 (überhaupt keine Übelkeit) bis 10 (kurz vor Erbrechen) erfasst.

#### 4.9.5.1.4. CRT

Der CRT wurde zwischen Phase II und III erhoben. Aus logistischen Gründen (EGG-, EKG-, TENS-Kabel) und um eine einheitliche Umgebung während der Messphasen zu erzielen, bearbeiteten die Probanden den Test auf einem Din A4-Papier auf einem Klemmbrett. Auf dem Bogen befanden sich fünf Fragen: (s. Tab. 4). Frage 1 und 4 waren Distraktoren. Der CRT-Score setzt sich aus der Anzahl der intuitiven, aber falschen Antworten zusammen (Frage 2: „10 Cent“, Frage 3: „100 Minuten“, Frage 5: „24 Tage“). Den Probanden wurde erklärt, dass diese Aufgaben dazu da seien, sie wach und fokussiert zu halten, da die Ruhemessungen in Phase II recht langwierig waren. Außerdem wurden sie darauf hingewiesen, dass manche der Fragen sehr einfach seien und sie sich darüber nicht wundern sollten.

*Tabelle 4: Cognitive Reflection Test. Adaptiert nach Frederick et al, 2005*

|          | <i>Frage</i>  | <i>Intuitive<br/>Falsch-<br/>antwort</i> | <i>Korrekte<br/>Antwort</i> |
|----------|---|--|-----------------------------|
| <b>1</b> | Wenn jemand in einem Hotel 2 Übernachtungen ab Dienstag bucht, an welchem Tag plant er dann abzureisen?   | -  | Donnerstag                  |
| <b>2</b> | Ein Schläger und ein Ball kosten zusammen 1,10€. Der Schläger kostet 1€ mehr als der Ball. Wie viel kostet der Ball?  | 10 Cent                                  | 5 Cent                      |
| <b>3</b> | Wenn 5 Maschinen 5 Minuten brauchen, um von etwas 5 Exemplare herzustellen, wie lange würden dann 100 Maschinen für 100 Exemplare brauchen?   | 100 Minuten                              | 5 Minuten                   |
| <b>4</b> | Lisa hat einen Bruder und eine Schwester. Wie viele Geschwister hat sie?  | -  | 2                           |
| <b>5</b> | Auf einem See gibt es Seerosen. Jeden Tag verdoppelt sich die Fläche, die mit Seerosen bedeckt ist. Wenn es 48 Tage dauert, bis der ganze See bedeckt ist, nach wie vielen Tagen ist dann die Hälfte vom See bedeckt? | 24 Tage                                  | 47 Tage                     |

## 4.9.5.2. Physiologische Parameter

### 4.9.5.2.1. Autonome Parameter

Elektrogastrogramm (EGG), Elektrokardiogramm (EKG) und Atemfrequenz wurden mit dem BIOPAC MP 150 System, verbunden mit AcqKnowledge 4.1.1., aufgezeichnet. Vor der Applikation der EGG-Elektroden wurde die Hautstelle mit einem Peelinggel (Nuprep, Weaver & Co., Aurora, CO, USA) gereinigt, um die Signalqualität zu verbessern. Die Position der Elektroden orientierte sich an dem in der Literatur empfohlenen Standardvorgehen (Parkman et al., 2003). Mithilfe eines Bandpassfilters wurden Frequenzen zwischen 1 Hz und 5 mHz herausgefiltert und digitalisiert (Abtastfrequenz 15,625 Hz). Um möglichst aussagekräftige Daten zu bekommen, wurde die zweite Hälfte jeder Phase (Minute 5-10) analysiert. Nach Extraktion der Rohdaten wurden die Frequenzspektren analysiert. Hierzu wurden mit der Software Matlab (Version R2013a) pro Phase drei dreiminütige Abschnitte (jeweils um eine Minute verschoben) ausgewertet. Die Abschnitte wurden nach Wichtung im Hanning-Fenster Fourier-transformiert und schließlich die „Normo-To-Tachy Ratio“ (NTT-Ratio) berechnet (siehe Protokoll in: Weimer et al., 2014b). Diese entspricht dem Quotienten der spektralen Power im normogastrischen (2.5-3.5 Zyklen pro Minute) und tachygastrischen (3.75-9.75 Zyklen pro Minute) Bereich. Erhöhter Sympathikotonus aktiviert gastrale ektope Schrittmacherzellen und führt zu Tachygastrie (Parkman et al., 2003), was sich in einer verminderten NTT-Ratio widerspiegelt. (Stern et al., 1987). Das Vorgehen richtete sich nach den Empfehlungen der *American Motility Society* (Parkman et al., 2003).

Für das EKG wurden ein 3-Kanal EKG verwendet. Nach Extraktion der Rohdaten der zweiten Hälfte jeder Phase wurden die Interbeat-Intervalle berechnet (Matlab) und mit einer Software zur Herzfrequenzvariabilität (Kubios HRV 24) nach den Richtlinien der *European Society of Cardiology* analysiert (European Society of Cardiology, 1996). Es wurden zwei verschiedene Methoden verwendet. Bei der zeitbasierten Methode der „Root Mean Square of the Successive Differences“ (RMSSD, Quadratischer Mittelwert der sukzessiven Unterschiede) wird die Variation der Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen analysiert. Mittels einer frequenzbasierten Methode wurde nach einer Spektralanalyse das Verhältnis der Power im Tieffrequenzbereich (0.04-0.15 Hz) und Hochfrequenzbereich (0.15-0.4 Hz) berechnet (im Folgenden LF/HF, Shin et al., 2014).

Die Atemfrequenz wurde mithilfe eines Atemgurts (TSD201, Biopac Systems Inc.) mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz und einem Tiefpassfilter von 10 Hz erhoben.

#### *4.9.5.2.2. Humorale Parameter*

Die Speichelproben wurden mit jeweils zwei Salivette Cortisol®-Saugrollen (Sarstedt, Deutschland) gewonnen. Das Vorgehen richtete sich nach den Herstellerangaben und Vorarbeiten (Walker et al., 1990). Zur Gewährleistung einer ausreichend großen Speichelmenge wurden den Probanden zwei Salivette Cortisol®-Saugrollen zum Kauen gegeben. Bis zum Ende der Testsitzung wurden die Proben in einer mit Eis gefüllten Styroporbox gelagert. Anschließend wurden sie mit 3000 rpm bei 4°C für 3 Minuten zentrifugiert. Für die Cortisolanalysen wurden 2x300µl bei -20°C gelagert. Für spätere Analysen, insbesondere hinsichtlich Proteomics-Untersuchungen, wurden außerdem 2x10µl bei -70°C eingefroren.

Nach Abschluss aller Untersuchungen wurden die Proben 1, 3, 4, 6 und 7 mit dem IBL International Cortisol Saliva ELISA Kit (Katalognummer RE52611) gemäß der Herstellerangaben analysiert. Sofern nicht anders angegeben, gingen logarithmierte Verhältnisse zwischen Probe 3-7 und der Baselinemessung in Probe I in die statistischen Untersuchungen ein.

#### 4.9.6. Statistische Analysen

Für die statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm SPSS Version 25/26 verwendet. Zunächst wurden die Daten mit dem Kolmogorov–Smirnov Test auf Normalität überprüft (Kolmogorov, 1933, Smirnov, 1939, Wilcox, 2005). Wenn Normalverteilung gegeben war, wurden (Ko-)Varianzanalysen durchgeführt.

Bei normalverteilten Ausgangswerten (bspw. NTT-Ratio) wurden diese als Kovariate in Kovarianzanalysen (ANCOVA) einbezogen. Wo dies nicht gegeben war, bspw. bei Symptomratings mit einheitlich geringen Ausgangswerten, wurden Baselinedifferenzen mittels Varianzanalysen (ANOVA) berechnet. Hierbei wurden, sofern nicht anders berichtet, die Faktoren „Stress“ und „Intervention“ untersucht. Als Kovariaten wurden

Baselinewerte aus Phase I verwendet. Mittelwerte wurden mittels Zweistichproben t-Tests und Paardifferenztest (abhängiger t-Test) verglichen („Student“ (William Sealy Gosset), 1908) . Nicht-normalverteilte Parameter wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (unabhängige Stichproben, Mann und Whitney, 1947, McKnight und Najab, 2010) und Wilcoxon-Rank-Test (gepaarte Stichproben, Wilcoxon, 1945) untersucht. Lineare Korrelationen wurden nach Pearson (Pearson, 1895), Rangkorrelationen mit *Spearman's Rho* (Spearman, 1904) analysiert. Zur Vermeidung von Alphafehler-Kumulation wurde nach Bonferroni korrigiert (Bonferroni, 1936). Bei Messwiederholungen in der Varianzanalyse wurde die Sphärizität mittels Greenhouse-Geisser-Formel korrigiert (Greenhouse und Geisser, 1959).

Ergebnisse mit einem p-Wert  $< .05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet. Effektstärken wurden nach Cohen eingeteilt (Cohen, 1988). Demnach stellt ein  $\eta^2 = .01$  die Grenze eines relevanten Effektes dar. Effektgrößen von  $\eta^2 \geq .06$  werden als mittlerer Effekt,  $\eta^2 \geq .14$  als starker Effekt bezeichnet. Effektstärken zu t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und Wilcoxon-Rank-Tests wurden mittels *Pearson's r* berechnet (Jürg Schwarz, 2018). Nach Cohen wurden Korrelationskoeffizienten mit  $r \leq .10$  als schwach, ab  $r \geq .30$  als moderat und ab  $r \geq .50$  als stark bezeichnet (Cohen, 1992).

#### 4.10. Finanzielle Unterstützung

Die Untersuchung wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (FOR 1328, ME-3675/1-1) und die Schweizer-Arau-Foundation unterstützt.

## 5. Ergebnisse

---

### 5.1. Studienpopulation

Von insgesamt 536 Interessenten konnten 94 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Die häufigsten Gründe für einen Studienausschluss waren zu geringe Übelkeitsentwicklung im Vortest (116 Interessenten), MSSQ-Scores außerhalb des Zielbereichs (101 Interessenten) und auffällige HADS-Screeningtests (60 Interessenten). In zwei Fällen wurde die Testsitzung vor der Randomisierung abgebrochen, einmal aufgrund von Kreislaufbeschwerden und einmal auf Wunsch der Probandin. Eine Übersicht über die Gründe für Studienausschlüsse im Verlauf der Rekrutierung geben Abb. 6, S. 52 und Tab. 28 & 29, Anhang, S. 135f.

Die vier Studiengruppen waren hinsichtlich demographischer (Alter, Ausbildung, Muttersprache; s. Tab. 30, Anhang, S. 137) und gesundheitsbezogener Daten (BMI, Zyklusdaten, Seh- und Hörvermögen; s. Tab. 31, Anhang, S. 138) vergleichbar. Auch die Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen (Neigung zu Ängstlichkeit und Depression (HADS), Behaviorale Aktivierung und Inhibition (BIS/BAS)) waren über alle Gruppen gleich verteilt (s. Tab. 32, Anhang, S. 139). Ein überwiegender Anteil der Probanden war kaukasischer Herkunft (96.25%), zwei Probanden asiatischer und eine Probandin asiatisch-kaukasischer Herkunft.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den vier Gruppen hinsichtlich der erlebten Symptomstärke im Vortest (s. Tab. 33, Anhang, S. 140).

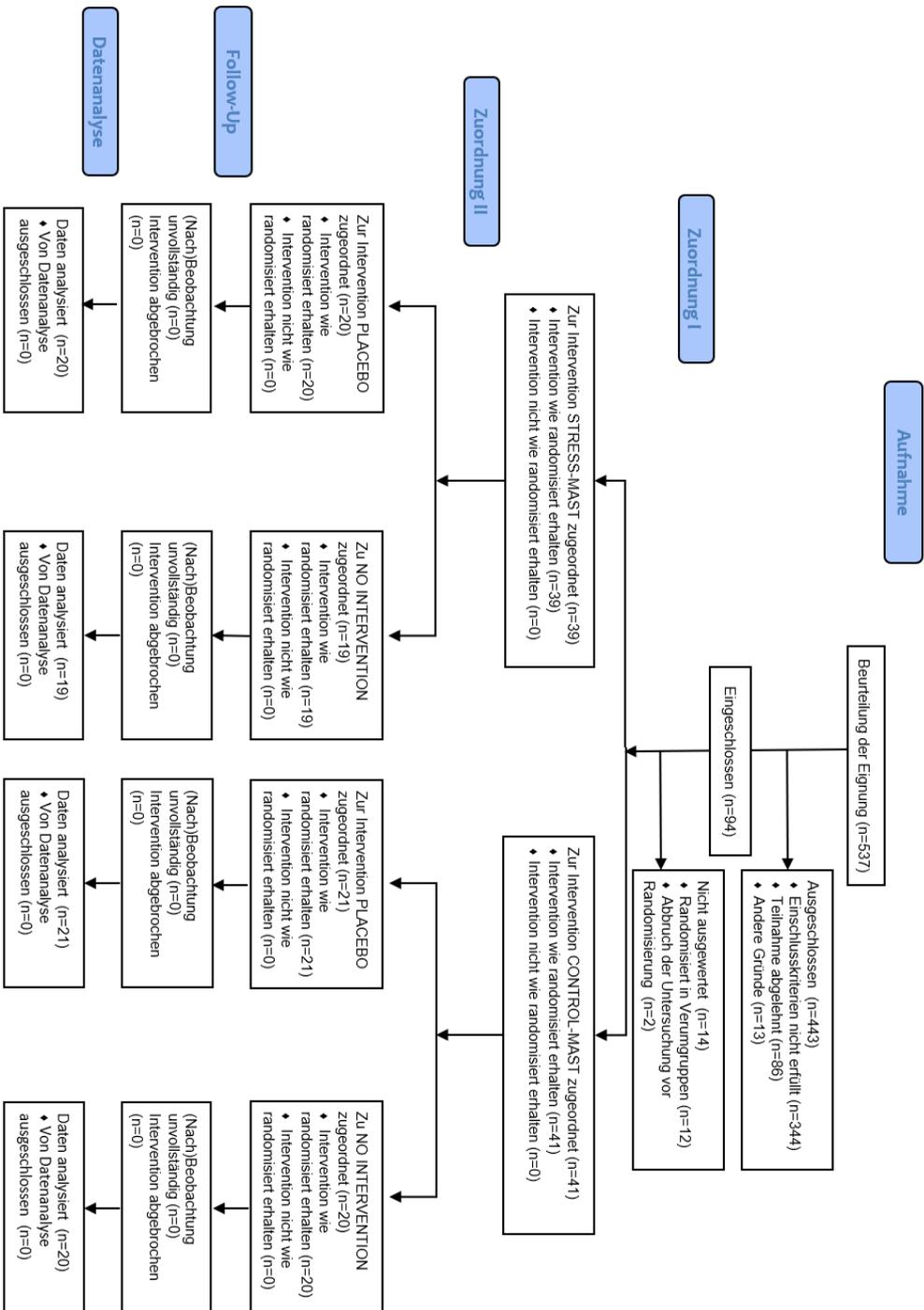


Abbildung 6: CONSORT Flow-Diagramm.

## 5.2. Hypothesentests

### 5.2.1. Symptomratings

Die Placebointervention hatte einen starken Effekt auf die Stärke der wahrgenommenen Übelkeit in Phase IV. Die Stressbedingung ging dagegen nicht mit signifikanten Änderungen der Nausearatings einher. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Stress“ und „Intervention“. (s. Abb. 7; Tab. 5).

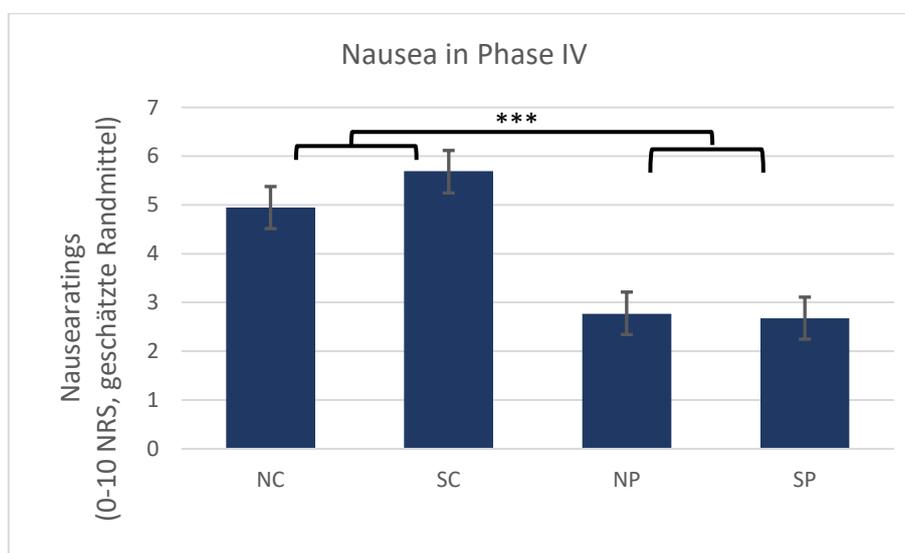


Abbildung 7: Nausea in Phase IV. Geschätzte Randmittel  $\pm$  Standardfehler; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

Tabelle 5: Effekte von Stress und Intervention auf Übelkeitsratings in Phase IV

|                        | Kovariate      | Faktor                | F-Test         | Signifikanz | Effektstärke  |
|------------------------|----------------|-----------------------|----------------|-------------|---------------|
| <b>Nausea Phase IV</b> | Nausea Phase I | Intervention          | F(2,79)=35.733 | p<.001      | $\eta^2=.323$ |
|                        |                | Stress                | F(2,79)=0.581  | p=.448      | -             |
|                        |                | Intervention x Stress | F(2,79)=0.929  | p=.338      | -             |

Die Placebointervention hatte einen starken Effekt auf weitere Symptome von Kinetosen, gemessen am MSQ-Score und den Symptomratings für Schwindel und dem Gefühl der Eigenbewegung (s. Abb. 8-10; Tab. 6) Auch hier fanden sich weder Auswirkungen der Stressbedingung auf den Placeboeffekt noch eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren.

Tabelle 6: Effekte von Stress und Intervention auf Symptomerleben in Phase IV

|  | <i>Kovariate</i>                            | <i>Faktor</i>            | <i>F-Test</i>  | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|--|---|--------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Schwindel<br/>Phase IV</b>                    | Schwindel<br>Phase I                        | Intervention             | F(2,79)=36.880 | p<.001                   | η <sup>2</sup> =.330      |
|  |   | Stress                   | F(2,79)=0.100  | p=.752                   | - -                       |
|  |   | Intervention<br>x Stress | F(2,79)=0.016  | p=.899                   | -                         |
| <b>Gefühl der<br/>Eigenbewegung<br/>Phase IV</b> | Gefühl der<br>Eigen-<br>bewegung<br>Phase I | Intervention             | F(2,79)=33.654 | p<.001                   | η <sup>2</sup> =.310      |
|  |   | Stress                   | F(2,79)=0.345  | p=.559                   | -                         |
|  |   | Intervention<br>x Stress | F(2,79)=0.009  | p=.926                   |                           |
| <b>MSQ<br/>Phase IV</b>                          | MSQ<br>Phase I                              | Intervention             | F(2,79)=17.033 | p<.001                   | η <sup>2</sup> =.187      |
|  |   | Stress                   | F(2,79)=1.455  | p=.232                   | -                         |
|  |   | Intervention<br>x Stress | F(2,79)=0.001  | p=.981                   | - -                       |

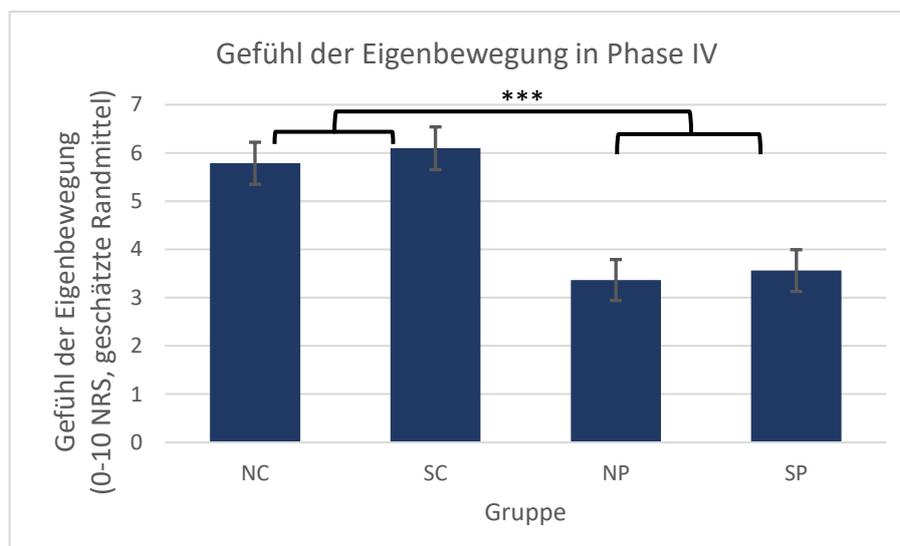


Abbildung 8: Gefühl der Eigenbewegung in Phase IV (Baselinedifferenzen). Geschätzte Randmittel ± Standardfehler; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

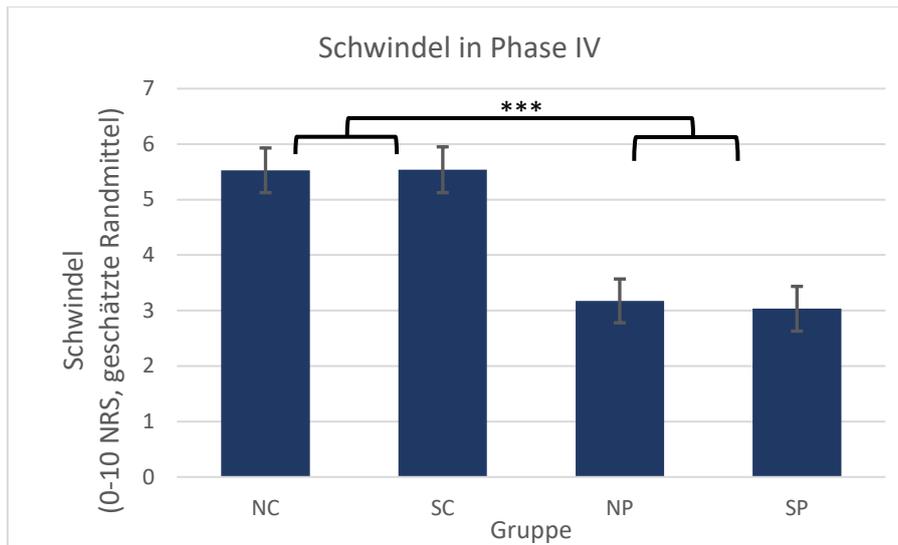


Abbildung 9: Schwindel in Phase IV. Geschätzte Randmittel  $\pm$  Standardfehler; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

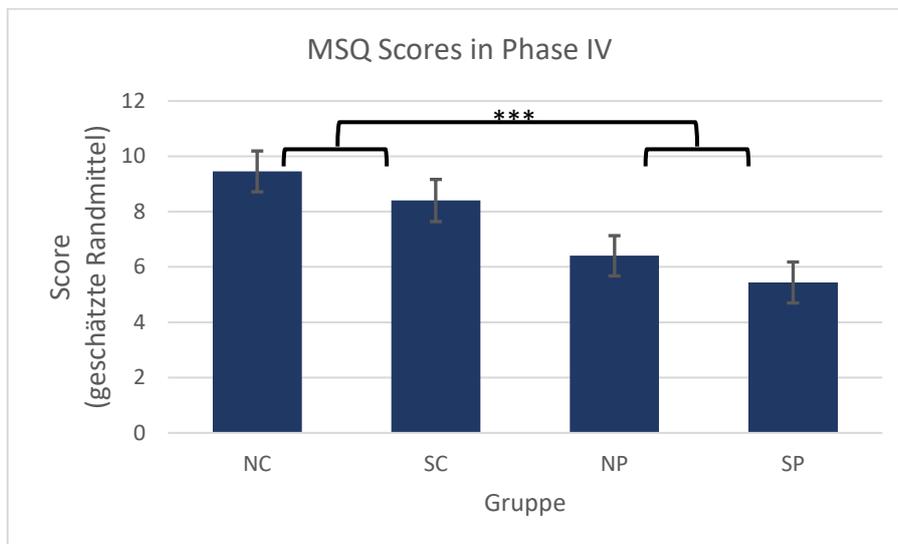
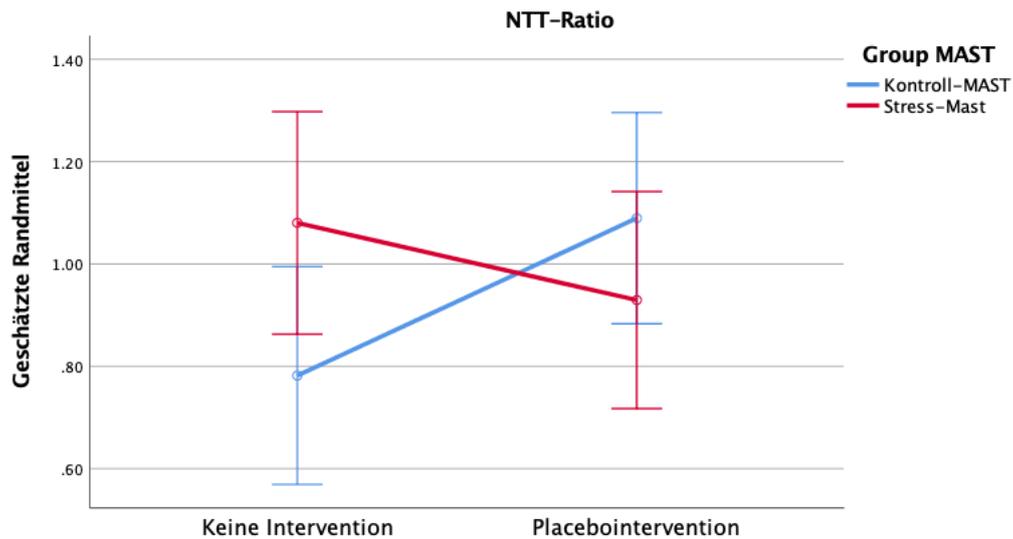


Abbildung 10: Motion Sickness Questionnaire Scores in Phase IV (Baselinedifferenzen). Geschätzte Randmittel  $\pm$  Standardfehler; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

### 5.2.2. Elektrogastrogramm

In einer ANCOVA mit der Magenaktivität in Phase I als Kovariate zeigte sich kein Haupteffekt der Faktoren „Stress“ oder „Intervention“ auf die Magenaktivität in Phase IV. Die Interaktion dieser beiden Faktoren hatte jedoch einen Effekt auf die Magenaktivität, was auf einen Placeboeffekt in der NP-, jedoch nicht der SP-Gruppe zurückzuführen war (s. Abb. 11; Tab 7).



Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: NTT-Ratio Phase 1 = 1.0520  
Fehlerbalken: 95% CI

Abbildung 11: Elektrogastrogramm (Normo-To-Tachy Ratio, NTT-Ratio) in Phase IV (geschätzte Randmittel; Kovariate: NTT Phase I). MAST: Maastricht Acute Stress Test. CI: Konfidenzintervall.

Tabelle 7: Effekt von Stress und Intervention auf Magenaktivität (NTT-Ratio). NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

|                       | <i>Kovariate</i>         | <i>Faktor</i>                 | <i>F-Test</i>     | <i>Signifi-<br/>-kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |               |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| NTT-Ratio<br>Phase IV | NTT-<br>Ratio<br>Phase I | Stress                        | F(2,79)=0.407     | p=.525                    | -                         |               |
|                       |                          | Inter-<br>vention             | F(2,79)=0.547     | p=.462                    | -                         |               |
|                       |                          | Stress x<br>Inter-<br>vention | F(2,79)=4.68      | p<.05                     | $\eta^2=.059$             |               |
| <b>POST-HOC TESTS</b> |                          |                               |                   |                           |                           |               |
| <b>NP-<br/>Gruppe</b> | NTT-Ratio<br>Phase IV    | NTT-<br>Ratio<br>Phase I      | Inter-<br>vention | F(1,40)=4.833             | p<.05                     | $\eta^2=.113$ |
| <b>SP-<br/>Gruppe</b> | NTT-Ratio<br>Phase IV    | NTT-<br>Ratio<br>Phase I      | Inter-<br>vention | F(1,38)=0.875             | p=.356                    | -             |

## 5.3. Manipulationschecks

### 5.3.1. Stressintervention

#### 5.3.1.1. Stress und Stimmung

Nach dem MAST zeigte sich ein Unterschied in den STAI-Scores zwischen Stress- und Nonstressgruppen. Stress- und Nonstressgruppen unterschieden sich darüber hinaus deutlich in der Änderung der STAI-Scores (Differenz STAI 2- STAI 1) und den PANAS Negative Affect Scores (s. Abb. 12-15, S. 59f.). Der MAST hatte keinen Einfluss auf den PANAS Positive Affect; hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Stress- und Nonstressgruppen. In den NRS gaben Probanden der Stressgruppen an, sich angespannter zu fühlen und schlechter gelaunt zu sein als die Nonstressgruppen (s. Tab. 8, S. 58). Die Probanden der Placebo- und Kontrollgruppen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant, weder für die STAI-Scores nach dem MAST bzw. STAI-Baseline-Änderungen noch in den PANAS Scores (s. Abb. 12-15, S.59f, alle p-Werte > .05).

Tabelle 8: Stress- und Stimmungsparameter nach Stressinduktion (MAST).

|   | <i>Median<br/>Stressgruppen</i> | <i>Median<br/>Nonstressgruppen</i> | <i>Mann-Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>STAI 2</b>                               | 42                              | 34                                 | U=379.000                       | p<.001                   | r=.453                    |
| <b>STAI 2<br/>Baseline-<br/>differenz</b>   | 9                               | 0                                  | U=276.500                       | p<.001                   | r=.563                    |
| <b>Anspannung<br/>nach MAST</b>             | 2                               | 0                                  | U=392.000                       | p<.001                   | r=.441                    |
| <b>Stimmung<br/>nach MAST</b>               | 5.0                             | 6.5                                | U=449.000                       | p<.001                   | r=.378                    |
| <b>PANAS N2</b>                             | 15                              | 11                                 | U=361.000                       | p<.001                   | r=.478                    |
| <b>PANAS N2<br/>Baseline-<br/>differenz</b> | 4                               | 0                                  | U=222.000                       | p<.001                   | r=.626                    |
| <b>PANAS P2</b>                             | 26                              | 28                                 | U=791.500                       | p=.939                   | -                         |
| <b>PANAS P2<br/>Baseline-<br/>differenz</b> | -2                              | -2                                 | U=734.00                        | p=.527                   | -                         |

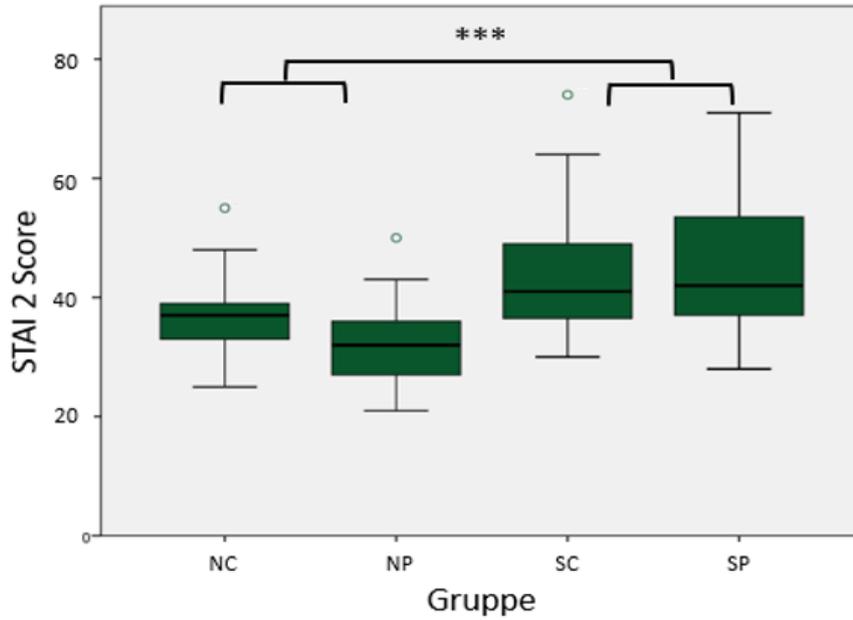


Abbildung 12: STAI 2 Scores. NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

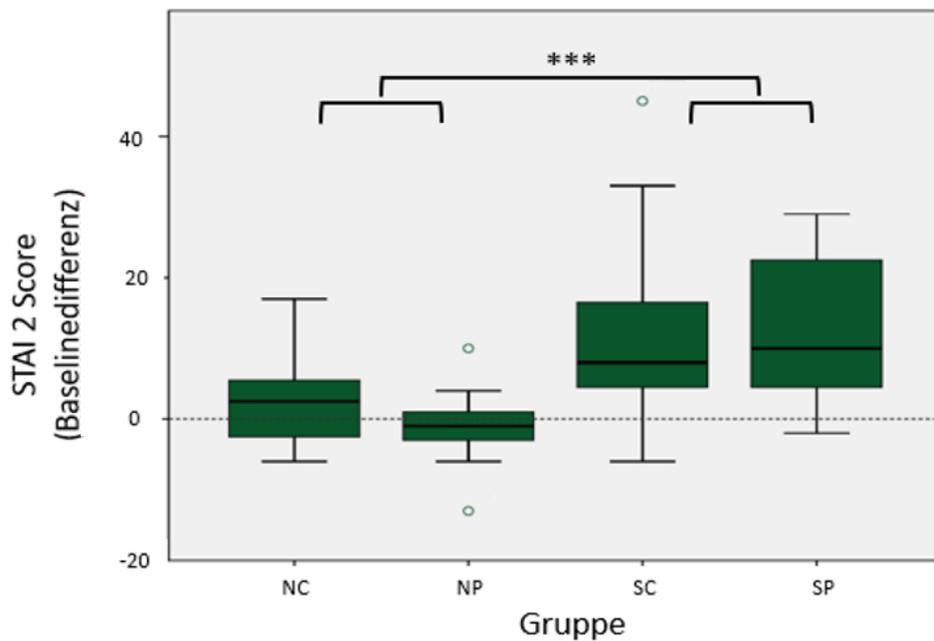


Abbildung 13: STAI 2 Scores (Baselinedifferenz). NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

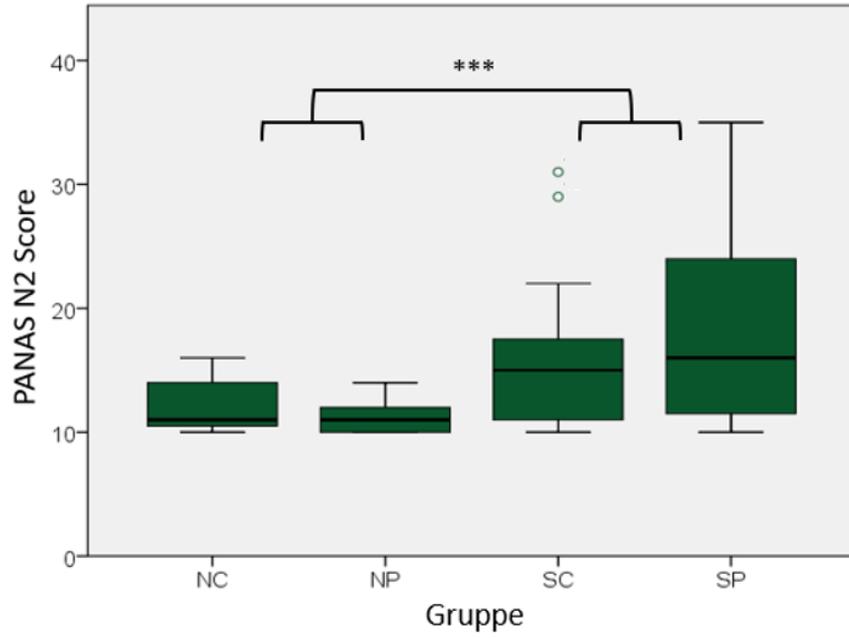


Abbildung 14: PANAS N2 Scores. NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

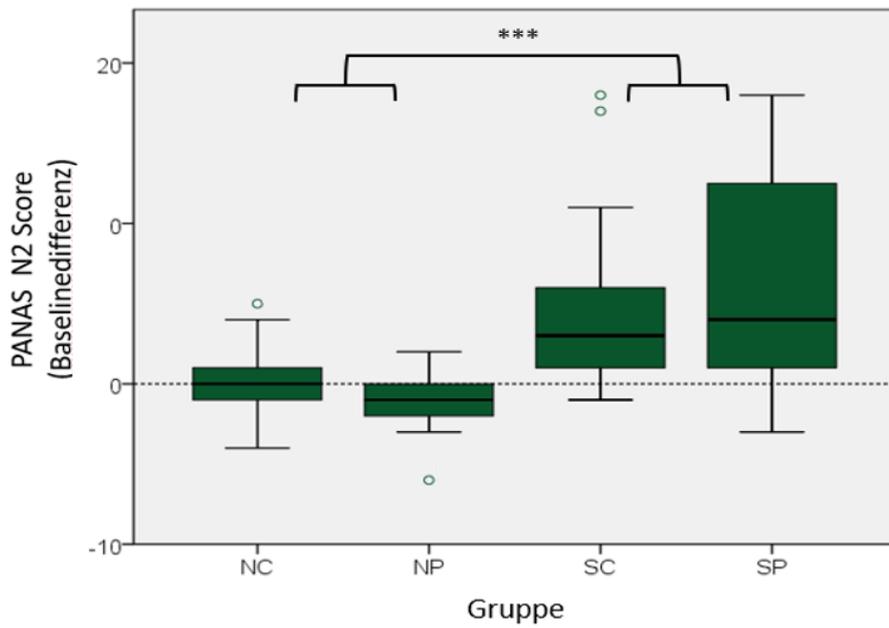


Abbildung 15: PANAS N2 Scores (Baselinedifferenz). NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

### 5.3.1.2. Cortisol

Bereits in Probe 3, die direkt nach dem MAST entnommen wurde, zeigte sich eine Änderung der Cortisolspiegel und ein Unterschied zwischen Stress- und Nonstressgruppen (s. Abb. 16; Tab. 9).

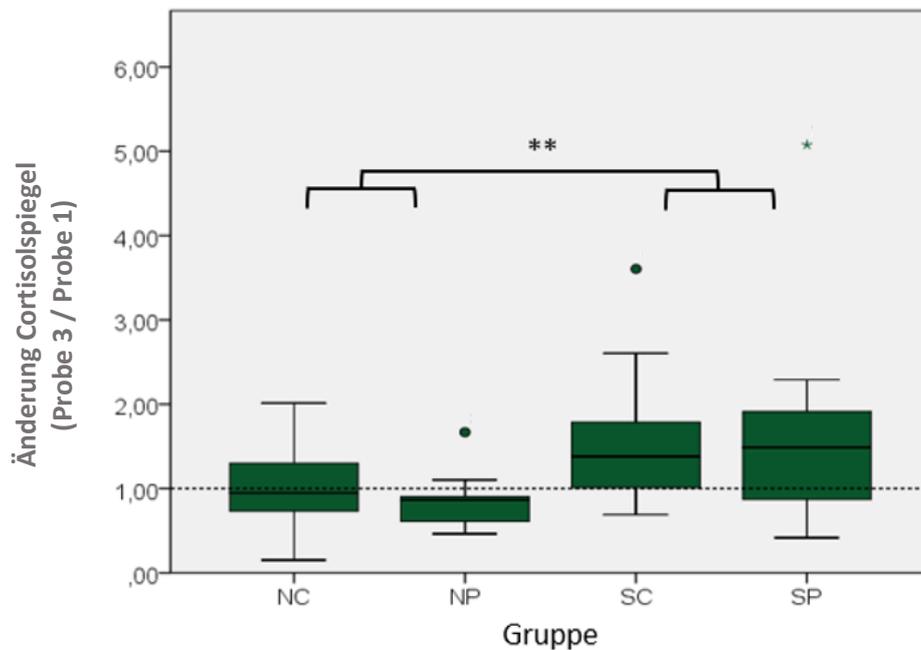


Abbildung 16: Änderung der Cortisolspiegel in Probe 3. NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

Tabelle 9: Cortisolspiegel direkt nach Stressinduktion (MAST).

|  | <i>Median<br/>Stress-<br/>gruppen</i> | <i>Median<br/>Nonstressgruppen</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effektstärke</i> |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Cortisolspiegel<br/>Probe 3<br/>(µg/dl)</b> | 0.199                                 | 0.118                              | U=481.000                            | p<.01                    | r=.316              |

Ca. 30 Minuten nach Beginn des MAST (Cortisol-Probe 4, s. Abb. 17; Tab. 10) zeigte sich ein signifikanter Effekt von „Stress“ auf die relative Änderung des Cortisolspiegels. Am Ende von Phase IV (Cortisol-Probe 6) war dieser Effekt weiterhin sichtbar. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich jedoch kein Effekt der „Intervention“ oder eine Interaktion zwischen „Stress“ und „Intervention“. Auch am Ende der Testsitzung, ca. 60 Minuten nach Beginn des MAST (Cortisol-Probe 7), war der Effekt von „Stress“ weiterhin messbar. Auch hier, 30 Minuten nach Beginn des Übelkeitsreizes in Phase III, zeigte sich jedoch kein Effekt der „Intervention“ auf die Relative Änderung der Cortisolspiegel und keine Interaktion zwischen „Intervention“ und „Stress“ (s. Tab. 10).

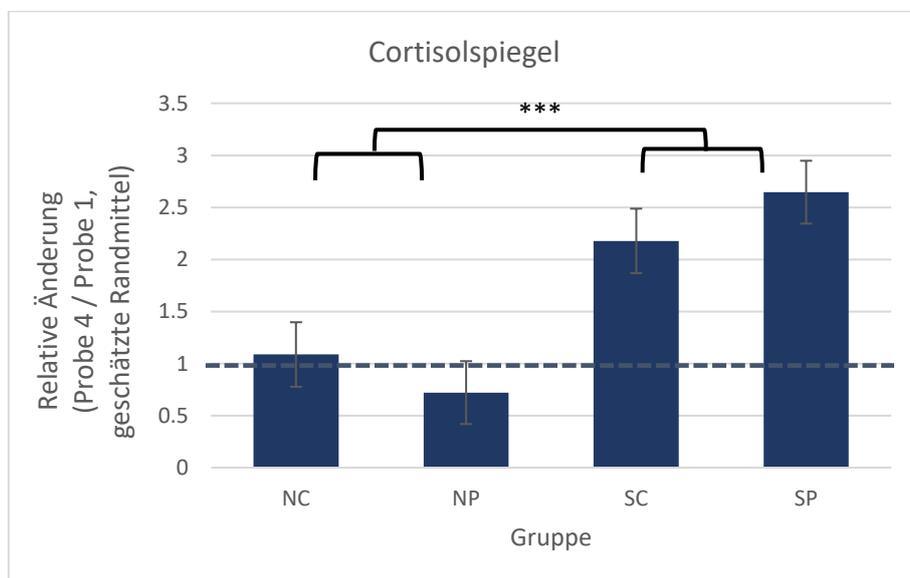


Abbildung 17: Relative Änderung der Cortisolspiegel in Probe 4. Geschätzte Randmittel  $\pm$  Standardfehler; NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

Tabelle 10: Einfluss von Stress und Intervention auf die relative Änderung der Cortisolspiegel im Verlauf.

|  | <i>Faktor</i>         | <i>F-Test</i>  | <i>Signifikanz</i> | <i>Effektstärke</i> |
|--|-----------------------|----------------|--------------------|---------------------|
| <b>Cortisolspiegel Probe 4 (relative Änderung)</b> | Stress                | F(2,79)=32.013 | p<.001             | $\eta^2=.302$       |
|  | Intervention          | F(2,79)=.539   | p=.465             | -                   |
|  | Stress x Intervention | F(2,79)=.937   | p=.336             | -                   |
|  |                       |                |                    |                     |
| <b>Cortisolspiegel Probe 6 (relative Änderung)</b> | Stress                | F(2,79)=26.334 | p<.001             | $\eta^2=.262$       |
|  | Intervention          | F(2,79)=.637   | p=.427             | -                   |
|  | Stress x Intervention | F(2,79)=0.062  | p=.804             | -                   |
|  |                       |                |                    |                     |
| <b>Cortisolspiegel Probe 7 (relative Änderung)</b> | Stress                | F(2,79)=16.278 | p<.001             | $\eta^2=.180$       |
|  | Intervention          | F(2,79)=0.375  | p=.542             | -                   |
|  | Stress x Intervention | F(2,79)=0.066  | p=.798             | -                   |
|  |                       |                |                    |                     |

### 5.3.2. Erwartungsmanipulation

Vor Beginn der Referenzperiode (Ende Phase III, nach der verbalen Suggestion und Placebointervention) unterschied sich die maximal erwartete Übelkeit zwischen Placebo- und Kontrollgruppen signifikant (s. Abb. 18; Tab. 11).

Tabelle 11: Erwartete maximale Übelkeit Ende Phase III

|                                    | <i>Median Placebogruppe</i> | <i>Median Kontrollgruppe</i> | <i>Mann-Whitney-U-Test</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effektstärke</i> |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Erwartete maximale Übelkeit</b> | 6                           | 8                            | U=454.000                  | p<.001             | r=.379              |

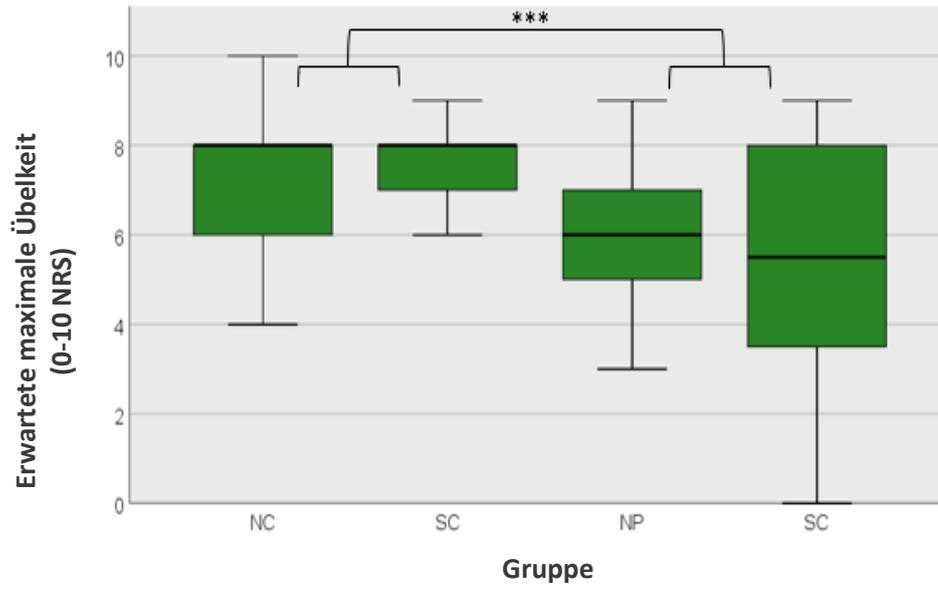


Abbildung 18: Erwartete maximale Übelkeit Ende Phase III. NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

## 5.4. Deskriptive Statistik und Explorative Analysen

Im Folgenden werden die Zielparameter im Zeitverlauf dargestellt und mit Daten aus dem Vortest verglichen. Statistische Analysen haben explorativen Charakter.

### 5.4.1. Behaviorale Parameter

#### 5.4.1.1. Symptomratings

##### 5.4.1.1.1. Vortest

Die Auswertung der Daten aus dem Vortest erlaubt eine Einschätzung der Reaktion der Probanden auf den Vektionsreiz und die Testumgebung ohne weitere Intervention.

Die Probanden entwickelten im Vortest deutliche Übelkeit (Median = 6.318, s. Abb. 19, S. 66; Tab. 12). Die durchschnittliche Übelkeit in Minute 10-20 unterschied sich signifikant von den Baselinewerten. Die Effektstärke liegt bei  $r=.862$  und entspricht einem starken Effekt.

Ähnliches zeigte sich für Schwindel und für das Gefühl der Eigenbewegung. Die MSQ-Scores waren ebenso nach der Übelkeitsinduktion signifikant erhöht (s. Tab. 12).

*Tabelle 12: Symptome Vortest*

|                                     | <i>Median<br/>Baseline</i> | <i>Median<br/>Phase<br/>II</i> | <i>asymptotischer<br/>Wilcoxon-Test</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effektstärke</i> |
|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---|--------------------|---------------------|
| <b>Nausea</b>                       | 0.000                      | 6.318                          | $z=-7.674$                              | $p<.001$           | $r=.862$            |
| <b>Schwindel</b>                    | 0.000                      | 6.864                          | $z=-7.771$                              | $p<.001$           | $r=.869$            |
| <b>Gefühl der<br/>Eigenbewegung</b> | 0.000                      | 6.636                          | $z= -7.771$                             | $p<.001$           | $r=.869$            |
| <b>MSQ</b>                          | 1.000                      | 11.000                         | $z=-7.680$                              | $p<.001$           | $r=.870$            |

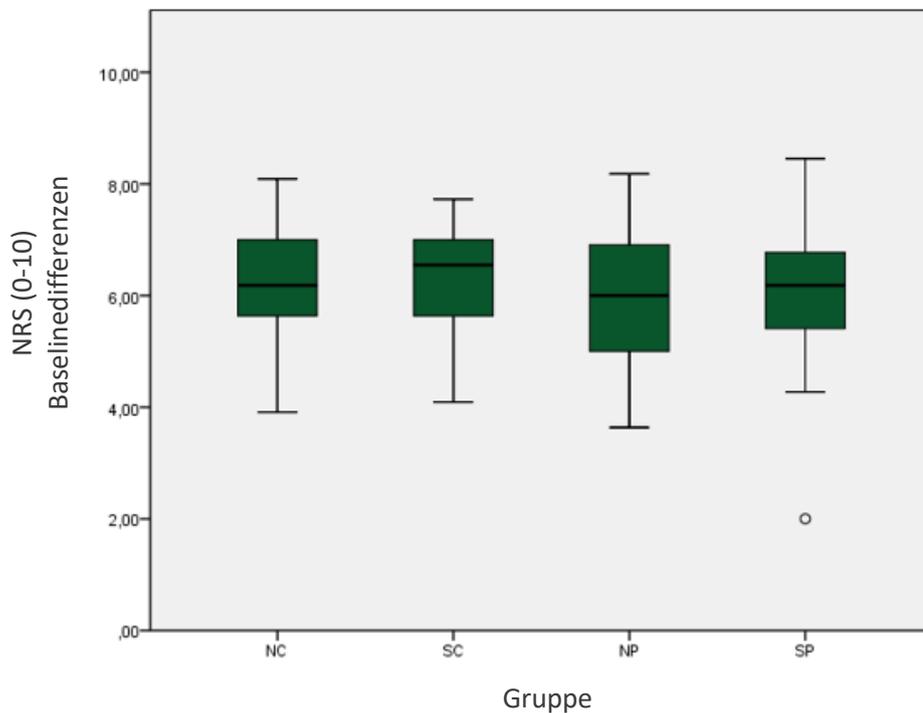


Abbildung 19: Nausearatings im Vortest dargestellt nach Gruppenzuteilung im Haupttest. NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

#### 5.4.1.1.2. Haupttest – Symptomatik im Zeitverlauf

Eine Betrachtung der Symptomatik im Zeitverlauf ermöglicht es, die Symptomentwicklung auf die Übelkeitsmanipulation zurückzuführen. Eine graphische Übersicht geben Abb. 20-23, S. 68f.

Zu Beginn der Testsitzung empfanden die Probanden keine Symptome (Median der Ratings für Nausea, Schwindel, Gefühl der Eigenbewegung, Median MSQ-Scores = 0). Auch nach der Stressinduktion und in Phase II gaben die Probanden keine Symptome an (Median der Ratings für Nausea, Schwindel, Gefühl der Eigenbewegung = 0, Median MSQ-Scores = 1). Es zeigte sich kein Unterschied in der Symptomwahrnehmung zwischen Interventions- und Kontrollgruppen während der Scheinbehandlung in Phase II (alle p-Werte > .05).

Die Symptomratings zeigten in Phasen III und IV in allen Gruppen einen signifikanten Anstieg gegenüber den Ausgangswerten (s. Abb. 7-10, S. 53ff; s. Kapitel 5.2.1, S. 53 ). Die Effekte der Intervention zeigten sich in Phase V weiterhin. Probanden der

Placebogruppen hatten signifikant weniger Übelkeit, Schwindel und ein geringes Gefühl der Eigenbewegung in der Erholungsphase als die der Kontrollgruppen. Auch der MSQ-Score der Placebogruppen war in Phase V weiterhin geringer als in den Kontrollgruppen (s. Tab. 13).

*Tabelle 13: Vergleich der Symptome in Interventions- und Kontrollgruppen in Phase V*

|   | <i>Median<br/>Interventions-<br/>gruppen</i> | <i>Median<br/>Kontrollgruppen</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Nausea<br/>Phase V</b>                       | 0.455  | 1.727                             | U=378.000                            | p<.001                   | r=.455                    |
| <b>Schwindel<br/>Phase V</b>                    | 0.364  | 1.318                             | U=425.000                            | p<.001                   | r=.389                    |
| <b>Gefühl der<br/>Eigenbewegung<br/>Phase V</b> | 0.273  | 0.636                             | U=553.500                            | p<.05                    | r=.267                    |
| <b>MSQ Phase V</b>                              | 2.0  | 3.5                               | U=563.500                            | p<.05                    | r=.225                    |

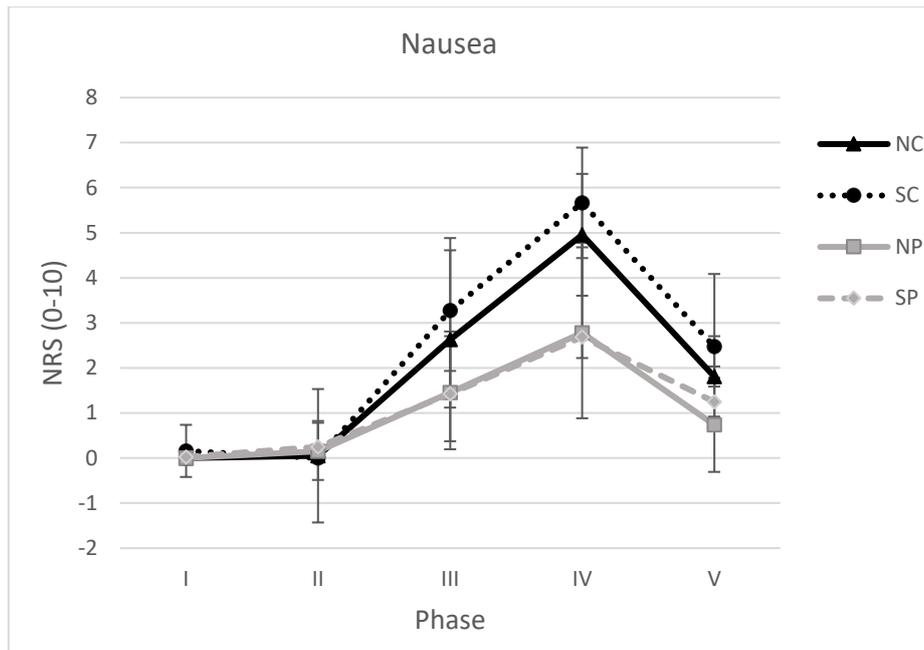


Abbildung 20: Nausea im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

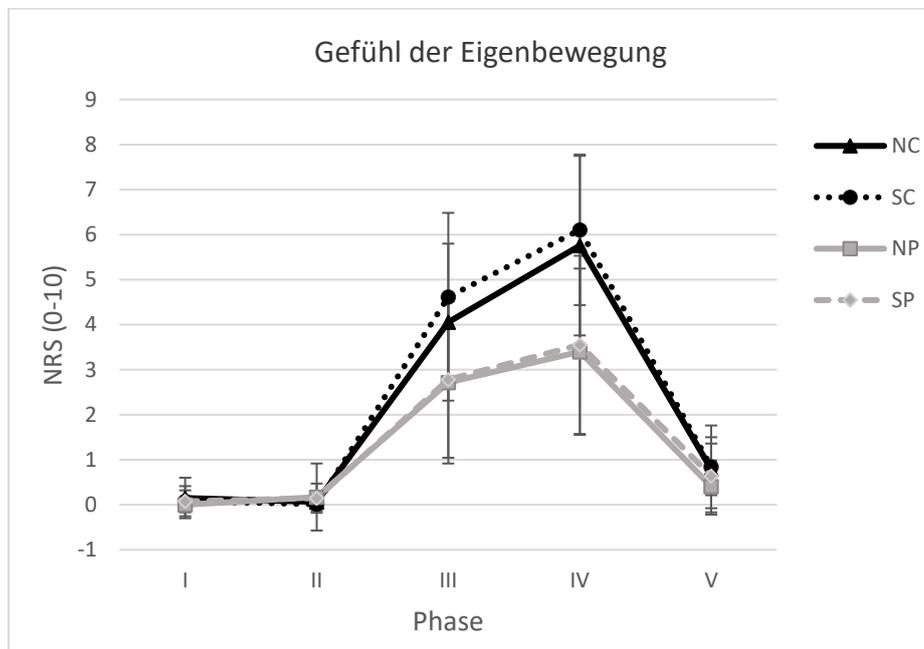


Abbildung 21: Gefühl der Eigenbewegung im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

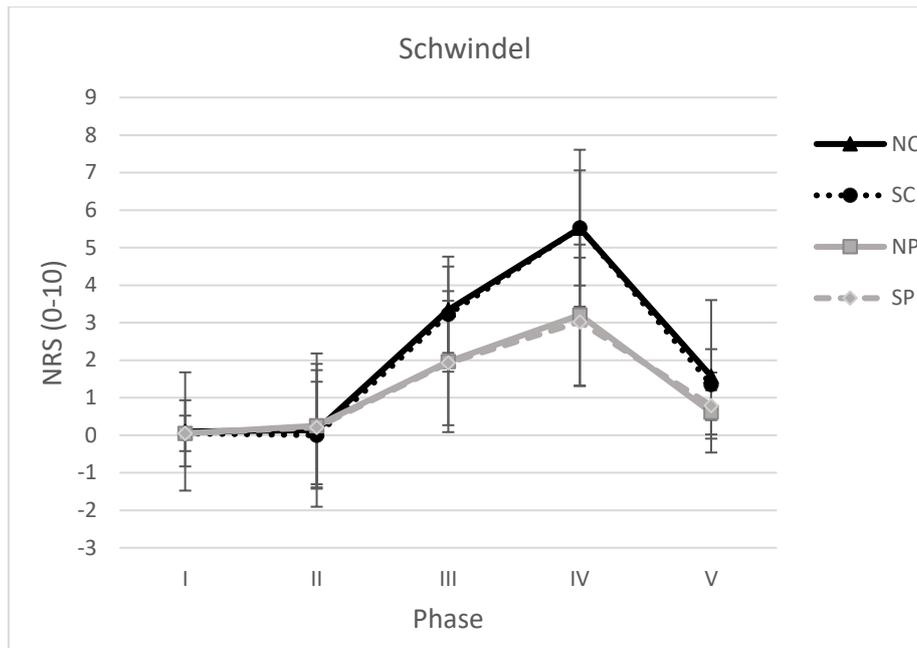


Abbildung 22: Schwindel im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

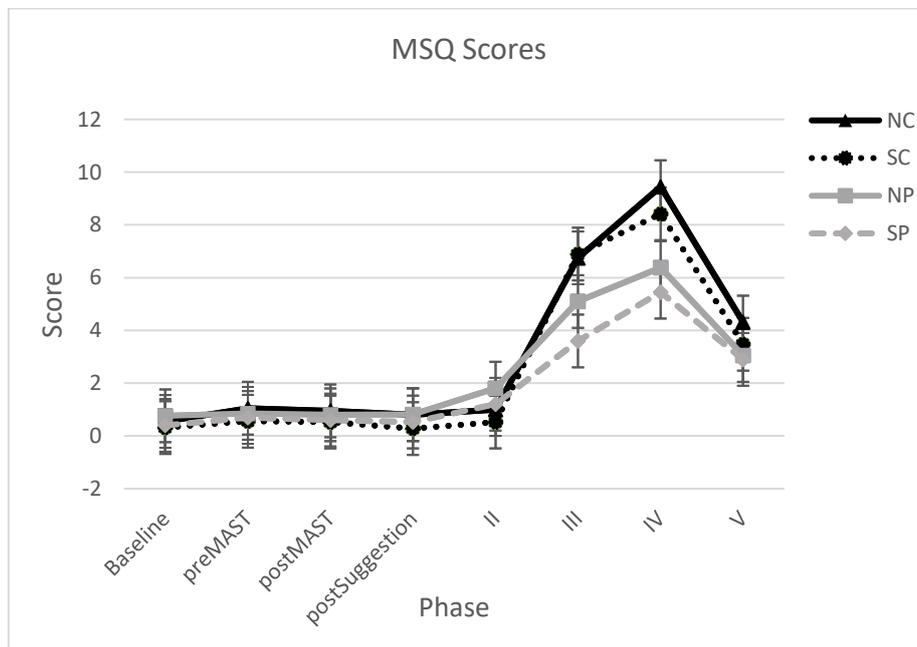


Abbildung 23: Motion Sickness Questionnaire Scores im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

#### 5.4.1.1.3. Vergleich zwischen Vor- und Haupttest in der Natürlichen Verlaufsgruppe

Die Analyse der Natürlichen Verlaufsgruppe (NC-Gruppe) erlaubt eine Einschätzung des Ausmaßes von Lern- und Habituationsprozessen auf die Entwicklung von Symptomen im Haupttest.

Im Vergleich zum Vortest zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der MSQ-Scores (Baselinedifferenzen) und dem Gefühl der Eigenbewegung (Baselinedifferenzen) zwischen Vor- und Haupttest in der NC-Gruppe. Ratings für Nausea und Schwindel waren im Haupttest niedriger als im Vortest (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Symptomunterschied zwischen Vor- und Haupttest in der Natürlichen Verlaufsgruppe (Nonstress-Kontrollgruppe, NC-Gruppe). Baselinedifferenzen

| <i>NC-Gruppe</i>                    | <i>Mittelwert<br/>Vortest II</i> | <i>Mittelwert<br/>Haupttest IV</i> | <i>T-Test</i> | <i>df</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------|-----------|--------------------|---------------------------|
| <b>Nausea</b>                       | 6.2495                           | 4.8545                             | T=2.455       | 19        | p<.05              | r=.491                    |
| <b>Schwindel</b>                    | 6.9273                           | 5.4682                             | T=2.793       | 19        | p<.05              | r=.540                    |
| <b>Gefühl der<br/>Eigenbewegung</b> | 6.4909                           | 5.6045                             | T=1.552       | 19        | p=.137             | -                         |
| <b>MSQ</b>                          | 10.2500                          | 8.9000                             | T=1.513       | 19        | p=.147             | -                         |

#### 6.4.1.2. Stimmung und Anspannung

##### 6.4.1.2.1. Stimmung und Anspannung im Zeitverlauf

Zu Beginn der Testsitzung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Stress- und Nonstressgruppen bzw. Interventions- und Kontrollgruppen in den STAI-Scores. Ebenso wenig zeigten sich Unterschiede in den Stressratings, der Stimmung, im PANAS Negative Affect oder PANAS Positive Affect (s. Tab..32, Anhang, S. 139).

Abb. 24 und 25, S. 71f. geben einen Überblick über Stimmung und Anspannung im Verlauf der Testung. Zu Beginn der Testsitzung gaben Probanden geringe Anspannungswerte (Median = 1) und moderat positive Stimmung an (Median = 7). Die Stressintervention ging mit einem Anstieg der Anspannung und schlechterer Stimmung

in den Stressgruppen (Median Anspannung = 2, Median Stimmung = 5), nicht aber in den Kontrollgruppen einher (Median Anspannung = 1, Median Stimmung = 6.50; s. Kapitel 5.3.1, S. 58). Nach der Suggestion sanken die Anspannungswerte wieder (Stress- und Kontrollgruppen Median = 1). Während der Übelkeitsperiode stieg die Anspannung in allen Gruppen an und zeigte sich auch am Ende der Erholungsphase (Phase V) noch leicht erhöht (Median = 2). Analog dazu zeigte sich ein Trend zu schlechterer Stimmung während der Übelkeitsinduktion. Am Ende der Testsitzung gaben die Probanden neutrale Stimmung an (Median = 5).

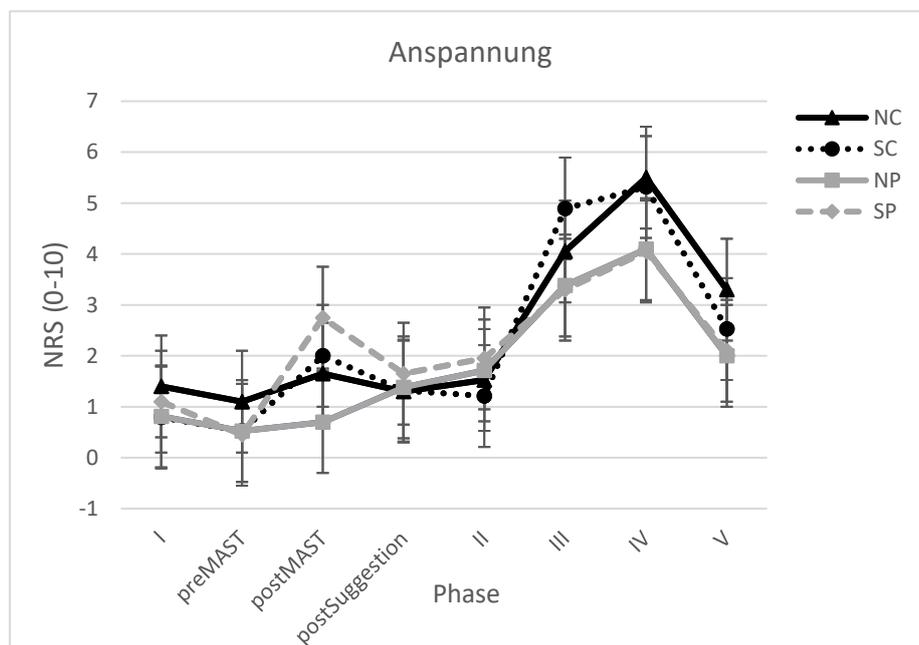


Abbildung 24: Anspannung im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

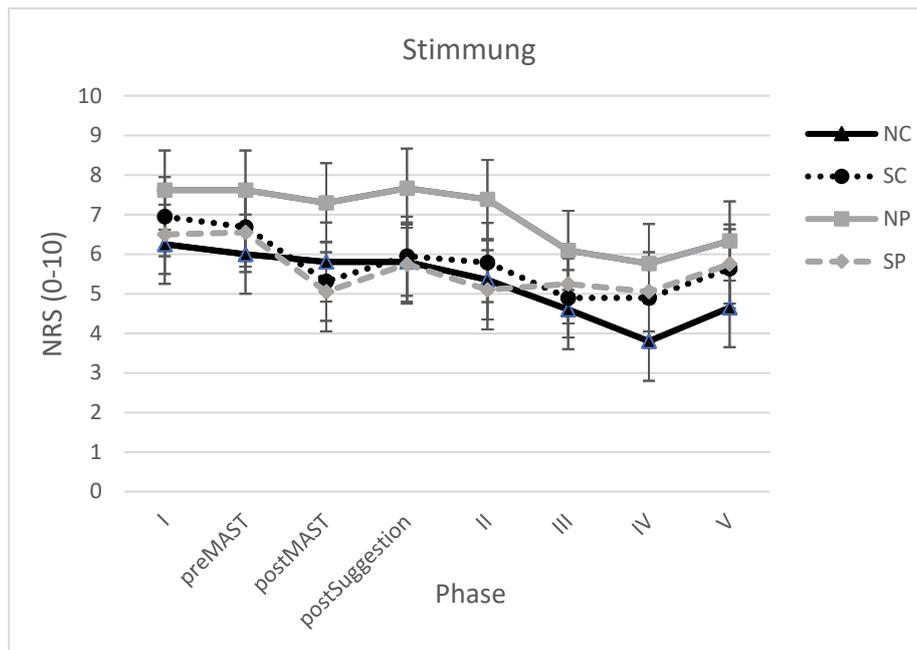


Abbildung 25: Stimmung im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

Probanden der Interventionsgruppen hatten durch die Suggestion keine stärkere Stimmungsänderung oder Anspannungssenkung verglichen mit den Kontrollgruppen und gaben unmittelbar vor Phase III gleiche Anspannungs- und Stimmungswerte wie Probanden der Kontrollgruppen an (alle p-Werte  $>$  .05).

Die Änderung der Anspannung nach der Suggestion (Differenz Anspannung post-Suggestion – prä-Suggestion) in der Stress-Placebo-Gruppe unterschied sich nicht signifikant von der Nonstress-Placebo-Gruppe (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Unterschied Stimmungs- und Anspannungsänderung durch Suggestion in Nonstress-Placebo- (NP-) und Stress-Placebogruppe (SP).

|   | <i>Median<br/>NP-<br/>Gruppe</i> | <i>Median<br/>SP-<br/>Gruppe</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-U-<br/>Test</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Stimmungsänderung<br/>durch Suggestion</b>   | 0                                | 0                                | U=367.000                            | p=.253             | -                         |
| <b>Anspannungsänderung<br/>durch Suggestion</b> | -1                               | 0                                | U=284.000                            | p<.001             | r=.562                    |

Unmittelbar vor Beginn des Übelkeitsreizes unterschieden sich Stress- und Nonstressgruppen weiterhin in ihrer Stimmung, wenngleich etwas weniger als direkt nach dem MAST. Ein Unterschied in der Anspannung zeigte sich jedoch nicht mehr (s. Tab. 16.).

Tabelle 16: Stimmung und Anspannung zu Beginn Phase III

|  | <i>Median<br/>Stress-<br/>gruppen</i> | <i>Median<br/>Nonstress-<br/>gruppen</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effektstärke</i> |
|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Stimmung<br/>Beginn Phase<br/>III</b>   | 5                                     | 6  | U=562.000                            | p<.05              | r=.265              |
| <b>Anspannung<br/>Beginn Phase<br/>III</b> | 1                                     | 1  | U=679.500                            | p=.307             | -                   |

Am Ende der Übelkeitsphase hatten Probanden der Interventionsgruppen eine bessere Stimmung als die der Kontrollgruppen und waren weniger angespannt (s. Tab. 17) Zwischen Stress- und Nonstressgruppen fand sich zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied mehr in Stimmung oder Anspannung (alle p-Werte > .05).

Tabelle 17: Stimmung und Anspannung Phase IV und V

|                                     | <i>Median<br/>Placebo-<br/>gruppen</i> | <i>Median<br/>Kontroll-<br/>gruppen</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|-------------------------------------|--|---|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Stimmung<br/>Ende Phase IV</b>   | 5                                      | 4                                       | U=296.500                            | p<.001             | r=.367                    |
| <b>Anspannung<br/>Ende Phase IV</b> | 4                                      | 6                                       | U=515.500                            | p<.01              | r=.309                    |
| <b>Stimmung<br/>Ende Phase V</b>    | 6                                      | 5                                       | U=510.000                            | p<.01              | r=.323                    |
| <b>Anspannung<br/>Ende Phase V</b>  | 2                                      | 3                                       | U=582.500                            | p<.05              | r=.237                    |

Am Ende der Erholungsphase (Phase V) zeigte sich weiterhin ein leichter Unterschied in den Stressratings der Probanden und der Stimmung zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen (s. Tab. 17). Zwischen Stress- und Nonstressgruppen zeigte sich jedoch kein Unterschied mehr in der Anspannung oder der Stimmung. Probanden der Stressgruppen hatten zum Ende des Testtages höhere Scores im PANAS Positive Affect als die der Nonstressgruppen. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied im PANAS Negative Affect oder STAI-Score mehr zwischen Stress- und Nonstressgruppen (s. Tab. 18).

Tabelle 18: STAI und PANAS am Ende der Testsitzung

|                 | <i>Median<br/>Stress-<br/>gruppen</i> | <i>Median<br/>Nonstress-<br/>gruppen</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|-----------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>STAI 3</b>   | 36                                    | 38                                       | U=674.000                            | p=.298                   |                           |
| <b>PANAS P3</b> | 26                                    | 23                                       | U=518.000                            | p<.01                    | r=.303                    |
| <b>PANAS N3</b> | 12                                    | 12                                       | U=783.000                            | p=.870                   | -                         |

### 6.4.1.3. Erwartung

#### 6.4.1.3.1. Erwartung im Zeitverlauf

Abb. 26, S. 75 zeigt die maximal erwartete Übelkeit im Zeitverlauf. Zu Beginn der Testsitzung erwarteten Probanden moderate bis starke Übelkeit (Median 7). In den Placebogruppen sank die erwartete maximale Übelkeit nach der Suggestion kontinuierlich (Median = 6 vor Beginn Phase IV, s. Tab 19, S. 76). In den Kontrollgruppen stieg die erwartete maximale Übelkeit dagegen an (Median = 8 vor Beginn Phase IV, s. Kapitel 5.3.2, S. 63).

In einer explorativen Analyse fand sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied in der maximal erwarteten Übelkeit zwischen Stress- und Nonstressgruppen (alle p-Werte > .05).

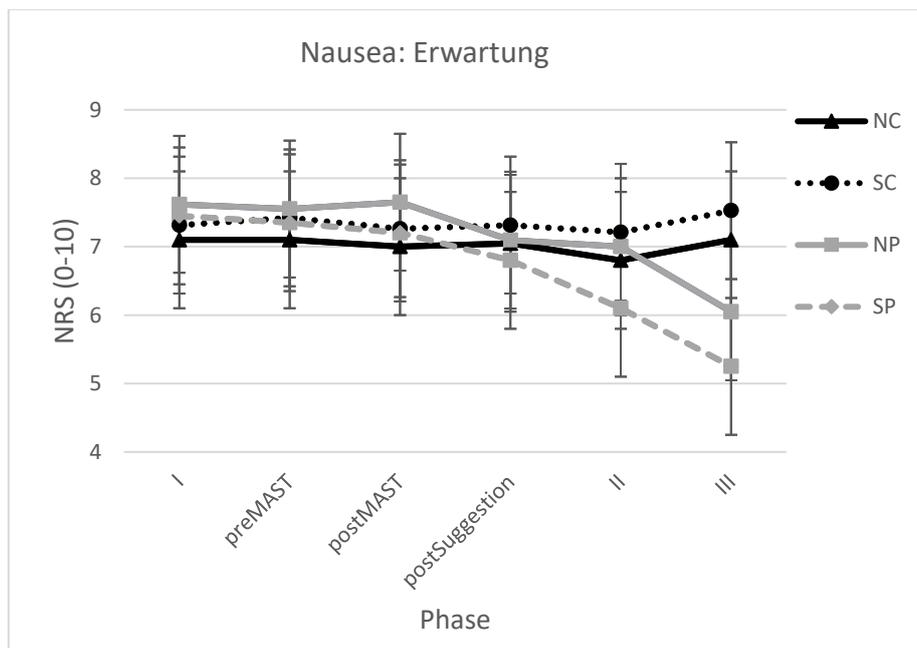


Abbildung 26: Erwartete maximale Übelkeit im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; NRS: Numerische Ratingskala, NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe MAST: Maastricht Acute Stress Test

Tabelle 19: Erwartete maximale Übelkeit zu verschiedenen Zeitpunkten

|   | <i>Median<br/>Zeitpunkt<br/>1</i> | <i>Median<br/>Zeitpunkt<br/>2</i> | <i>asymptotischer<br/>Wilcoxon-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------|---------------------------|
| <b>Placebogruppen:<br/>vor und nach<br/>Suggestion</b>    | 8                                 | 7                                 | z=3.304                                 | p<.001                   | r=.516                    |
| <b>Placebogruppen:<br/>Beginn und Ende<br/>Phase III</b>  | 7                                 | 6                                 | z=-3.575                                | p<.001                   | r=.558                    |
| <b>Kontrollgruppen:<br/>vor und nach<br/>Suggestion</b>   | 7                                 | 7                                 | z=-1.414                                | p=.157                   |                           |
| <b>Kontrollgruppen:<br/>Beginn und Ende<br/>Phase III</b> | 7                                 | 8                                 | z=-1.823                                | p=.068                   | -                         |

#### 6.4.1.3.2. Vermutete Gruppenzuteilung

Am Ende des Teststages glaubten 19 Probanden (46.3%) der Placebogruppen, sie hätten eine echte Behandlung bekommen. 22 Probanden (53.6%) glaubten, sie hätten eine Placebobehandlung bekommen. Das Verteilungsmuster unterschied sich nicht signifikant zwischen Nonstress-Placebo- und Stress-Placebo-Gruppen (Chi-Quadrat(1, n=41) =3.679, p=.055; s. Abb. 27).

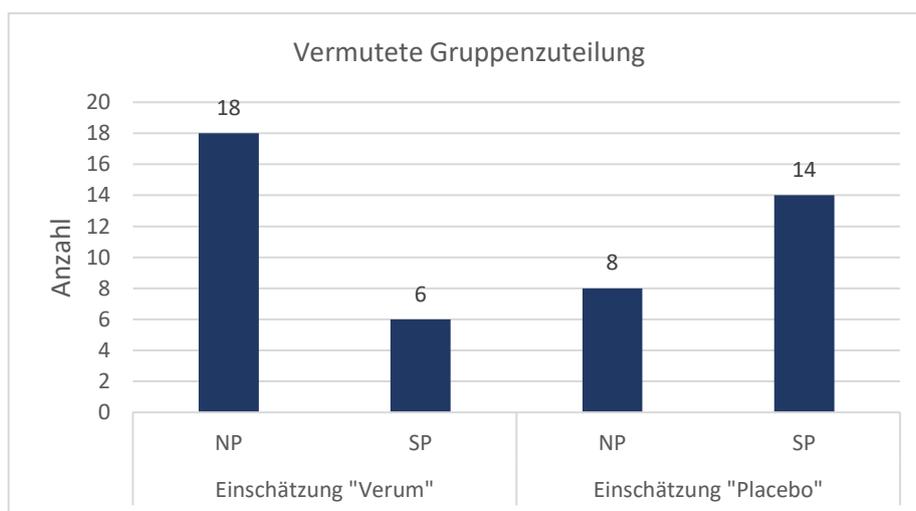


Abbildung 27: Vermutete Gruppenzuteilung. NP: Nonstress-Placebogruppe. SP: Stress-Placebogruppe

Probanden, die glaubten, in der Verumgruppe gewesen zu sein, zeigten in einer explorativen Analyse eine signifikant größere Übelkeitsreduktion (Differenz Haupttest (Baselinedifferenz) – Vortest (Baselinedifferenz)) als diejenigen, die glaubten, in der Placebogruppe gewesen zu sein (s. Abb. 28, S. 77, Tab.20, S. 78). Zudem schätzten sie die Effektivität der Behandlung statistisch signifikant höher ein (s. Tab. 21, S. 78).

Die Probanden, die glaubten, eine Placebobehandlung bekommen zu haben, erlebten dennoch eine deutlich stärkere Übelkeitsreduktion als die Probanden der Kontrollgruppen (s. Abb. 28, Tab.20, S. 78).

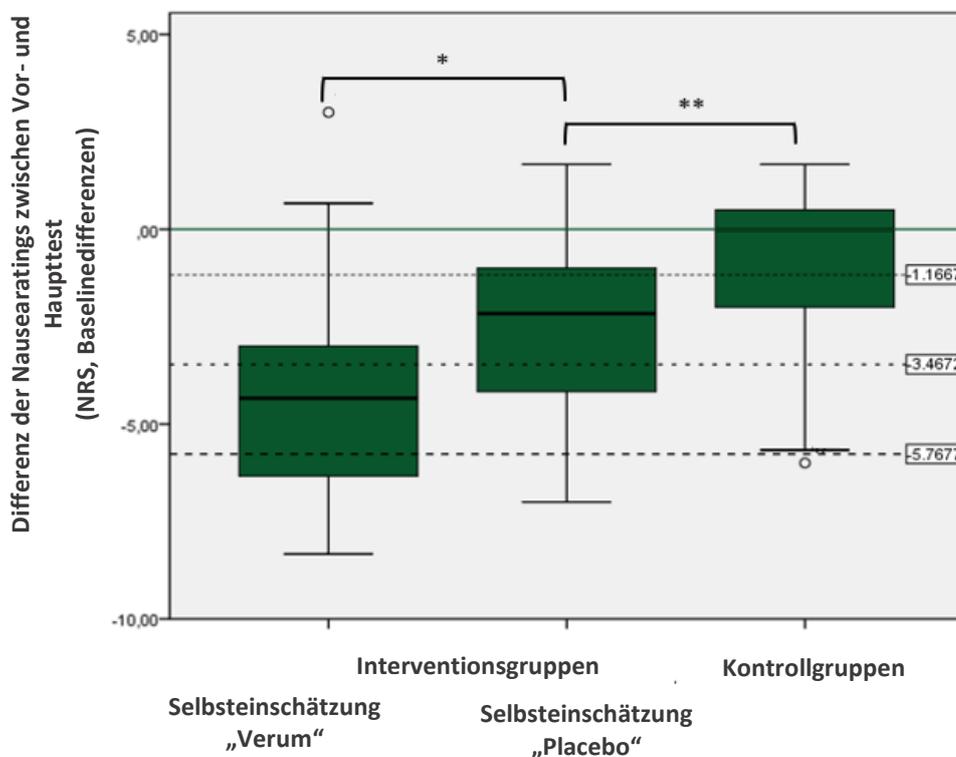


Abbildung 28: Übelkeitsreduktion in Abhängigkeit der vermuteten Gruppenzuteilung. Linie -1.1667: Durchschnitt der Nonstress-Kontrollgruppe, -3.4672= 1 Standardabweichung, -5.7677 = 2 Standardabweichungen vom Durchschnitt der Nonstress-Kontrollgruppe

Tabelle 20: Übelkeitsreduktion in Abhängigkeit von vermuteter Gruppeneinteilung in Placebogruppen. Übelkeitsreduktion: Differenz aus Nausea Haupttest (Baselinedifferenz) und Nausea Vortest (Baselinedifferenz).

|                                 | <i>Mittelwert<br/>Einschätzung<br/>„Verum“</i> | <i>Mittelwert<br/>Einschätzung<br/>„Placebo“</i> | <i>T-Test</i> | <i>df</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---------------------------------|--|--|---------------|-----------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Übelkeits-<br/>reduktion</b> | -4.2281  | -2.4667  | t= -2.101     | 37        | p<.05                    | r=.319                    |
|                                 | <i>Mittelwert<br/>Kontrollgruppen</i>          | <i>Mittelwert<br/>Einschätzung<br/>„Placebo“</i> | <i>T-Test</i> | <i>df</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
| <b>Übelkeits-<br/>reduktion</b> | -0.8889  | -2.4667  | t=-2.828      | 57        | p<.01                    | r=.351                    |

Tabelle 21: Behandlungseffekte nach vermuteter Gruppeneinteilung. Einschätzung Effektivität: „Wie effektiv war die Behandlung für Sie?“, 0-10 NRS, wobei 0= „gar nicht effektiv“.

|   | <i>Median<br/>Einschätzung<br/>„Placebo“</i> | <i>Median<br/>Einschätzung<br/>„Verum“</i> | <i>Mann-<br/>Whitney-<br/>U-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---|--|--|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Einschätzung<br/>Effektivität<br/>der<br/>Behandlung</b> | 4.00   | 8.00                                       | U=35.000                             | p<.001                   | r=.666                    |

## 5.4.2. Physiologische Parameter

### 5.4.2.1. Elektrogastrogramm (NTT-Ratio) im Zeitverlauf

Abb. 29, S. 79 zeigt den Verlauf der NTT-Ratio während der Testsitzung. Zu Beginn der Sitzung und vor Beginn des Übelkeitsreizes unterschied sich die NTT-Ratio nicht zwischen verschiedenen Gruppen (s. Tab 22, S. 79). Während der Übelkeitsperiode (Phase IV) zeigte sich ein Interaktionseffekt von „Stress“ und „Intervention“ auf die gastrische myoelektrische Aktivität (vgl. Kapitel 5.2.2., S. 56). Dieser Effekt war in Phase V nicht mehr zu beobachten (p-Werte > .05).

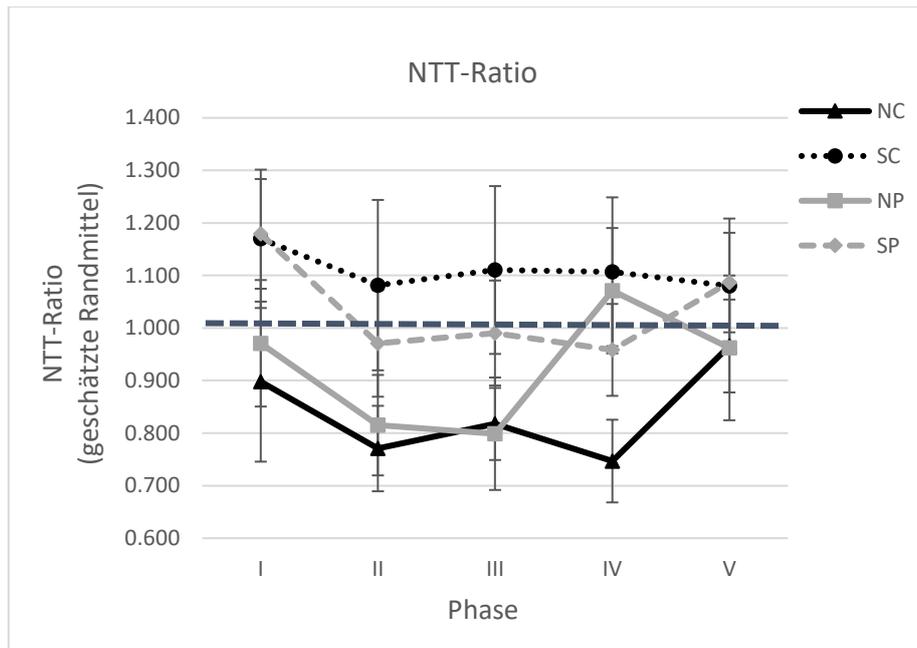


Abbildung 29: Normo-To-Tachy Ratio (NTT-Ratio) im Zeitverlauf. Geschätzte Randmittel  $\pm$  Standardfehler; NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

Tabelle 22: Normo-To-Tachy Ratio (NTT-Ratio) in Phase I und II

|                           | <i>Kovariate</i>  | <i>Faktor</i>         | <i>F-Test</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effektstärke</i> |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|--------------------|---------------------|
| <b>NTT-Ratio Phase I</b>  |                   | Intervention          | F(2,79)=0.103 | p=.749             | -                   |
|                           |                   | Stress                | F(2,79)=3.503 | p=.065             | -                   |
|                           |                   | Intervention x Stress | F(2,79)=0.061 | p=.805             | -                   |
| <b>NTT-Ratio Phase II</b> | NTT-Ratio Phase I | Intervention          | F(2,79)=0.157 | p=.693             | -                   |
|                           |                   | Stress                | F(2,79)=2.469 | p=.120             | -                   |
|                           |                   | Intervention x Stress | F(2,79)=0.413 | p=.523             | -                   |

#### 5.4.2.2. Cortisolspiegel im Zeitverlauf

Abb. 30 gibt eine Übersicht über die Cortisolspiegel im Verlauf der Testsitzung. In den Stressgruppen stiegen die Cortisolspiegel in Probe 3 (nach der Stressintervention) an (s. Kapitel 5.3.1.2., S. 61). In den Kontrollgruppen unterlagen die Cortisolspiegel keinen großen Schwankungen während des Experiments.

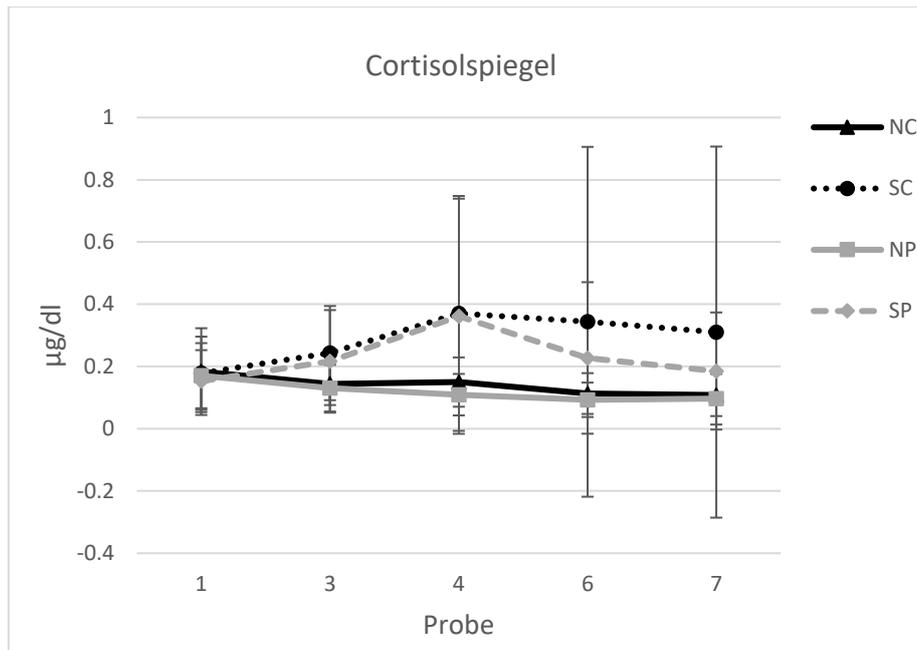


Abbildung 30: Cortisolspiegel im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

#### 5.4.2.3. Herzfrequenz im Zeitverlauf

Abb. 31, S. 81 zeigt die Herzfrequenz im Verlauf. Mit Beginn der Übelkeitsperiode ist ein leichter Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten (s. Tab. 23, S. 81). Am Ende der Ruhephase sank die Herzfrequenz auf das Ausgangsniveau (Mittelwert = 70.53, Standardabweichung = 8.65).

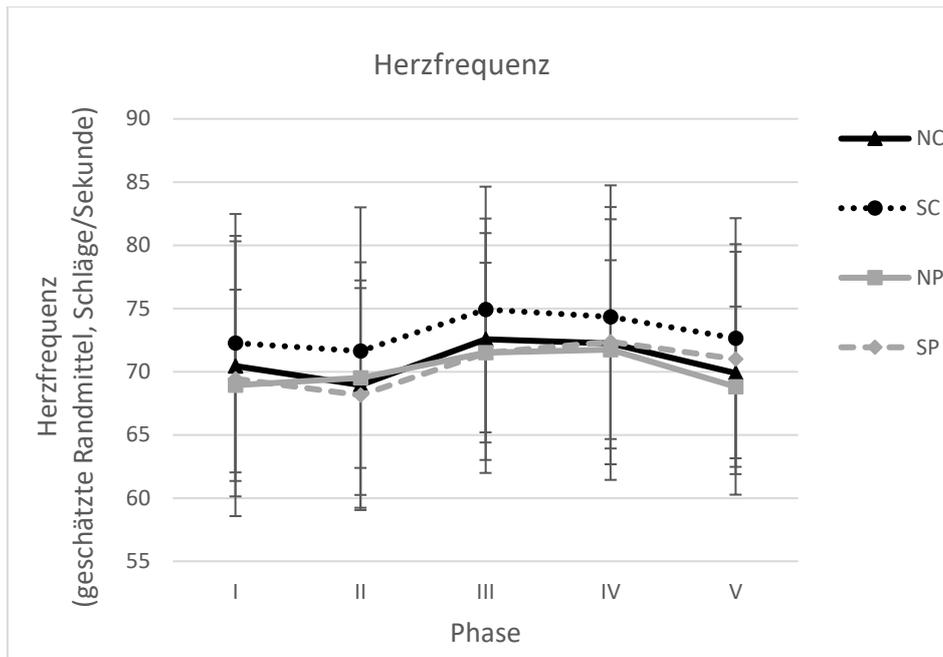


Abbildung 31: Herzfrequenz im Zeitverlauf. Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler; NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe

Tabelle 23: Herzfrequenz in Phase I und IV

|                     | <i>Mittelwert<br/>Phase I</i> | <i>Mittelwert<br/>Phase IV</i> | <i>T-Test</i> | <i>df</i> | <i>Signifikanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------|--------------------|---------------------------|
| <b>Herzfrequenz</b> | 70.22                         | 72.63                          | -4.277        | 79        | p<.0001            | r=.4336                   |

In einer explorativen Analyse fanden sich weder Effekte von „Intervention“ noch von „Stress“ oder eine Interaktion dieser Faktoren auf die Herzfrequenz und LF/HF-Ratio in Phase IV (mit Phase II als Kovariate). Gleiches gilt für die logarithmierten RMSSD-Werte aus Phase IV (s. Tab. 24, S. 82).

Tabelle 24: Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (LF/HF; RMSSD) in Abhängigkeit von Stress und Intervention.

|                                  | <i>Kovariate</i>        | <i>Faktor</i>            | <i>F-Test</i> | <i>Signifi-<br/>kanz</i> | <i>Effekt-<br/>stärke</i> |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Herzfrequenz<br/>Phase IV</b> | Herzfrequenz<br>Phase I | Stress                   | F(2,79)=0.120 | p=.730                   | -                         |
|                                  |                         | Intervention             | F(2,79)=0.283 | p=.596                   | -                         |
|                                  |                         | Stress x<br>Intervention | F(2,79)=0.032 | p=.596                   | -                         |
| <b>LF/HF<br/>Phase IV</b>        | LF/HF<br>Phase I        | Stress                   | F(2,79)=2.251 | p=.138                   | -                         |
|                                  |                         | Intervention             | F(2,79)=0.117 | p=.733                   | -                         |
|                                  |                         | Stress x<br>Intervention | F(2,79)=0.354 | p=.554                   | -                         |
| <b>RMSSD<br/>Phase IV</b>        | RMSSD<br>Phase I        | Stress                   | F(2,79)=.165  | p=.686                   | -                         |
|                                  |                         | Intervention             | F(2,79)=0.809 | p=.371                   | -                         |
|                                  |                         | Stress x<br>Intervention | F(2,79)=0.641 | p=.426                   | -                         |

## 5.5. Cognitive Reflection Test

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Substudie zum „Cognitive Reflection Test“ dargestellt. Die explorative Untersuchung dieser zusätzlich erhobenen Daten liefert eine erste orientierende Einschätzung über einen möglichen Zusammenhang zwischen emotionalen Faktoren und Denkmustern (analytisch vs. intuitiv) in der Entstehung von Placeboeffekten. Sie könnten als Grundlage von Folgestudien im Bereich Placebo-Kognition-Stress dienen.

Hierzu werden zunächst Gruppeneffekte der Stressinduktion auf die Performanz im Cognitive Reflection Test (CRT) beschrieben. Nachfolgend werden individuelle Stressparameter mit CRT Scores in Zusammenhang gesetzt. Schließlich werden Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Placebogabe und kognitivem Stil untersucht.

### 5.5.1. Einfluss der Stressbedingung auf CRT Scores

Probanden der Stressgruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Anzahl der intuitiven Falschanworten (IIAs) von denen der Nonstressgruppen ( $p$ -Wert  $> .05$ ). Dies gilt auch für den Vergleich der Gruppen mit dem geringsten und höchsten Stresslevel (Nonstress-Placebo-Gruppe und Stress-Kontroll-Gruppe,  $p$ -Werte  $> .05$ ). Eine Übersicht über die Scores in den Subgruppen zeigt Tab 34, Anhang.

### 5.5.2. CRT Scores und individuelle Stressparameter

Auf individueller Ebene zeigte sich ein Zusammenhang zwischen subjektiven Stressparametern und der Anzahl der IIAs im CRT. CRT Scores und STAI Scores nach dem MAST korrelierten signifikant (s. Tab. 25, S. 84).

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Anzahl Intuitiver Falschantworten im Cognitive Reflection Test (IIAs) und subjektiven Stressparametern

|               | <i>Faktor 1</i> | <i>Faktor 2</i> | <i>Korrelations-<br/>koeffizient (Spearman)</i> | <i>Signifikanz</i> |
|---------------|-----------------|-----------------|---|--------------------|
| <b>Gesamt</b> | Anzahl IIAs     | STAI Score      | $r_s = .323$                                    | $p < .01$          |
|               |                 | PANAS N2 Score  | $r_s = .257$                                    | $p < .05$          |

### 5.5.3. CRT Scores und Symptomratings

Die Anzahl der IIAs unterschied sich nicht zwischen Placebo- und Kontrollgruppen ( $\chi^2=4.5$ ,  $p>0.2$ ). In den Placebogruppen korrelierte die Anzahl der IIAs mit der Übelkeitsreduktion und Reduktion in MSQ-Scores zwischen Vor- und Haupttest. Eine höhere Anzahl an IIAs ging mit einer größeren Übelkeitsreduktion einher. Dieser Zusammenhang zeigte sich nicht in den Kontrollgruppen (s. Abb. 32, Tab. 26, S. 85).

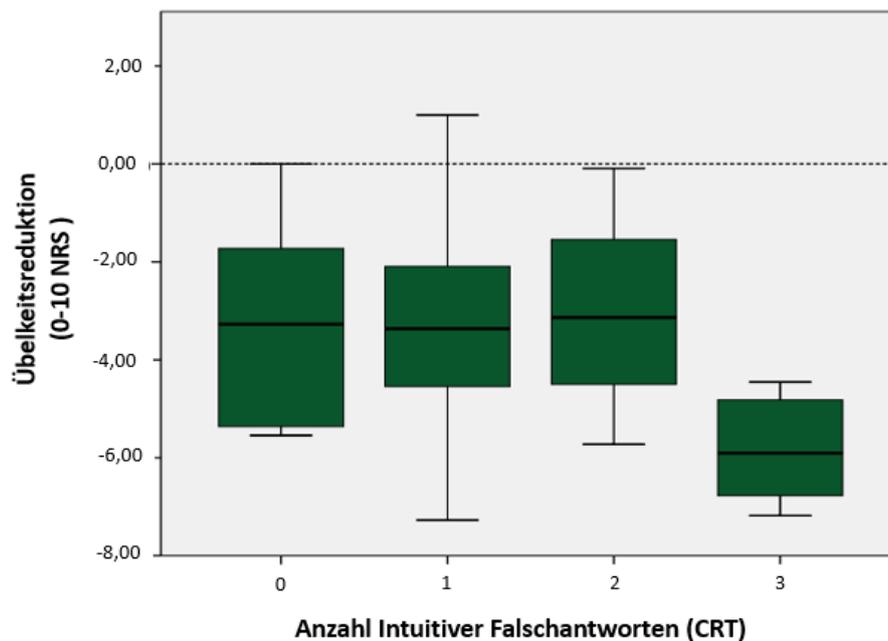


Abbildung 32: Übelkeitsreduktion und Anzahl intuitiver Falschantworten (CRT) in den Placebogruppen. NRS: Numerische Ratingskala

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Anzahl der intuitiven Falschantworten (IIAs) im CRT und Übelkeitsreduktion. Übelkeitsreduktion: Differenz Haupttest-(Baselinedifferenz) und Vortest-(Baselinedifferenz).

|                        | <i>Faktor 1</i> | <i>Faktor 2</i>           | <i>Korrelations-<br/>koeffizient<br/>(Spearman)</i> | <i>Signifikanz</i> |
|------------------------|-----------------|---------------------------|---|--------------------|
| <b>Placebogruppen</b>  | Anzahl<br>IIAs  | Übelkeitsreduktion        | $r_s = -.374$                                       | p<.05              |
|                        |                 | Reduktion im<br>MSQ-Score | $r_s = -.524$                                       | p<.01              |
| <b>Kontrollgruppen</b> | Anzahl<br>IAAs  | Übelkeitsreduktion        | $r_s = .061$  | p=.734             |
|                        |                 | Reduktion im<br>MSQ-Score | $r_s = -.023$                                       | p=.876             |

In einer explorativen linearen Regressionsanalyse zeigte sich die Anzahl der IAAs als unabhängiger Prädiktor für Symptomreduktion im MSQ-Score in den Placebogruppen ( $\beta = -0.537$ ,  $p < .01$ ;  $R^2 = 0.29$ ), jedoch nicht in den Kontrollgruppen ( $\beta = -.05$ ,  $p = .980$ ).

## 6. Diskussion

---

Zunächst werden die Ergebnisse der Untersuchung zusammenfassend dargestellt. Im Anschluss wird die Methodik diskutiert. Schließlich werden die Ergebnisse der Untersuchung kritisch betrachtet und vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur diskutiert.

### 6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Der visuelle Reiz induzierte bei allen Probanden moderate bis starke Übelkeit. Wie erwartet erlebten die Probanden der Placebogruppen geringer ausgeprägte VIMS-Symptome als die der Kontrollgruppen. Dies zeigte sich nicht nur in der Übelkeit direkt, sondern auch im Gefühl der Eigenbewegung, dem Schwindel und im MSQ-Score. In der NP-Gruppe spiegelte sich dieser Effekt auch in normalisierter gastrischer Aktivität wider. Darüber hinaus fanden sich in einer explorativen Analyse jedoch keine Auswirkungen der Placebointervention auf physiologische Parameter (Herzfrequenzvariabilität, Cortisolspiegel, s. Tab. 27, S. 87).

Einige Hypothesen zum Einfluss von akutem Stress auf Placeboeffekte bei Übelkeit ließen sich nicht bestätigen. Zunächst wirkte sich akuter Stress nicht auf die Wirksamkeit der Placebobehandlung aus. Zwar zeigte sich in der Analyse der gastralen Aktivität eine Interaktion zwischen den Faktoren „Stress“ und „Intervention“ in Phase IV. Subjektiv hatten die Probanden von SP- und NP-Gruppen jedoch gleich starke Symptome.

In der explorativen Substudie fand sich entgegen der Hypothese kein Unterschied in der CRT-Performanz zwischen Stress- und Nonstressgruppen auf Gruppenniveau. In weiteren Analysen zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Abschneiden im CRT und subjektiven (STAI) sowie objektiven (Cortisolspiegel) Stressparametern. Probanden der Placebogruppen, die eine Tendenz zu intuitivem Denken zeigten (= höhere Anzahl an IIAs), erlebten in explorativen Analysen eine stärkere Übelkeitsreduktion zwischen Vor- und Haupttest als jene mit tendenziell analytischem Denken (= geringere Anzahl an IIAs).

Tabelle 27: Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

| <i>Zielparameter</i>            | <i>Faktor</i>   |  |                    |
|---------------------------------|---|--|--------------------|
|                                 | <i>Stress</i>   | <i>Placebointervention</i>                         | <i>Interaktion</i> |
| <b>Symptome (subjektiv)</b>     | -   | ↓  | -                  |
| <b>Magen: NTT-Ratio</b>         | -   | -  | ja                 |
| <b>Herzfrequenzvariabilität</b> | -   | -  | -                  |
| <b>Cortisolspiegel</b>          | ↑   | -  | -                  |
| <b>CRT</b>                      | - (Gruppenniveau)<br>allerdings: Zusammenhang<br>zwischen individuellen der<br>Stressparameter und CRT<br>Score | ↑<br>(Höhere CRT-Scores<br>→ ↑<br>Nauseareduktion) |                    |

## 6.2. Methodendiskussion

Zunächst wird das Studiendesign genauer betrachtet, bevor die Umsetzung der Erwartungsmanipulation sowie Nausea- und Stressinduktion analysiert wird. Schließlich werden die Zielparameter und ihre Erhebung kritisch diskutiert.

### 6.2.1. Studiendesign

Das Studienprotokoll konnte gut umgesetzt werden. Es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen der Intervention auf. Die Testungen aller ausgewerteten Probanden konnten ohne Unterbrechungen oder vorzeitigem Abbruch durchgeführt werden.

Als experimentelle Studie im Labor erlaubt das Design der vorliegenden Untersuchung eine genauere Betrachtung verschiedener Faktoren, die im klinischen Alltag stark miteinander verwoben sind. Während des Experiments wurden wiederholt Stimmung, Anspannung, Erwartung, subjektive Symptomratings und psychophysiologische Parameter erhoben, um das Zusammenspiel dieser Faktoren genauer zu analysieren. Das Untersuchen von akuter Übelkeit in einer Laborumgebung erlaubte darüber hinaus eine zeitliche Planbarkeit – die Testsitzungen konnten demnach in Abhängigkeit von

Zyklusphase und frei von generellen Alltagsstressoren (z.B. Prüfungen) terminiert werden. Alle Testungen (Vor- sowie Haupttest) erfolgten in der Lutealphase des Menstruationszyklus der Probanden (sofern sie keine hormonellen Kontrazeptiva nutzten), um hormonelle Einflüsse auf die myoelektrische Magenaktivität, Nauseasuszeptibilität und Stressreaktion zu minimieren (Golding et al., 2005, Kirschbaum et al., 1999, Parkman et al., 1996). Circadiane Einflüsse wurden durch Einhalten eines Testzeitfensters am Nachmittag minimiert (Dickmeis et al., 2013, Meissner et al., 2009).

Durch ausführliches Definieren von Ein- und Ausschlusskriterien konnte eine homogene Stichprobe gewährleistet werden. Da nur weibliche Probanden in die Studie aufgenommen wurden, können Geschlechtsunterschiede in Stressverarbeitung, Nauseasuszeptibilität, Placeboansprechen und mögliche Interaktionen zwischen Testleiter und Proband als Einflussfaktoren ausgeschlossen werden (Aslaksen et al., 2011, Aslaksen et al., 2007, Jokerst et al., 1999, Kallai et al., 2004, Kirschbaum et al., 1999, Klosterhalfen et al., 2008, Klosterhalfen et al., 2006, Meissner et al., 2009). Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien machten den Rekrutierungsprozess jedoch langwierig, sodass die Testsitzungen über mehrere Monate hinweg durchgeführt wurden (Januar 2016 bis September 2016). Jahreszeitliche Einflüsse können somit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die Randomisierung in einem 2x2 Modell erlaubte es, die Faktoren „Stress“ und „Intervention“ einzeln und im Zusammenspiel zu untersuchen. Dies ermöglichte auch den Einschluss einer natürlichen Verlaufsgruppe (Hall et al., 2015; hier die NC-Gruppe). In der Analyse dieser Gruppe kann der Einfluss von Faktoren wie Regression zur Mitte, Hawthorne-Effekt, Adaptation an den nauseogenen Stimulus und Verzerrung beim Berichten von Symptomen („Patient Report Bias“ und soziale Erwünschtheit) untersucht werden. Diese Faktoren werden zwar häufig als Erklärungen für Effekte in Placeboarmen in klinischen Studien hinzugezogen (Ernst und Resch, 1995). Andere Autoren argumentieren jedoch, ein Placeboeffekt beschreibe eben jene Symptomverbesserung, die *nicht* durch diese Faktoren erklärt werden könne. In diesem Fall ist eine natürliche Verlaufsgruppe unerlässlich um Placeboeffekte zu zeigen (Ernst und Resch, 1995, Miller et al., 2009). Nur im direkten Vergleich zwischen NC- und NP-Gruppe zeigt sich somit der Interventionseffekt („Placeboeffekt“) mit minimiertem Einfluss jener

beobachtungsassoziierten Faktoren. Die Untersuchung von vier verschiedenen Subgruppen hatte jedoch den Nachteil, dass die Stichgruppengröße mit ca. 20 Probanden pro Gruppe relativ klein war.

Die Eigenschaften des Arztes haben sich als Einflussfaktoren auf Placebo-/Noceboantworten gezeigt (vgl. Abb. 33, Hall et al., 2015, Howe et al., 2017, Kelley et al., 2009) Durch Wahl von Testleitern mit ähnlichen demographischen Daten (Geschlecht, Alter, Ausbildungsstand) und standardisiertem Verhalten den Probanden gegenüber (Kommunikation vor Beginn des Tests, Ablauf und Wortlaut der Suggestion, Duzen/Siezen der Probanden, etc.) konnte der Effekt des Testleiters auf nichtsignifikante Werte reduziert werden.

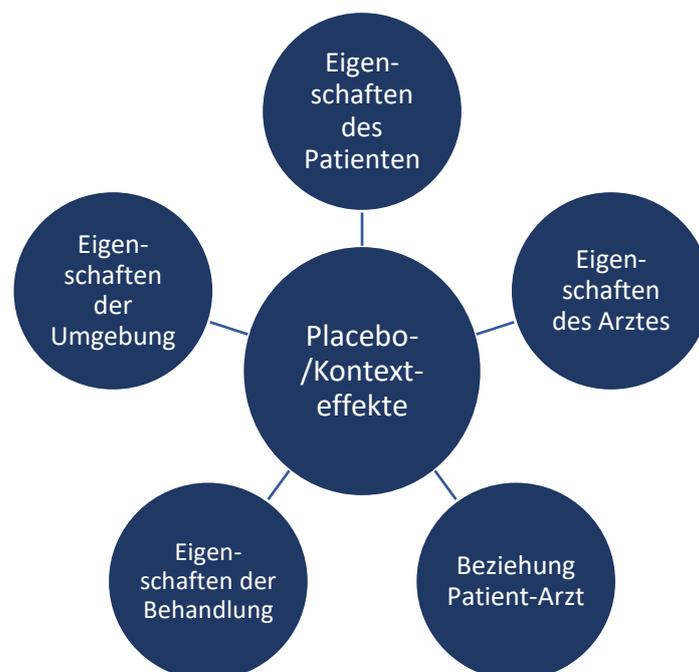


Abbildung 33: Komponenten von Kontext- (=Placebo-)effekten nach Di Blasi, 2001 („treatment characteristics, patient’s characteristics, practitioner’s characteristics, health care setting, patient-practitioner-relationship“; Di Blasi et al., 2001, S. 757). Das experimentelle Setting der Untersuchung erlaubte es, alle fünf Komponenten zu standardisieren.

Eine weitere Stärke des Designs ist, dass die Testleiter zu keinem Zeitpunkt Bewertungen von Symptomen etc. vorgenommen haben. Die Probanden bewerteten ihre Symptome

und Stimmung. Die Auswertung der physiologischen Daten fand erst nach Abschluss aller Testungen statt. Durch die Untersucher-unabhängige Datenerhebung konnte eine Verzerrung der Daten weitestgehend vermieden werden, obwohl eine Verblindung des Testleiters bzgl. der Placebointervention nicht möglich war. Es ist jedoch nicht vollkommen auszuschließen, dass nonverbale Hinweise die subjektiven Einschätzungen der Probanden beeinflusst haben.

Mit verschiedenen Mitteln wurde versucht, die Testleiter für die Stress-/Nonstress-Zuteilung zu verblinden. So haben beispielsweise die MAST-Helfer nach dem Stresstest den Probanden die Messelektroden angelegt, um zu verhindern, dass die Testleiter durch Körperkontakt zur rechten Hand anhand der Temperatur die Bedingung Nonstress/Stress erraten können. Außerdem wurden die Probanden angehalten, nicht mit dem Testleiter über diesen Abschnitt der Untersuchung zu sprechen. In praxi ist dies jedoch nicht immer gelungen. Gelegentlich war für die Testleiter anhand des Verhaltens der Probanden (z.B. Stimmung, Stimmlage, Halten der Hand, die im Eiswasser gewesen war) unweigerlich erkennbar, ob sie sich in der Stress- oder Nonstressgruppe befanden. Es ist denkbar, dass sie daraufhin das Verhalten den Probanden unbewusst gegenüber angepasst haben um beispielsweise leicht verängstigte Teilnehmer zu beruhigen.

### 6.2.2. Placebointervention

Die Kombination aus verbaler Suggestion durch den Testleiter in Verbindung mit einer 20-minütigen Elektrostimulation beider Unterarme zeigte sich, wie schon in den früheren Studien der Arbeitsgruppe (Aichner et al., 2019, Müller et al., 2016), als wirkungsvolle Placebointervention. Die Stärke der Stimulation konnten die Probanden selbst bestimmen. Sie wurde vom Testleiter so eingestellt, dass sie von den Probanden als „nicht unangenehm“ empfunden wurde. In der Regel war dieser Bereich zwischen Stimulationsstufe 1 und 2 (von 50) im verwendeten Gerät. 2 Probanden favorisierten Stufe 0 (keine Stimulation), jedoch schien dies den Probanden nicht aufzufallen. In einer vorherigen Studie hatte sich die Stimulation während der Placebobehandlung nicht als Einflussfaktor auf die Stärke der Placeboantwort gezeigt (Aichner et al., 2019).

Circa die Hälfte der Probanden in Placebogruppen (46.3%) vermutete, in der Verumgruppe gewesen zu sein. Da die Probanden auf die Frage der vermuteten Gruppenzuteilung nur zwei Antworten geben konnten („Placebo“ vs. „Verum“), entspricht dieses Ergebnis einer zufälligen Verteilung (Test auf Binominalverteilung,  $p=.755$ ) und spricht für eine erfolgreiche Verblindung der Probanden.

### 6.2.3. Nauseainduktion

Durch sorgfältige Auswahl der Probanden in einem mehrstufigen Selektionsprozess konnte gewährleistet werden, dass alle Probanden zunächst mindestens moderate Übelkeit entwickelten, die Testsitzungen jedoch nicht aufgrund von zu starker Übelkeit oder Erbrechen abgebrochen werden mussten. Im Vortest zeigte sich eine große interindividuelle Varianz in der Reaktion auf die Stimulation in der optokinetischen Trommel – manche Probanden zeigten beispielsweise Symptomratings für Schwindel und Eigenbewegung am oberen Rande der Skala, jedoch keinerlei Übelkeitssymptome, während andere kaum ein Gefühl der Eigenbewegung wahrnahmen, jedoch starke Übelkeit empfanden. Diese Variabilität in der Symptomatik tritt auch bei anderen Formen der nichtpharmakologischen Übelkeitsinduktion auf, beispielsweise bei der galvanischen vestibulären Stimulation, bei der mit elektrischer Stimulation über dem Mastoid das Vestibularorgan gereizt wird (Barnes, 2017, Quinn et al., 2015). Gegenüber dieser und anderen Methoden der Nauseainduktion hat das Vorgehen in der vorliegenden Untersuchung jedoch einige Vorteile. Zunächst kann dieselbe Reizstärke für alle Teilnehmer verwendet werden. Außerdem hat die auf diese Weise induzierte Übelkeit in ihrer Entstehung größere Ähnlichkeit zu Übelkeitsformen im Alltag (bspw. „Gaming Sickness“, „Simulator Sickness“). Die in vielen Studien verwendete Induktion durch Rotation (Chu et al., 2012, Eversmann et al., 1978, Sang et al., 2003, Weimer et al., 2014a, Zhou et al., 2017) ist aufgrund von zu erwartenden bewegungsassoziierten Artefakten in den EKG- und EGG-Ableitungen für das vorliegende Studiendesign nicht geeignet. Pharmakologische Mittel zur Übelkeitsinduktion, beispielsweise Apomorphin, sind aufgrund des zentralnervösen Nebenwirkungsprofils ebenfalls keine geeignete Methode für die Fragestellung dieser Studie (Auffret et al., 2018, Feldman et al., 1988).

Zusammenfassend erwies sich die Nauseainduktion mittels optokinetischer Trommel durch Projektion auf eine semizylindrische semitransparente Leinwand wie bereits in Vorstudien (Aichner et al., 2019, Müller et al., 2016) als sehr gut geeignete Methode im vorliegenden Design. Technische Probleme und übelkeitsassoziierte Zwischenfälle (insbesondere Erbrechen) traten nicht auf.

#### 6.2.4. Stressinduktion

Der „Maastricht Acute Stress Test“ (MAST, Smeets et al., 2012) mit seiner Kombination aus Elementen des Cold Pressure Test (CPT, Lovallo, 1975), mit dem sich gute SAM-Reaktionen erzielen lassen, und Elementen des Trier Social Stress Test (TSST, Kirschbaum et al., 1993), der eine starke HPA-Aktivierung hervorrufen kann (Smeets et al., 2012), erwies sich als potente Stressintervention. Da die beiden Stressachsen miteinander verbunden sind, lassen sich mit dem MAST besonders hohe Stresswerte erzielen (Hellhammer et al., 2009, Serova et al., 2008). Die Kombination von körperlichem und psychischem Stress kommt zudem der Situation von Patienten im klinischem Alltag am nächsten, schließlich sind sie häufig nicht nur von Schmerzen geplagt, sondern auch von Sorgen um ihre Zukunft (Krampen, 1979).

Auch die Kontrollversion des MAST (Smeets et al., 2012) erwies sich als gut umsetzbar. Stress- und Nonstressgruppen unterschieden sich nach dem MAST deutlich hinsichtlich behavioraler und endokriner Parameter (s. Kapitel 5.3.1, S. 58ff.). Zwar fanden sich auf Gruppenniveau eindeutige Unterschiede in Stressparametern zwischen Stress- und Nonstressgruppen. Bei genauerer Betrachtung fällt allerdings auf, dass manche Probanden der Nonstressgruppen stärkere subjektive und physiologische Stressantworten zeigten als andere der Stressgruppen (s. z.B. Abb. 12 & 13, S. 59; Abb. 16, S. 61), was vermutlich auf individuelle Unterschiede in der Stresssuszeptibilität und Stressverarbeitung zurückzuführen ist.

Der MAST gilt als der Stresstest mit dem stärksten Cortisolanstieg (Bali und Jaggi, 2015). In der vorliegenden Stichprobe stiegen die Cortisolspiegel im Speichel durchschnittlich um das 2,8-fache an und unterschieden sich bis zum Ende des Experiments signifikant zwischen Stress- und Nonstressgruppen. Dieser Anstieg liegt sogar leicht über dem Wert,

den Smeets in seiner Publikation zum MAST beschreibt (ca. Verdopplung der Ausgangswerte, aus dem Graphen abgelesen (Smeets et al., 2012). Verglichen mit Studien, die behaviorale und kognitive Effekte von Cortisol mittels pharmakologisch erhöhter Hormonspiegel untersuchen, blieb der Cortisolanstieg in der vorliegenden Studie jedoch moderat: Margittai und Kollegen induzierten pharmakologisch beispielsweise einen fast zehnfachen Anstieg des Cortisols in ihrer Untersuchung (Joels et al., 2011, Margittai et al., 2016). Es ist allerdings nicht klar, inwieweit sich eine supraphysiologische Stimulation der HPA-Achse mittels Cortisolanaloga auf physiologische Vorgänge übertragen lässt (Borst und Elferink, 2002, Karssen et al., 2002). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit endogenem Cortisolanstieg lassen sich daher vermutlich weit besser auf die Auswirkungen von Stress außerhalb des Labors übertragen.

#### 6.2.5. Zielparameter

##### *6.2.5.1. behaviorale Parameter*

Die standardisierten Fragebögen wurden von den Probanden eigenhändig am Computer beantwortet. Symptomratings, Stimmung, Anspannung und Erwartung wurden aus logistischen Gründen jedoch mündlich vom Testleiter erfragt. Es ist nicht auszuschließen, dass dies die Angabe der Probanden im Sinne eines „Response Bias“ beeinflusst hat, also zu Antwortverzerrungen geführt hat (bspw. dadurch, dass Probanden der angenommenen Erwartung der Testleiter gerecht werden wollten).

Durch die Randomisierung konnte der mögliche Confounder „Intelligenz“ für die Ergebnisse des CRT-Tests (Toplak et al., 2011) minimiert werden. Das Ausbildungsniveau der Probanden war in den Gruppen gleichmäßig verteilt.

## 6.2.5.2. Physiologische Parameter

### 6.2.5.2.1. Cortisol

Das Salivette®-Probensystem erwies sich als äußerst praktikabel in der Gewinnung der Speichelproben. Von allen Probanden konnte zu jedem Punkt ausreichend Speichel gewonnen werden. Alle Proben konnten jederzeit problemlos gekühlt werden. Die Auswertung mittels des IBL International Cortisol Saliva ELISA Kits (Katalognummer RE52611) erfolgte standardisiert. Ebenfalls standardisierte Kontrollproben sicherten die Qualität der Messungen. Zwar birgt die Analyse von Cortisolspiegeln aus Speichelproben einige Herausforderungen wie unscharfe zeitliche Auflösung (Joels et al., 2011, Smyth et al., 1998, Spencer und Deak, 2017) und Abhängigkeit von Plasmaproteinen wie Transcortin/Corticosteroid Binding Globulin (Lewis et al., 2005, Vining et al., 1983). Trotzdem ist die Bestimmung des Speichelcortisolspiegels eine weit verbreitete und etablierte Methode in der Psychoneuroendokrinologie (Hellhammer et al., 2009).

Um die Dauer der Testsitzungen und damit den Stress für alle Probanden, insbesondere die der Nonstressgruppen, nicht weiter zu erhöhen, wurde die Baselinemessung bereits ca. 15 Minuten nach Ankunft der Probanden erhoben. Dies ist verhältnismäßig kurz; in den meisten Studien wird eine Eingewöhnungszeit von ca. 30 Minuten abgewartet, bis die „Baseline“-Cortisolprobe entnommen wird (Balodis et al., 2010). Eine längere Wartezeit hätte das Bilden eines „Arrival Index“ (Ankunftsindex) aus der allerersten Messung einer 20-30min später entnommenen Ruheprobe ermöglicht. Dieser Ankunftsindex beschreibt die Veränderung des Cortisolspiegels zwischen Ankunft der Probanden im Labor und dem Spiegel nach einer Gewöhnungsphase. In vorangegangenen Untersuchungen sank der Cortisolspiegel in dieser Zeit um durchschnittlich 23% (Balodis et al., 2010). Dies ist zum Beispiel dadurch zu erklären, dass bei körperlicher Anstrengung, wie bspw. Fahrradfahren zur Testsitzung, Cortisol ausgeschüttet wird (Spencer und Deak, 2017). Es ist somit denkbar, dass der stressinduzierte Cortisolanstieg in dieser Untersuchung von erhöhten Vor-Gewöhnungs-Cortisolspiegeln maskiert und damit möglicherweise unterschätzt wurde. In Anbetracht der Tatsache, dass der durchschnittliche Cortisolanstieg nach dem MAST in unserer Kohorte jedoch höher war als in vorherigen Untersuchungen (s. Kapitel 6.2.4., S. 92), scheint dies unwahrscheinlich zu sein.

#### *6.2.5.2.2. EGG*

Die Ableitung des EGGs gestaltete sich problemlos. Bei allen Probanden ließ sich eine korrekte Elektrodenplatzierung durch Darstellung des 3/min-Grundrhythmus zu Testbeginn verifizieren. Durch Verwendung hochwertiger Silber-Silberchlorid-Elektroden konnte eine gute Signalqualität erzielt werden.

#### *6.2.5.2.3. EKG*

Die HRV wurde gemäß der Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft erhoben (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Auch in der Analyse der kardialen Daten konnte eine hochwertige Datenqualität erzielt werden.

Die Herzfrequenz steht unter Kontrolle des ANS (Jalife, 1994). Acetylcholin und Adrenalin/Noradrenalin beeinflussen die Chronotropie über veränderte Ionenströme in Schrittmacherzellen (Brown et al., 1979, Noma und Trautwein, 1978, Sakmann et al., 1983). Die HRV steht somit hauptsächlich unter Einfluss der SAM-Achse und spiegelt kurzfristige Stressanpassungen wider.

### **6.3. Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur**

Im Folgenden werden zunächst die Hauptergebnisse in den Kontext der aktuellen Literatur gesetzt. Anschließend werden weitere Ergebnisse der Studie kritisch betrachtet.

#### **6.3.1. primäre Endpunkte**

##### *6.3.1.1. Einfluss der Placebointervention*

Nachdem es in der Vergangenheit zunächst nur schwer gelungen war, Placeboeffekte in der Behandlung von Nausea zu erzielen (Cowings und Toscano, 2000, Quinn und

Colagiuri, 2015), ergänzt diese Untersuchung die aktuelle Literatur zu robusten Placeboeffekten bei Nausea (Aichner et al., 2019, Haile A., (eingereicht), Horing et al., 2013, Meissner et al., 2020, Müller et al., 2016, Quinn und Colagiuri, 2016). Die besseren Ergebnisse in neueren Untersuchungen könnten unter anderem auf elaboriertere Suggestionenmechanismen, bspw. Zurückgreifen auf Konditionierungselemente (Quinn und Colagiuri, 2016) und Verbinden verbaler und taktiler Elemente (Müller et al., 2016) zurückzuführen sein. Taktile Elemente beeinflussen den Oxytocinhaushalt (Agren et al., 1995, Krahe et al., 2016). Als prosoziales Hormon wird Oxytocin mit Placeboantworten in Verbindung gebracht (Enck und Klosterhalfen, 2009, Kessner et al., 2013). Die TENS-Stimulation könnte somit über eine Oxytocinausschüttung aufgrund der taktilen Stimulation den Placeboeffekt verstärken. In einer experimentellen Untersuchung des Effekts taktiler Stimulation auf den Placeboeffekt in einem Übelkeitsparadigma zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Größe des Placeboeffekts zwischen Placebo-TENS mit und ohne taktiler Stimulation (Aichner et al., 2019).

Die genauen Mechanismen, über welche die in der vorliegenden Studie beobachtete Placeboantwort auf Übelkeit vermittelt werden, sind weiterhin noch nicht geklärt. Eine Hypothese von Farmer et al. (Farmer et al., 2014) stellt den Parasympathikotonus ins Zentrum der Überlegungen, welcher im Rahmen von VIMS reduziert ist. Die Gabe eines Placebos könnte beruhigend wirken und so das Gleichgewicht im ANS zugunsten des Parasympathikotonus verschieben. Hierfür spricht, dass sich eine vertiefte Atmung in der Behandlung von Kinetosen bewährt hat (Sang et al., 2003). In einer anderen Untersuchung zeigte sich autogenes Training der Wirkung von 25 und 50 mg Promethazin überlegen (Cowings und Toscano, 2000). Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen überrascht das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung – schließlich wäre in der Stressbedingung eine Reduktion des Placeboeffekts auch auf behavioraler Ebene zu erwarten gewesen, da diese eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung sympathischer Aktivität verursachen sollte. Da zwischen Stressintervention und Nauseaperiode allerdings mindestens 10 Minuten Ruhephase lagen und sich die Herzfrequenzvariabilität zwischen Stress- und Nonstressgruppen vor Beginn der Nauseaperiode nicht unterschied, lassen sich an dieser Stelle keine Rückschlüsse auf die Rolle einer SAM-Achsen-Aktivierung für die Placeboantwort auf Übelkeit ziehen.

Eine andere Erklärung für die deutlichen Placeboeffekte in dieser Untersuchung könnte in dem Gefühl von Kontrolle liegen, das mit einer Intervention verbunden ist. Es konnte gezeigt werden, dass das Gefühl von Kontrolle über die Situation mit vermindertem Stress (Abelson et al., 2008) und insbesondere auch reduzierter Nauseasymptomatik einhergeht (Levine et al., 2006). Es wäre denkbar, dass die Behandlung den Probanden das Gefühl gab, dem Übelkeitsreiz nicht hilflos ausgesetzt zu sein.

Die Reduktion der Nauseasymptomatik zwischen Vortest und Haupttest in der Natürlichen Verlaufgruppe (NC-Gruppe) lässt sich mit Habituationseffekten erklären (Keshavarz et al., 2015). Nicht nur der Übelkeitsreiz an sich, auch die Umgebung der Testung waren den Probanden im Haupttest bereits bekannt und die Probanden konnten sich auf sie einstellen. Ebenso war der Ablauf vorhersehbar. Vorhersehbarkeit reduziert die Reaktion auf VIMS (Levine et al., 2006). Warum sich dies zwar in verringerten Nausea- und Schwindelsymptomen widerspiegelte, nicht jedoch in Änderungen der Höhe der MSQ-Scores und des Gefühls der Eigenbewegung, bleibt an dieser Stelle offen.

Der Habituationseffekt war bei Probanden der Kontrollgruppen individuell unterschiedlich stark ausgeprägt, was sich unter anderem in der nicht signifikanten Korrelation zwischen den Übelkeitswerten in Vor- und Haupttest in der NC Gruppe zeigte ( $r_s = .103, p = .665$ ). Es ist davon auszugehen, dass sich in den Placebogruppen Habituations- und Placeboeffekte ergänzen. Ob dies im Sinne einer Summation, Multiplikation oder Potenzierung der Effekte geschieht, lässt sich nicht aus dieser Untersuchung ableiten. Es wäre beispielsweise denkbar, dass durch Habituationseffekte hervorgerufene Symptomreduktionen die Glaubwürdigkeit der Placebointervention und damit deren Effekt weiter erhöht haben. Das vorliegende Studiendesign lässt es darüber hinaus nicht zu, Aussagen darüber zu treffen, wie groß im Einzelfall die Anteile dieser beiden Effekte waren. Deshalb kann nur auf Gruppenniveau eine stärkere Übelkeitsreduktion beschrieben werden und „der Placeboeffekt“ im Einzelfall als solcher nicht quantifiziert werden.

Interessanterweise zeigte sich der Placeboeffekt auf Schwindel und das Gefühl der Eigenbewegung in gleicher Größenordnung wie auf Nausea. Die Placebointervention scheint also erfolgreich auf das ganze VIMS Syndrom zu wirken, auch wenn die Suggestion rein auf die Übelkeit bezogen war. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich der Effekt auf Schwindel sogar etwas stärker als auf die Übelkeit ( $\eta^2 = .330$  vs.  $\eta^2 = .323$ ).

Dies könnte daran liegen, dass die meisten Probanden in der optokinetischen Trommel zunächst Schwindel entwickelten, bevor sie dann Nausea wahrnahmen. Die Diskrepanz könnte aber möglicherweise auch damit erklärt werden, dass „Schwindel“ ein diffuseres, in gewisser Weise „subjektiveres“ Symptom ist, dessen Überschneidung mit somatoformen und anderen psychiatrischen Erkrankungen häufig beschrieben wird (Best et al., 2006, Best et al., 2009, Schaaf, 2001). Da Schwindel damit stark von zentralen Integrationsprozessen abhängig ist, ist gut vorstellbar, dass er mit Placebos gut modulierbar ist. Somit ließe sich auch erklären, warum der Placeboeffekt auf die MSQ-Scores etwas schwächer ausgeprägt war als auf die Symptomratings direkt – schließlich liegt in diesem Fragebogen ein größerer Schwerpunkt auf körperlichen Symptomen.

Dass sich in Phase II keine Unterschiede in der Magenaktivität und behavioralen Daten zwischen Placebo- und Kontrollgruppen zeigten, weist darauf hin, dass die Placebointervention ohne Übelkeitsstimulation keinen Einfluss auf diese Parameter hatte. Die Effekte zeigten sich erst in Verbindung mit dem Übelkeitsreiz. Damit war die Wirkung *situationsabhängig*, was nahelegt, dass zentrale Integrationsprozesse für ihre Entstehung essenziell sind.

#### *6.3.1.2. Einfluss der Stressintervention*

Anders als erwartet zeigte sich kein Einfluss von „Stress“ auf die Nauseasympomatik. Die Interaktion von Stress und Übelkeit ist komplex: Übelkeit aktiviert als aversiver Reiz Stressachsen (Otto et al., 2006). Gleichzeitig deuten vorangegangene Studien darauf hin, dass erhöhte basale ACTH-Spiegel die Suszeptibilität für Kinetosen senken (Kohl, 1985, Kohl, 1986) und eine hohe basale sympathische Aktivität die Widerstandsfähigkeit erhöht (Muth, 2006). Frauen mit hohem 24h-Urin-Cortisolspiegel entwickeln weniger chemotherapieassoziierte Übelkeit (Fredrikson et al., 1992). Ein protektiver Effekt von Cortisol bezüglich der Übelkeitstoleranz für Frauen, nicht jedoch für Männer, konnte in einer weiteren experimentellen Untersuchung nachgewiesen werden (Meissner et al., 2009). Endogenes Cortisol scheint hierbei in gleichem Maße protektiv gegen Übelkeit wirksam zu sein wie exogenes (Hursti et al., 1993).

In der vorliegenden Studie zeigte sich in explorativen Analysen kein Zusammenhang zwischen Übelkeitssymptomatik und Cortisolspiegeln bzw. Änderung der Cortisolspiegel zu Beginn (Probe 4) oder zum Ende (Probe 6) der Übelkeitsperiode (Messung 4,  $r_s=.195$ ,  $p=.088$  /  $r_s=.189$ ,  $p=.097$ ), Messung 6,  $r_s=.189$ ,  $p=.102$  /  $r_s=.147$ ,  $p=.200$ ). Auch am Ende der Erholungsphase zeigte sich keine Korrelation (Messung 7,  $r_s=.215$ ,  $p=.059$  /  $r_s=.189$ ,  $p=.097$ ). Dies könnte damit erklärt werden, dass Probanden mit *generell* hohen Cortisolspiegeln im Sinne der aufgeführten Literatur weniger Übelkeit zeigten, während jene mit starken Symptomen *reaktiv* ebenso hohe Hormonspiegel entwickelt haben könnten. Die zeitliche Auflösung der Methodik erlaubt es nicht, diese Effekte voneinander zu trennen.

### 6.3.1.3. Interaktion von Stress- und Placebointervention

Entgegen der Annahme reduzierte die Stressbedingung den Placeboeffekt auf das Übelkeitsempfinden der Probanden nicht. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine vor kurzem veröffentlichte Untersuchung zur Interaktion von akutem Stress und Placeboeffekten in einem viszeralem Schmerzmodell. Auch hier fand sich kein Unterschied zwischen Stress- und Nonstressgruppe in der Schmerzreduktion (Roderigo et al., 2017).

Der unterschiedliche Einfluss der Stressbedingung auf behaviorale und physiologische Parameter in Zusammenhang mit der Placebointervention scheint zunächst überraschend zu sein. Unterschiede zwischen subjektiven und objektiven Placeboantworten sind in der Literatur jedoch wohlbekannt. In ihrer Untersuchung zum Zusammenhang von Erwartungen, VIMS-Symptomen und gastraler Aktivität fanden Williamson und Kollegen keinen Einfluss von „Erwartung“ auf die (retrospektiv) erhobenen Symptome. Probanden, denen gesagt wurde, dass die optokinetische Trommel als *Behandlung gegen Übelkeit* getestet werden würde und ggf. Euphorie verursacht, zeigten jedoch eine deutlich *stärkere* Reaktion auf den Übelkeitsreiz in ihrer gastralen Aktivität als Kontrollen (Williamson et al., 2004). Eine Metaanalyse zeigt, dass Placeboeffekte in klinischen Studien größer sind, wenn die Zielparameter subjektive Eigenbewertungen der Patienten sind oder wenn die Bewertung durch den Beobachter von der Kooperation des Patienten abhängt (Hrobjartsson und Gotzsche, 2010). Wie diese Diskrepanz zustande kommt, ist nicht eindeutig geklärt. Zunächst könnten physiologische und behaviorale

Placeboreaktionen von unterschiedlichen Mechanismen verursacht werden (beispielsweise Konditionierung vs. Erwartungseffekte), die in unterschiedlicher Weise von internen und externen Faktoren wie Stress beeinflusst werden. Möglich ist auch, dass sie zwar von denselben Mechanismen hervorgerufen werden, allerdings größere behaviorale Placeboeffekte nötig sind, um objektiv messbare Reaktionen auszulösen. Stress von Dauer und Intensität der vorliegenden Untersuchung könnte diese Mechanismen lediglich in einem Maße beeinträchtigen, dass die physiologische Antwort reduziert ist, die behavioralen Veränderungen allerdings weiterhin in gleichem Maße messbar sind.

Vor diesem Hintergrund wäre es interessant, weitere, möglicherweise sensitivere physiologische Parameter für Placeboeffekte zu untersuchen. In einer kürzlichen veröffentlichten Studie konnten mit Proteomics-Analysen peripherer Blutproben mehrere Proteine identifiziert werden, die mit einem Placeboeffekt bei Nausea assoziiert waren. Placeboeffekte gingen hier unter anderem mit reduzierten Spiegeln von Akute-Phase-Proteinen und Veränderungen in Neuropeptiden wie Neurexin einher (Meissner et al., 2020). In Folgestudien könnte untersucht werden, ob sich diese Erkenntnisse im vorliegenden Studiendesign replizieren lassen und inwieweit sich die Stressbedingung auf die Proteinsignatur der Placeboantwort auswirkt.

Neben Dauer und Intensität der *Stressintervention* könnten auch Dauer und Intensität des *Übelkeitsreizes* die unerwarteten Ergebnisse dieser Untersuchung erklären. Stern konnte zeigen, dass die EGG-Veränderungen dem Beginn der subjektiven Nausea vorausgehen (Stern, 2002). Es wäre also denkbar, dass sich nach einer längeren Übelkeitsperiode auch behaviorale Unterschiede zwischen der SP- und NP-Gruppe gezeigt hätten.

Insbesondere für die gastrale Aktivität scheint das Verhältnis von Parasympathikotonus und Sympathikotonus von entscheidender Bedeutung zu sein. In einer Untersuchung vom Einfluss auf Nahrungsaufnahme auf VIMS zeigte sich ein protektiver Effekt eines hohen vagalen Tonus auf die Entwicklung von gastraler Tachyarrhythmie (Uijtdehaage et al., 1992). Die unterschiedlichen Effekte der Placebointervention in SP- und NP-Gruppen könnten demnach weniger auf ungleich starke Placeboeffekte, sondern vielmehr auf unterschiedliche Ausgangspunkte im Verhältnis von parasympathischer und sympathischer Aktivität zurückzuführen sein. Dies scheint angesichts eines fehlenden

anhaltenden Effekts der Stress- und Placebobedingung auf die Herzfrequenzvariabilität jedoch unwahrscheinlich

Abgesehen von diesen Überlegungen könnte die Diskrepanz zwischen behavioralen und physiologischen Effekten auch mit Problemen methodischer Natur erklärt werden. Nach ihrer Anspannung gefragt, antworteten Probanden der Stress- und Nonstressgruppe zu Beginn der Nauseaperiode nicht mehr signifikant verschieden. Humorale Stressparameter unterschieden sich dagegen weiterhin zwischen den Gruppen. Die fortbestehenden Unterschiede im körperlichen Stressniveau könnten sich demnach in unterschiedlichen körperlichen Placeboeffekten in den Stress- und Nonstressgruppen gezeigt haben, während behaviorale Stressparameter, ebenso wie behaviorale Symptomparameter, sich mit statistischen Mitteln nicht mehr zwischen Stress- und Nonstressgruppen unterscheiden ließen.

In der Literatur wird diskutiert, inwieweit die hier untersuchte NTT-Ratio der elektrogastrischen Aktivität ein geeigneter Surrogatparameter für „objektive“ Nausea ist. Studienergebnisse zeigen große Variabilität (Cheung und Vaitkus, 1998). Als Gründe werden u.a. starke Anfälligkeit für Artefakte und unterschiedliche Platzierung der Elektroden in verschiedenen Studien genannt (Cheung und Vaitkus, 1998). Zwar ist die Assoziation von gastral Tachyarrhythmie mit Kinetosen mehrfach beschrieben (Stern et al., 1985, Stern et al., 1987). Eine Korrelation von Symptomen mit EGG-Veränderungen ist bisher nur einmal gefunden worden (Hu et al., 1989). Neben Nausea gehen auch eine Reihe anderer Faktoren mit Tachyarrhythmie einher, insbesondere auch Stress an sich (Gianaros et al., 2001b, Riezzo et al., 1996). Bei der Interpretation der NTT-Ratio ist also zu bedenken, dass sie nicht zwingend als Korrelat von Nausea gesehen werden kann, sondern evtl. eher ein Maß für die körperliche Reaktion auf aversive Reize darstellt. In diesem Falle entspräche ein Placeboeffekt auf die gastrische Aktivität nicht direkt einer Objektivierung der geringeren Nausea, sondern einer verringerten körperlichen Reaktion auf den nauseogenen (=aversiven) Reiz. Diese Unterscheidung ist für die Zielsetzung und Aussage dieser Studie jedoch nicht von Relevanz: In beiden Fällen spiegeln sich suggestionsinduzierte Effekte in einer Änderung der peripheren Organfunktion wider, die einer geringeren physiologischen Reaktion auf einen aversiven Reiz entspricht.

### 6.3.2. Stimmung

Entgegen der Annahme zeigte sich in explorativen Analysen kein Zusammenhang zwischen Stimmung und Anspannung zu Beginn der Nauseaperiode und der in dieser empfundenen Übelkeit (Stimmung:  $r_s = -.042$ ,  $p = .71$  Anspannung:  $r_s = -.058$ ,  $p = .612$ ). Stimmung und Anspannung scheinen somit das Symptomerleben nicht beeinflusst zu haben. Dies steht in Kontrast zu Arbeiten, die eine Reduktion der VIMS-Symptomatik in einer angenehmen Umgebung (Musik, Gerüche) zeigen (Keshavarz und Hecht, 2014, Keshavarz et al., 2015, Sang et al., 2003). In der vorliegenden Untersuchung fand sich ebenso kein Zusammenhang zwischen der Symptomreduktion und der Bewertung, als wie angenehm die Probanden die Intervention empfanden.

Die Änderung der Anspannung nach der Suggestion (Differenz post-Suggestion – prä-Suggestion) in der SP-Gruppe unterschied sich von der der NP-Gruppe (Median = -1/0, Mann-Whitney-U-Test,  $U=75.500$ ,  $p<.001$ ,  $r=.565$ ). Während dies zwar Spekulationen über eine evtl. potentere Suggestion in der SP-Gruppe zulässt – schließlich ist denkbar, dass in der Stressgruppe der Testleiter im Kontrast zu den bewusst „unfreundlichen“ MAST-Testleitern eher als Vertrauensperson gesehen wird – sind diese Ergebnisse wohl auch darauf zurückzuführen, dass die Probanden in den Nonstressgruppen nach dem MAST ein Stresslevel von „0“ angaben – eine suggestionsbedingte Entspannung ist demnach gar nicht messbar. Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass der MAST die Beziehung zwischen Testleiter und Testpersonen in Stress- und Nonstressgruppen unterschiedlich beeinflusst hat. Die Interaktion zwischen Behandler und Behandeltem ist ein wichtiger Baustein des Placeboeffekts (Di Blasi et al., 2001, Kaptchuk, 2002). Das möglicherweise größere Vertrauen der gestressten Probanden zum Testleiter könnte die evtl. stressbedingte Reduktion des Placeboeffektes in Teilen ausgeglichen haben.

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Symptomstärke während und Stimmung und Anspannung am Ende von Phase IV. Die Daten legen somit nahe, dass Symptome die Stimmung und Anspannung der Probanden beeinflusst haben. Manche Autoren interpretieren die Stimmungsänderung in Zusammenhang eines nauseogenen Reizes nicht als Folge, sondern als Symptom der Bewegungskrankheit an sich ("Sopite Syndrome", Graybiel und Knepton, 1976, Kiniorski et al., 2004, Matsangas und McCauley, 2014).

Probanden der Stressgruppen zeigten am Ende des Testtages höhere PANAS Positive Affect Scores als die der Nonstressgruppen. Dies könnte auf eine größere Erleichterung darüber, dass die Untersuchung nun beendet ist, zurückzuführen sein.

Die Stressreduktion, die mit Placeboantworten einhergeht, wird häufig als eine Folge der weniger stark empfundenen Symptome gesehen. Aslaksen und Kollegen konnten jedoch zeigen, dass Probanden bereits in Erwartung von analgetischer Wirkung (also bevor ein nozizeptiver Reiz beginnt) entspannter sind (Aslaksen et al., 2011). Diese Stressreduktion unmittelbar nach Placebogabe, die sich u.a. in vermindertem sympathischem Einfluss auf die Herzfrequenz und der Stimmung der Probanden objektivieren ließ, zeigte sich als Prädiktor für die Stärke einer Placeboanalgesie (Aslaksen und Flaten, 2008). Für diesen Zusammenhang zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch keine eindeutigen Hinweise. Es konnte kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden, dass sich in Phase II die sympathische Aktivierung und/oder der subjektive Stress reduzierte (s. Abb. 24, S. 71; Tab. 29, S. 79). Unmittelbar vor Beginn der Nauseaperiode zeigte sich kein Unterschied in Anspannung und/oder Stimmung zwischen Probanden in Placebo- und Kontrollgruppen. Dies scheint zunächst gegen die Hypothese einer Vermittlung von Placeboantworten durch verringerte negative Aktivierung von Aslaksen und Flaten im Kontext von Nausea zu sprechen. Allerdings kann eine Mediation des Placeboeffekts durch Stressreduktion mittels der beschriebenen Analysen nicht klar ausgeschlossen werden. Die weniger deutliche Rolle von Stimmungs- und Stressmodulation durch die Aussicht auf eine Behandlung in dieser Untersuchung könnte an einer unterschiedlichen neurobiologischer Verarbeitung von Schmerz und Übelkeit liegen.

### 6.3.3. Erwartung

Die zu Beginn der Testsitzung erwartete maximale Übelkeit zeigte sich in explorativen Analysen in klarem Zusammenhang mit der jeweils im Vortest erlebten Übelkeit ( $r_s = .456$ ,  $p < .001$ ). Die Probanden schienen sehr genau zu erinnern, wie stark ihre Symptome im Vortest waren, auch wenn seitdem mehrere Tage vergangen waren.

Die nach der Placebointervention erwartete Übelkeitsreduktion in den Placebogruppen stand in explorativen Analysen in keinem statistischen Zusammenhang mit der

tatsächlichen Übelkeitsreduktion ( $r_s = .058$ ,  $p = .724$ ). Dies überrascht vor dem Hintergrund, dass Erwartung als ein „Schlüsselprozess“ ("key process", S.19, Brown, 2015) in der Entstehung von Placeboeffekten gesehen wird. Der Begriff „Erwartung“ ist zudem essenzieller Bestandteil der meisten Theorien zur Erklärung von Placeboeffekten (Shahar und Shahar, 2013). Explorative Analysen in der vorliegenden Untersuchung zeigten eine signifikante Korrelation zwischen erwarteter und erlebter Übelkeit in den Placebogruppen erst in der zweiten Hälfte der Übelkeitsperiode ( $r_s = .318$ ,  $p = .04$ ). Die Probanden schienen ihre Erwartung nun nicht mehr nur in Abhängigkeit ihrer Erfahrung vom Vortest zu formen, sondern auch die unmittelbar erlebten Symptome in ihre Erwartung zu integrieren. Es ist denkbar, dass dieser Lerneffekt die Glaubwürdigkeit der Suggestion und damit den Placeboeffekt weiter verstärkte. In der ersten Hälfte trat der Placeboeffekt jedoch unabhängig von der Erwartung der Probanden auf. Ähnliches zeigte sich in einer anderen Placebostudie, in der subliminale Reize nach einer Lernphase ausreichten, um Placebo- und Noceboantworten zu induzieren (Jensen et al., 2015a). Es ist somit denkbar, dass „Erwartung“ vielschichtiger ist als bisher angenommen und nicht nur auf bewusster, sondern auch auf unbewusster Ebene Symptomwahrnehmung beeinflussen kann. Da in dieser Studie die Probanden nach ihrer Erwartung gefragt wurden, ist anzunehmen, dass hiermit nur das bewusste Element von Erwartung erfasst worden ist.

Die Ergebnisse einer Untersuchung von Levine und Kollegen legen eine weitere Erklärung nahe. Ähnlich wie in dieser Studie setzten sie Probanden einem nauseogenen Reiz in einer optokinetischen Trommel aus. Zuvor hatten die Probanden eine Tablette bekommen, die ihnen entweder als Medikament gegen die Übelkeit, als Medikament, das die Übelkeit verstärken könne, oder als Placebo beschrieben. Wider Erwarten zeigte die Gruppe, die *stärkere* Symptome erwartete, signifikant *weniger* Symptome als die beiden Placebogruppen (Levine et al., 2006). Es ist somit ein protektiver Effekt der Erwartung von starker Übelkeit zu diskutieren. Die Untersuchung von Levine und Kollegen unterscheidet sich jedoch von der vorliegenden in einigen Punkten. Zunächst waren die Probanden in ihrer Untersuchung dem Übelkeitsreiz das erste Mal unter der Suggestion ausgesetzt. Anders als die Probanden dieser Studie hatten die Probanden somit außer der Suggestion keine Erfahrungs- oder Erwartungswerte bzgl. ihrer Reaktion auf den nauseogenen Reiz. Außerdem wurde die „Erwartung“ in Levines Untersuchung mit der Suggestion auf Gruppenniveau gleichgesetzt, individuelle Erwartungswerte der

Probanden wurden nicht erhoben. Dies könnte erklären, warum sich die Ergebnisse von denen in dieser Untersuchung unterschieden.

#### 6.3.4. Vermutete Gruppenzuteilung

Die Probanden hatten die Symptomstärke des Vortests gut in Erinnerung. Die Selbsteinschätzung der Symptomverbesserung in den Placebogruppen korrelierte stark mit der tatsächlichen ( $r_s = .697$ ,  $p < .001$ ). Wie zu erwarten tippten jene Probanden, die eine große Übelkeitsreduktion durch die Placebointervention erlebt hatten, eher darauf, in der Verumgruppe gewesen zu sein. Der Unterschied zwischen individuell erwarteter und erlebter Übelkeit dagegen schien keinen Einfluss auf die vermutete Gruppenzuteilung (Verum/Placebo) zu haben.

Eine moderate Symptomverbesserung allein (durchschnittlich -2.5 Punkte auf der 11-Punkte NRS) schien nicht ausreichend gewesen zu sein, um Probanden „Verum“ tippen zu lassen. Eventuell ist dies darauf zurückzuführen, dass es Probanden erst bei einer deutlichen Übelkeitsreduktion (durchschnittlich -4.2 Punkte auf der 11-Punkte NRS) „gerechtfertigt“ fanden und sie sich traute, „Verum“ *anzugeben*. Schließlich ist es bei einer deutlichen Symptomverbesserung unwahrscheinlicher, dass sie sich blamieren könnten, auf ein Placebo „hereingefallen“ zu sein.

Jedoch erlebten auch jene Probanden, die glaubten, in der Placebogruppe gewesen zu sein, deutlich weniger starke Symptome als die der Kontrollgruppen. Eine ganze Reihe von Studien mit sogenannten „open placebos“, also Studien, in denen Placebos explizit den Probanden gegenüber als solche bezeichnet wurden, kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Auch hier fand sich weiterhin ein deutlicher Placeboeffekt verglichen mit den natürlichen Verlaufsgruppen (Carvalho et al., 2016, Charlesworth et al., 2017, Kam-Hansen et al., 2014, Kaptchuk et al., 2010, Kelley et al., 2012, Sandler und Bodfish, 2008, Schaefer et al., 2016). In einer Untersuchung zu VIMS zeigte sich darüber hinaus kein Unterschied zwischen der Gruppe, der eine Tablette als Medikament gegen die Symptome beschrieben wurde und der „Placebogruppe“, in der die Tablette explizit als Placebo genannt wurde (Levine et al., 2006).

### 6.3.5. Kognition

#### 6.3.5.1. Kognition und Placebo

Die Anzahl der intuitiven Falschantworten stand in den Placebogruppen mit der Übelkeitsreduktion in Zusammenhang. Probanden, die im CRT einen eher intuitiven Denkstil im Sinne einer Dominanz von *System-1* zeigten, hatten einen stärkeren Placeboeffekt. In ihrer Erwartung unterschieden sich diese jedoch nicht von den tendenziell analytisch antwortenden Probanden. Dies könnte ein weiterer Hinweis dafür sein, dass Placeboreaktionen bei Übelkeit ein eher *System-1* dominierter Prozess sind, also heuristisch, assoziativ, beeinflusst von persönlicher Erfahrung und phylogenetisch älter (Evans, 2003, Evans, 1984, Sloman, 1996, Stanovich und West, 2000). Für die Entstehung von Erwartungen sind dagegen wahrscheinlich beide Systeme relevant; *System-1* beeinflusst von persönlicher Erfahrung, und *System-2* mit analytischen, regelbasierten, expliziten Denkprozessen, die formell erlernt sind (Evans, 1984, Stanovich und West, 2000). Der CRT könnte eine wertvolle Ergänzung im Versuch sein, mögliche Placeboresponder zu identifizieren. Darüber hinaus wäre denkbar, dass Interventionen, die *System-1*-Dominanz begünstigen, beispielsweise durch Priming (Deppe et al., 2015), therapeutische Placeboeffekte maximieren könnten. Vergleichbare Studien zu dieser Fragestellung gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht.

#### 6.3.5.2. Kognition und Stress

Der Zusammenhang von intuitiven Falschantworten im CRT und subjektiven wie objektiven Stressparametern bietet weitere Anhaltspunkte für das „stress induced deliberation-to-intuition“-Modell (Yu, 2016). Im Vergleich zur Untersuchung von Margittai und Kollegen, die einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Probanden, die 25 mg Hydrocortison-tabletten und jenen, die eine Placebotablette bekommen hatten, fanden (Margittai et al., 2016), zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch kein Stresseffekt auf Gruppenniveau. Dies könnte daran liegen, dass Margittai und Kollegen ihre Probanden supraphysiologisch stimulierten und somit pharmakologisch induziert deutlich höhere Cortisolspiegel erreichten als die Probanden in der vorliegenden Untersuchung. Der fehlende Gruppenunterschied zwischen Stress-

und Nonstressgruppen kann daher im Sinne des Yerkes-Dodson-Gesetzes interpretiert werden (Yerkes und Dodson, 1908). Stress beeinflusst demnach Leistung im Sinne einer umgekehrten U-Kurve. Ein gewisses Stressniveau („Eustress“, Selye, 1975) wirkt dabei leistungssteigernd. Stress, der als bedrohlich empfunden wird („Disstress“) beeinträchtigt die Leistung dagegen. Dies könnte den deutlichen Zusammenhang zwischen CRT Performanz und STAI Score erklären. Die „State-Anxiety“, also Ängstlichkeit im aktuellen Moment, kann in diesem Sinne als Maß für Disstress angesehen werden.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

---

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung ein starker Placeboeffekt auf VIMS demonstriert werden, der sich nicht nur in subjektiven Symptombewertungen, sondern auch in veränderter Organfunktion widerspiegelte. Eine Abschwächung des Effekts durch akuten Stress zeigte sich wider Erwarten nur in physiologischen Parametern, nicht jedoch in der Wahrnehmung der Probanden. In den Placebogruppen konnte kein Zusammenhang zwischen der nach der Suggestion erwarteten und tatsächlichen Übelkeitsreduktion nachgewiesen werden. Stattdessen ergaben sich erste Hinweise darauf, dass eine Tendenz zu intuitivem, *System-1* basiertem Denken zum Zeitpunkt der Placebobehandlung deren Wirksamkeit verstärken könnte.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind vor verschiedenen Hintergründen relevant:

Zunächst können die Erkenntnisse dieser Studie einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung in der Behandlung von Nausea leisten. Nausea ist ein sowohl häufiges Symptom als auch häufige Nebenwirkung in beinahe allen medizinischen Fachrichtungen (Harbord, 2009, Hook, 1978, Quigley et al., 2001). Im Gegensatz zu Emesis stellt die Therapie von Nausea aber weiterhin eine große Herausforderung dar (Andrews und Sanger, 2014). Die vorliegende Arbeit verdeutlicht die starke Wirksamkeit von Kontextfaktoren auf Organfunktion und Symptomwahrnehmung. Ein genaueres Verständnis dieser Faktoren bietet damit eine große Chance für die Verbesserung des klinischen Managements von Nausea unterschiedlichster Genese.

Im Gegenzug dazu ist ein besseres Verständnis von Faktoren, die Placeboeffekte *minimieren* insbesondere für die klinische Testung neuer Pharmakologika und anderer Therapieoptionen von Interesse. Bei schwächeren Placeboeffekten sind kleinere Probandenzahlen ausreichend um eine signifikante Überlegenheit des Verums zu demonstrieren. Akuter Stress bzw. erhöhte Cortisolspiegel scheinen vor diesem Hintergrund – abgesehen von ethischen Erwägungen – nur eine unzureichend geeignete Methode zu sein. In der vorliegenden Untersuchung konnte zwar ein Stresseffekt auf messbare periphere Placeboeffekte gezeigt werden. Gestresste Probanden unterschieden sich in ihren Placeboeffekten auf subjektive Symptome jedoch nicht von denen der Kontrollgruppen.

Zuletzt bieten die Ergebnisse dieser Studie weitere Evidenz für ein enges Zusammenspiel von psychologischen und physiologischen Faktoren in der Entstehung und Verarbeitung von Symptomen. Die in der modernen Medizin teilweise immer noch fest verankerte Idee eines Körper-Geist-Dualismus wird zunehmend unhaltbarer. Es ist an der Zeit, das Konzept der „Mind-Body-Interaktion“ auch in der klinischen Alltagspraxis umzusetzen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergeben sich einige neue Fragen, denen in Folgestudien weiter nachgegangen werden sollte. Zunächst wäre es interessant zu untersuchen, ob sich bei längerer Beobachtungsdauer, beispielsweise von bis zu einer Stunde, auch auf behavioraler Ebene ein Unterschied in der Placeboantwort zwischen Stress- und Nonstressgruppen zeigen würde. Es wäre denkbar, dass unter Stressbedingungen die behaviorale Placeboantwort weniger robust ist und daher schneller erlischt. In bildgebenden Studien könnte versucht werden, Gehirnregionen zu identifizieren, die an Entstehung von physiologischen und behavioralen Placeboeffekten auf Übelkeit beteiligt sind. Dies könnte zur Klärung der Frage beitragen, ob „objektive“ und „subjektive“ Placeboeffekte zwei Seiten derselben Medaille sind oder als Korrelate verschiedener neurobiologischer Vorgänge zu sehen sind. Auf diese Weise könnte möglicherweise eine Erklärung für die unterschiedlichen Effekte der Stressintervention auf die Placeboeffekte in dieser Untersuchung gefunden werden.

Um dem klinischen Umfeld, in dem Patienten über prolongierte Zeiträume physischen und psychischen Stressoren ausgesetzt sind, noch näher zu kommen, wäre eine Untersuchung der Effekte von chronischem Stress sehr interessant. Dies würde es unter anderem ermöglichen, nicht nur akute, sondern auch genomische Effekte von Cortisol zu analysieren. Cortisol hat als Transkriptionsfaktor innerhalb von 1-2 Stunden Einfluss auf die Expression von 1-2% aller Gene in allen Zellen (Joels et al., 2011, Spencer und Deak, 2017). Neben größeren Beobachtungszeiträumen wäre auch die Ausweitung der neuroendokrinen Untersuchung auf individuelle Glukokortikoid-Sensitivität, Effekte von Corticosteron und den modulatorischen Eigenschaften von Plasmabindungsproteinen interessant (Baxter und Rousseau, 1979, Huizenga et al., 1998, Karssen et al., 2001, Levine et al., 2007, Lu und Cidlowski, 2005, Lu und Cidlowski, 2006, Pemberton et al., 1988, Strel'chyonok und Avvakumov, 1990).

In Folgestudien sollte außerdem untersucht werden, wie die individuelle Haltung gegenüber Stressoren (sog. „stress mindset“) die Effekte von Stress beeinflussen kann

(Crum et al., 2017). Mittels standardisierter Fragebögen wie dem „Stress Mindset Measure“ (Crum et al., 2013) könnten beispielsweise ggf. die Variabilität hinsichtlich der Reaktionen auf den MAST und den CRT erklärt werden. Da die Bedeutung der Beziehung zwischen Patienten und Arzt für die Entstehung von Placeboeffekten immer wieder hervorgehoben wird (Benedetti, 2013, Di Blasi et al., 2001, Kaptchuk, 2002, Kaptchuk et al., 2008a, Laskin und Greene, 1972), wäre darüber hinaus die Entwicklung eines standardisierten Fragebogens zur Arzt-Patienten-Beziehung hilfreich, um diese Komponente des Placeboeffekts genauer zu analysieren.

Weiterhin ermutigen die Ergebnisse dieser Studie dazu, das Konzept „Erwartung“ genauer zu untersuchen. Die in dieser Untersuchung erstmalig auf die Placeboforschung übertragene „Dual Process Theorie“ (Theorie der dualen Prozesse) könnte hier mit ihrer Unterscheidung in bewusste, explizite Vorgänge (*System-2*) und unbewusste, implizite Erwartung (*System-1*) ein vielversprechendes konzeptuelles Rahmenwerk bilden. Insbesondere ein genaueres Verständnis von Faktoren, die zu unbewusster Erwartung führen, ist von großem Interesse. Als Komponenten werden hier in der Literatur beispielsweise Hoffnung (Eaves et al., 2014), unbewusste Lernvorgänge (Jensen et al., 2012) und eine „Care-Response“ (einer Reaktion auf das Umsorgtwerden, Kaptchuk et al., 2008a) genannt.

Neben aller Forschung sollte schließlich eine fachinterne und öffentliche Diskussion über den Nutzen von Placeboeffekten im klinischen Alltag weiter aktiv geführt werden (Evers et al., 2018). Studien zeichnen ein gemischtes Bild von der Bereitschaft unter Ärzten Placebos in der klinischen Praxis einzusetzen (Fässler et al., 2010, Howick et al., 2013). Insbesondere bezüglich der Frage, ob der Einsatz von Placebos ethisch vertretbar ist, herrscht Unsicherheit (Howick et al., 2013). Inzwischen haben mehrere Fachgesellschaften Richtlinien zu Placebos im klinischen Alltag und Fragen rund um Patienteneinverständnis und -täuschung veröffentlicht (Bundesärztekammer, 2010, American Medical Association, 2017, Evers et al., 2018),

Angesichts der negativen Konnotation des Wortes „Placebo“, („nur Placebo“, Dreikorn, 2003, Ernst, 2010, Keel, 2014, Schedlowski M., 2019), und der vielseitigen bereits verstandenen Mechanismen, die zu Placeboeffekten führen, ist zu diskutieren, den Begriff „der Placeboeffekt“ zu verlassen und stattdessen von Kontextfaktoren und unspezifischen Behandlungseffekten zu sprechen (Benson und Friedman, 1996, Shahar und Shahar,

2013). Breitere Anerkennung (und aktive Anwendung) dieser Effekte unter Fachpersonal und Patienten hat das Potenzial die Patientenversorgung weitreichend zu verbessern.

## Literaturverzeichnis

---

2010. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“. 107, 1417-21.
2017. *Definition of "placebo"* [Online]. Oxford University Press. Available: <https://en.oxforddictionaries.com/definition/placebo> [Accessed 07.01.2017].
- ABELSON, J. L., KHAN, S., LIBERZON, I., ERICKSON, T. M. & YOUNG, E. A. 2008. Effects of perceived control and cognitive coping on endocrine stress responses to pharmacological activation. *Biological psychiatry*, 64, 701-707.
- ADER, R. & COHEN, N. 1975. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*, 37, 333-40.
- AGREN, G., LUNDEBERG, T., UVNAS-MOBERG, K. & SATO, A. 1995. The oxytocin antagonist 1-deamino-2-D-Tyr-(Oet)-4-Thr-8-Orn-oxytocin reverses the increase in the withdrawal response latency to thermal, but not mechanical nociceptive stimuli following oxytocin administration or massage-like stroking in rats. *Neurosci Lett*, 187, 49-52.
- AICHNER, S., HAILE, A., HOFFMANN, V., OLLIGES, E., TSCHÖP, M. H. & MEISSNER, K. 2019. The Role of Tactile Stimulation for Expectation, Perceived Treatment Assignment and the Placebo Effect in an Experimental Nausea Paradigm. *Frontiers in neuroscience*, 1212.
- ALEXANDER, J. K., HILLIER, A., SMITH, R. M., TIVARUS, M. E. & BEVERSDORF, D. Q. 2007. Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. *J Cogn Neurosci*, 19, 468-78.
- AMANZIO, M. & BENEDETTI, F. 1999. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. *The Journal of Neuroscience*, 19, 484.
- AMODIO, D. M. & FRITH, C. D. 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 268.
- ANDREWS, P. L. & SANGER, G. J. 2014. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur J Pharmacol*, 722, 108-21.
- ANDRYKOWSKI, M. A. & GREGG, M. E. 1992. The role of psychological variables in post-chemotherapy nausea: anxiety and expectation. *Psychosom Med*, 54, 48-58.
- ANTONI, M. H., LUTGENDORF, S. K., COLE, S. W., DHABHAR, F. S., SEPHTON, S. E., MCDONALD, P. G., STEFANEK, M. & SOOD, A. K. 2006. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 6, 240-8.
- ARNSTEN, A. F. 1998. The biology of being frazzled. *Science*, 280, 1711-2.
- ARNSTEN, A. F. 2009. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*, 10, 410-22.
- ASLAKSEN, P. M., BYSTAD, M., VAMBHEIM, S. M. & FLATEN, M. A. 2011. Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosom Med*, 73, 193-9.
- 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, 811-8.
- 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, 260-8.

- ASSOCIATION, W. M. 1975. Declaration of Helsinki - Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. *29th World Medical Assembly*. Tokyo, Japan, October 1975.
- ASSOCIATION, W. M. 1996. World Medical Association Declaration of Helsinki - Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *48th WMA General Assembly*. Somerset West, Republic of South Africa, October 1996.
- ASSOCIATION, W. M. 2013. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310, 2191-2194.
- ASSOCIATION, A. M. 2017. *Use of Placebo in Clinical Practice - Code of Medical Ethics Opinion 2.1.4*. [Online]. Available: <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/placebo?uri=%2FAMADoc%2FEthics.xml-E-2.14.xml> [Accessed 24.06.2021 2021].
- AUFFRET, M., DRAPIER, S. & VERIN, M. 2018. Pharmacological Insights into the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease: Clinical Relevance. *Clin Drug Investig*, 38, 287-312.
- BABA SHIV, ZIV CARMON & ARIELY, D. 2005. Placebo Effects of Marketing Actions: Consumers May Get What They Pay For. *Journal of Marketing Research*, 42, 383-393.
- BALABAN, C. D. & YATES, B. J. 2017. What is nausea? A historical analysis of changing views. *Auton Neurosci*, 202, 5-17.
- BALI, A. & JAGGI, A. S. 2015. Clinical experimental stress studies: methods and assessment. *Rev Neurosci*, 26, 555-79.
- BALODIS, I. M., WYNNE-EDWARDS, K. E. & OLMSTEAD, M. C. 2010. The other side of the curve: examining the relationship between pre-stressor physiological responses and stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1363-73.
- BANDURA, A., BLANCHARD, E. B. & RITTER, B. 1969. Relative efficacy of desensitization and modeling approaches for inducing behavioral, affective, and attitudinal changes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 13, 173-199.
- BARNES, K. 30.11.2017 2017.
- BAXTER, J. & ROUSSEAU, G. 1979. Glucocorticoid hormone action: an overview. *Monographs on endocrinology*, 12, 1-24.
- BEECHER, H. K. 1955. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, 159, 1602-6.
- BEISSNER, F., MEISSNER, K., BAR, K. J. & NAPADOW, V. 2013. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*, 33, 10503-11.
- BENARROCH, E. E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 1993. Elsevier, 988-1001.
- BENEDETTI, F. 1996. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64, 535-43.
- BENEDETTI, F. 2008. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48, 33-60.
- BENEDETTI, F. 2013. Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *Physiological Reviews*, 93, 1207-1246.
- BENEDETTI, F. & AMANZIO, M. 1997. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystinin. *Prog Neurobiol*, 52, 109-25.

- BENEDETTI, F., AMANZIO, M., BALDI, S., CASADIO, C. & MAGGI, G. 1999a. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci*, 11, 625-31.
- BENEDETTI, F., AMANZIO, M., ROSATO, R. & BLANCHARD, C. 2011a. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*, 17, 1228-1230.
- BENEDETTI, F., AMANZIO, M., VIGHETTI, S. & ASTEGGIANO, G. 2006a. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*, 26, 12014-22.
- BENEDETTI, F., ARDUINO, C. & AMANZIO, M. 1999b. Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 19, 3639.
- BENEDETTI, F., CARLINO, E. & POLLO, A. 2011b. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36, 339-354.
- BENEDETTI, F., COLLOCA, L., TORRE, E., LANOTTE, M., MELCARNE, A., PESARE, M., BERGAMASCO, B. & LOPIANO, L. 2004. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci*, 7, 587-8.
- BENEDETTI, F., DURANDO, J. & VIGHETTI, S. 2014. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*, 155, 921-8.
- BENEDETTI, F., LANOTTE, M., COLLOCA, L., DUCATI, A., ZIBETTI, M. & LOPIANO, L. 2009. Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *J Physiol*, 587, 3869-83.
- BENEDETTI, F., LANOTTE, M., LOPIANO, L. & COLLOCA, L. 2007. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147, 260-71.
- 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. *Prevention & Treatment*, 6, 1a.
- BENEDETTI, F., MAYBERG, H. S., WAGER, T. D., STOHLER, C. S. & ZUBIETA, J. K. 2005. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, 25, 10390-402.
- 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, 4315-23.
- BENEDETTI, F. A. B., ARDUINO, C. A. B., COSTA, S. C., VIGHETTI, S. A. B., TARENZI, L. A., RAINERO, I. A. D. & ASTEGGIANO, G. C. 2006b. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121, 133-144.
- BENSON, H. & FRIEDMAN, R. 1996. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness". *Annu Rev Med*, 47, 193-9.
- BEST, C., ECKHARDT-HENN, A., DIENER, G., BENSE, S., BREUER, P. & DIETERICH, M. 2006. *Interaction of somatoform and vestibular disorders*.

- BEST, C., ECKHARDT-HENN, A., TSCHAN, R. & DIETERICH, M. 2009. Why do subjective vertigo and dizziness persist over one year after a vestibular vertigo syndrome? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1164, 334-337.
- BJORKEDAL, 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, 537-48.
- BONFERRONI, C. 1936. Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilita. *Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze*, 8, 3-62.
- BORST, P. & ELFERINK, R. O. 2002. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annual review of biochemistry*, 71, 537-592.
- BRANTHWAITE, A. & COOPER, P. 1981. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 282, 1576-1578.
- BROADBENT, D. E. 1971. *Decision and stress*, London [u.a.], Acad. Press.
- BROWN, H., DIFRANCESCO, D. & NOBLE, S. 1979. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 280, 235-236.
- BROWN, W. A. 2015. Expectation, the placebo effect and the response to treatment. *R I Med J (2013)*, 98, 19-21.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2011. *Placebo in der Medizin*, Deutscher Ärzteverlag.
- BUSHNELL, M. C., CEKO, M. & LOW, L. A. 2013. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 14, 502-511.
- CANNON, W. B. 1914. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American journal of physiology--legacy content*, 33, 356-372.
- CANNON, W. B. 1942. "Voodoo" Death. *American Anthropologist*, 44, 169-181.
- CARDIOLOGY, T. F. O. T. E. S. O. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *circulation*, 93, 1043-1065.
- CARMONA, J. E., HOLLAND, A. K. & HARRISON, D. W. 2009. Extending the functional cerebral systems theory of emotion to the vestibular modality: a systematic and integrative approach. *Psychol Bull*, 135, 286-302.
- CARVALHO, C., CAETANO, J. M., CUNHA, L., REBOUTA, P., KAPTCHUK, T. J. & KIRSCH, I. 2016. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*, 157, 2766-2772.
- CARVER, C. S. W., T.L. 1994. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 319-333.
- CASSILHAS, R. C., TUFIK, S., DE MELLO, M. T. J. C. & SCIENCES, M. L. 2016. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. 73, 975-983.
- 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. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 10, 97-107.
- CHEUNG, B. & VAITKUS, P. 1998. Perspectives of electrogastragraphy and motion sickness. *Brain Res Bull*, 47, 421-31.
- CHU, H., LI, M. H., JUAN, S. H. & CHIOU, W. Y. 2012. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motion sickness induced by rotary chair: a crossover study. *J Altern Complement Med*, 18, 494-500.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* 2nd edn. Erlbaum Associates, Hillsdale.

- COHEN, J. 1992. Statistical power analysis. *Current directions in psychological science*, 1, 98-101.
- COHEN, S., JANICKI-DEVERTS, D. & MILLER, G. E. 2007. Psychological stress and disease. *JAMA*, 298, 1685-7.
- COLAGIURI, B., SCHENK, L. A., KESSLER, M. D., DORSEY, S. G. & COLLOCA, L. 2015. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*, 307, 171-190.
- COLAGIURI, B. & ZACHARIAE, R. 2010. Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med*, 40, 3-14.
- COLLOCA, L. & BENEDETTI, F. 2007. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 20, 435-9.
- COLLOCA, L. & BENEDETTI, F. 2009. Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN®*, 144, 28-34.
- COLLOCA, L., LOPIANO, L., LANOTTE, M. & BENEDETTI, F. 2004. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3, 679-684.
- COLLOCA, L. & MILLER, F. G. 2011. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 366, 1859-1869.
- COLLOCA, L., PINE, D. S., ERNST, M., MILLER, F. G. & GRILLON, C. 2016. Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial. *Biol Psychiatry*, 79, 794-802.
- COWINGS, P. S., SUTER, S., TOSCANO, W. B., KAMIYA, J. & NAIFEH, K. 1986. General autonomic components of motion sickness. *Psychophysiology*, 23, 542-51.
- COWINGS, P. S. & TOSCANO, W. B. 2000. Autogenic-Feedback Training Exercise Is Superior to Promethazine for Control of Motion Sickness Symptoms. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 40, 1154-1165.
- CRAIG, A. D. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 655.
- CRITCHLEY, H. D., NAGAI, Y., GRAY, M. A. & MATHIAS, C. J. 2011. Dissecting axes of autonomic control in humans: Insights from neuroimaging. *Autonomic Neuroscience*, 161, 34-42.
- CRUM, A. & ZUCKERMAN, B. 2017. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama*, 317, 2063-2064.
- CRUM, A. J., AKINOLA, M., MARTIN, A. & FATH, S. 2017. The role of stress mindset in shaping cognitive, emotional, and physiological responses to challenging and threatening stress. *Anxiety Stress Coping*, 30, 379-395.
- CRUM, A. J., CORBIN, W. R., BROWNELL, K. D. & SALOVEY, P. 2011. Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response. *Health Psychol*, 30, 424-9; discussion 430-1.
- CRUM, A. J., PHILLIPS, D. J., GOYER, J. P., AKINOLA, M. & HIGGINS, E. T. 2016. Transforming Water: Social Influence Moderates Psychological, Physiological, and Functional Response to a Placebo Product. *PLoS One*, 11, e0167121.
- CRUM, A. J., SALOVEY, P. & ACHOR, S. 2013. Rethinking stress: the role of mindsets in determining the stress response. *J Pers Soc Psychol*, 104, 716-33.
- CYDERS, M. A. & SMITH, G. T. 2008. Emotion-based Dispositions to Rash Action: Positive and Negative Urgency. *Psychological bulletin*, 134, 807-828.

- DAVIDSON, R. J. & MCEWEN, B. S. 2012. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nature Neuroscience*, 15, 689-695.
- DAVIDSON, R. J., PUTNAM, K. M. & LARSON, C. L. 2000. Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation--A Possible Prelude to Violence. *Science*, 289, 591-594.
- DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ, R. 2009. The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S72-S74.
- DE LA FUENTE-FERNANDEZ, 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, 1164-6.
- DE SCHOTTEN, M. T., URBANSKI, M., BATRANCOURT, B., LEVY, R., DUBOIS, B., CERLIANI, L. & VOLLE, E. 2016. Rostro-caudal architecture of the frontal lobes in humans. *Cerebral Cortex*.
- DEPPE, K. D., GONZALEZ, F. J., NEIMAN, J., PAHLKE, J., SMITH, K. & HIBBING, J. R. 2015. Reflective liberals and intuitive conservatives: A look at the Cognitive Reflection Test and ideology.
- DI BLASI, Z., HARKNESS, E., ERNST, E., GEORGIU, A. & KLEIJNEN, J. 2001. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 357, 757-62.
- DICKMEIS, T., WEGER, B. D. & WEGER, M. 2013. The circadian clock and glucocorticoids--interactions across many time scales. *Molecular and cellular endocrinology*, 380, 2-15.
- DISBROW, E. A., BENNETT, H. L. & OWINGS, J. T. 1993. Effect of preoperative suggestion on postoperative gastrointestinal motility. *West J Med*, 158, 488-92.
- DOUGLAS, A. J. 2005. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the Hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation. *Stress*, 8, 5-18.
- DREIKORN, K. J. J. U. U. 2003. Phytotherapie beim Benigen Prostata-Syndrom (BPS): Mehr als nur Placebo? 6, 11-15.
- DREVETS, W. C. 2004. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 6, 199-216.
- DRUMMER, C., STROMEYER, H., RIEPL, R. L., KONIG, A., STROLLO, F., LANG, R. E., MAASS, H., ROCKER, L. & GERZER, R. 1990. Hormonal changes after parabolic flight: implications on the development of motion sickness. *Aviat Space Environ Med*, 61, 821-8.
- DUCHESNE, A. & PRUESSNER, J. C. 2013. Association between subjective and cortisol stress response depends on the menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 3155-9.
- DUCHESNE, A., TESSERA, E., DEDOVIC, K., ENGERT, V. & PRUESSNER, J. C. 2012. Effects of panel sex composition on the physiological stress responses to psychosocial stress in healthy young men and women. *Biol Psychol*, 89, 99-106.
- EAVES, E. R., RITENBAUGH, C., NICHTER, M., HOPKINS, A. L. & SHERMAN, K. J. 2014. Modes of Hoping: Understanding hope and expectation in the context of a clinical trial of complementary and alternative medicine for chronic pain. *Explore (New York, N.Y.)*, 10, 225-232.
- EDITORS, J. A. M. A. 1903. TRUTH AND FALSEHOOD IN MEDICINE. *Journal of the American Medical Association*, XL, 994-994.
- EIPPERT, F., FINSTERBUSCH, J., BINGEL, U. & BUCHEL, C. 2009. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*, 326, 404.

- ELLIOTT, A. E. & PACKARD, M. G. 2008. Intra-amygdala anxiogenic drug infusion prior to retrieval biases rats towards the use of habit memory. *Neurobiol Learn Mem*, 90, 616-23.
- ENCK, P., BENEDETTI, F. & SCHEDLOWSKI, M. 2008. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, 59, 195-206.
- ENCK, P. & KLOSTERHALFEN, S. 2009. The story of O--is oxytocin the mediator of the placebo response? *Neurogastroenterol Motil*, 21, 347-50.
- ERNST, E. & RESCH, K. 1995. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ: British Medical Journal*, 311, 551.
- ERNST, E. J. M.-F. D. M. 2010. Homöopathiestudien: alles nur Placebo? 152, 23-23.
- ETKIN, A., EGNER, T. & KALISCH, R. 2011. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 15, 85-93.
- EVANS, J. S. 2003. In two minds: dual-process accounts of reasoning. *Trends Cogn Sci*, 7, 454-9.
- EVANS, J. S. B. 1984. Heuristic and analytic processes in reasoning. *British Journal of Psychology*, 75, 451-468.
- EVANS, J. S. B. 1989. *Bias in human reasoning: Causes and consequences*, Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- EVANS, J. S. B. T. & OVER, D. E. 1996. *Rationality and reasoning*, Oxford, England, Psychology/Erlbaum (Uk) Taylor & Fr.
- EVANS, J. S. B. T. & STANOVICH, K. E. 2013. Dual-Process Theories of Higher Cognition. *Perspectives on Psychological Science*, 8, 223-241.
- EVERS, A. W. M., COLLOCA, L., BLEASE, C., ANNONI, M., ATLAS, L. Y., BENEDETTI, F., BINGEL, U., BÜCHEL, C., CARVALHO, C., COLAGIURI, B., CRUM, A. J., ENCK, P., GAAB, J., GEERS, A. L., HOWICK, J., JENSEN, K. B., KIRSCH, I., MEISSNER, K., NAPADOW, V., PEERDEMAN, K. J., RAZ, A., RIEF, W., VASE, L., WAGER, T. D., WAMPOLD, B. E., WEIMER, K., WIECH, K., KAPTCHUK, T. J., KLINGER, R. & KELLEY, J. M. 2018. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87, 204-210.
- EVERSMANN, T., GOTTMANN, M., UHLICH, E., ULBRECHT, G., VON WERDER, K. & SCRIBA, P. C. 1978. Increased secretion of growth hormone, prolactin, antidiuretic hormone, and cortisol induced by the stress of motion sickness. *Aviat Space Environ Med*, 49, 53-7.
- EZZO, J., STREITBERGER, K. & SCHNEIDER, A. 2006. Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *J Altern Complement Med*, 12, 489-95.
- FAASSE, K., GREY, A., JORDAN, R., GARLAND, S. & PETRIE, K. J. 2015. Seeing is believing: Impact of social modeling on placebo and nocebo responding. *Health Psychology*, 34, 880.
- FARMER, A. D., AL OMRAN, Y., AZIZ, Q. & ANDREWS, P. L. 2014. The role of the parasympathetic nervous system in visually induced motion sickness: systematic review and meta-analysis. *Exp Brain Res*, 232, 2665-73.
- FARMER, A. D., BAN, V. F., COEN, S. J., SANGER, G. J., BARKER, G. J., GRESTY, M. A., GIAMPIETRO, V. P., WILLIAMS, S. C., WEBB, D. L., HELLSTROM, P. M., ANDREWS, P. L. & AZIZ, Q. 2015. Visually induced nausea causes characteristic changes in cerebral, autonomic and endocrine function in humans. *J Physiol*, 593, 1183-96.

- FÄSSLER, M., MEISSNER, K., SCHNEIDER, A. & LINDE, K. 2010. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies. *BMC medicine*, 8, 15-15.
- FELDMAN, M., SAMSON, W. K. & O'DORISIO, T. M. 1988. Apomorphine-induced nausea in humans: release of vasopressin and pancreatic polypeptide. *Gastroenterology*, 95, 721-6.
- FILLMORE, M. & VOGEL-SPROTT, M. 1992. Expected effect of caffeine on motor performance predicts the type of response to placebo. *Psychopharmacology*, 106, 209-214.
- FINNISS, D. G., KAPTCHUK, T. J., MILLER, F. & BENEDETTI, F. 2010. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*, 375, 686-95.
- FLACHENECKER, P. 2015. Clinical Implications of Neuroplasticity – The Role of Rehabilitation in Multiple Sclerosis. 6.
- FLATEN, M. A. & BLUMENTHAL, T. D. 1999. Caffeine-associated stimuli elicit conditioned responses: an experimental model of the placebo effect. *Psychopharmacology (Berl)*, 145, 105-12.
- FLINT, A. 1863. A contribution toward the Natural History of Articular Rheumatism; consisting of a report of thirteen cases treated solely with palliative measures. *The American Journal of the Medical Sciences*, 46, 17-36.
- FOROUGH, C. K., MONFORT, S. S., PACZYNSKI, M., MCKNIGHT, P. E. & GREENWOOD, P. M. 2016. Placebo effects in cognitive training. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, 7470-4.
- FREDERICK, S. 2005. Cognitive reflection and decision making. *The Journal of Economic Perspectives*, 19, 25-42.
- FREDRIKSON, M., HURSTI, T., FURST, C. J., STEINECK, G., BORJESON, S., WIKBLOM, M. & PETERSON, C. 1992. Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion. *Br J Cancer*, 65, 779-80.
- GEUTER, S., KOBAN, L. & WAGER, T. D. 2017. The Cognitive Neuroscience of Placebo Effects: Concepts, Predictions, and Physiology. *Annual Review of Neuroscience*, 40, 167-188.
- GHASHGHAEE, H. T. & BARBAS, H. 2002. Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience*, 115, 1261-79.
- GIANAROS, P. J., MUTH, E. R., MORDKOFF, J. T., LEVINE, M. E. & STERN, R. M. 2001a. A Questionnaire for the Assessment of the Multiple Dimensions of Motion Sickness. *Aviation, space, and environmental medicine*, 72, 115-119.
- GIANAROS, P. J., QUIGLEY, K. S., MORDKOFF, J. T. & STERN, R. M. 2001b. Gastric myoelectrical and autonomic cardiac reactivity to laboratory stressors. *Psychophysiology*, 38, 642-652.
- GIANAROS, P. J., STERN, R. M., MORROW, G. R. & HICKOK, J. T. 2001c. Relationship of gastric myoelectrical and cardiac parasympathetic activity to chemotherapy-induced nausea. *J Psychosom Res*, 50, 263-6.
- GIANG, D. W., GOODMAN, A. D., SCHIFFER, R. B., MATTSON, D. H., PETRIE, M., COHEN, N. & ADER, R. 1996. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8, 194-201.
- GILOVICH, T., GRIFFIN, D. & KAHNEMAN, D. 2002. *Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment*, Cambridge university press.

- GOEBEL, M. U., MEYKADEH, N., KOU, W., SCHEDLOWSKI, M. & HENGGE, U. R. 2008. Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychother Psychosom*, 77, 227-34.
- GOLDING, J. F. 1998. Motion sickness susceptibility questionnaire revised and its relationship to other forms of sickness. *Brain Res Bull*, 47, 507-16.
- GOLDING, J. F. & GRESTDY, M. A. 2005. Motion sickness. *Curr Opin Neurol*, 18, 29-34.
- GOLDING, J. F., KADZERE, P. & GRESTDY, M. A. 2005. Motion sickness susceptibility fluctuates through the menstrual cycle. *Aviat Space Environ Med*, 76, 970-3.
- GOSSET, S. W. S. 1908. THE PROBABLE ERROR OF A MEAN. *Biometrika*, 6, 1-25.
- GRAHAM, B. F. 1953. Neuroendocrine components in the physiological response to stress. *Ann N Y Acad Sci*, 56, 184-99.
- GRAY, J. A. 1970. The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Research and Therapy*, 8, 249-266.
- GRAYBIEL, A. & KNEPTON, J. 1976. Sopite syndrome: a sometimes sole manifestation of motion sickness. *Aviat Space Environ Med*, 47, 873-82.
- GRAYBIEL, A., WOOD, C., MILLER, E. & CRAMER, D. 1968a. Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerospace medicine*, 39, 453-455.
- GRAYBIEL, A., WOOD, C. D., MILLER, E. F. & CRAMER, D. B. 1968b. Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp Med*, 39, 453-5.
- GREENHOUSE, S. W. & GEISSER, S. 1959. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*, 24, 95-112.
- GRELOTTI, D. J. & KAPTCHUK, T. J. 2011. Placebo by proxy. *The BMJ*, 343.
- GUO, J. Y., WANG, J. Y. & LUO, F. 2009. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *Journal of Psychopharmacology*, 24, 1561-1567.
- HAGEMANN, D., WALDSTEIN, S. R. & THAYER, J. F. 2003. Central and autonomic nervous system integration in emotion. *Brain and Cognition*, 52, 79-87.
- HAHN, R. A. 1997. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med*, 26, 607-11.
- HAHN, R. A. & KLEINMAN, A. 1983. PERSPECTIVES OF THE PLACEBO PHENOMENON: Belief as Pathogen, Belief as Medicine: "Voodoo Death" and the "Placebo Phenomenon" in Anthropological Perspective. *Medical Anthropology Quarterly*, 14, 3-19.
- HAILE A., A. S., STAHLBERG F., HOFFMANN V., WATTS M., MEISSNER K. (eingereicht). Neurophysiological Correlates of the Placebo Effect in Nausea.
- HALKO, M. A., DATTA, A., PLOW, E. B., SCATURRO, J., BIKSON, M. & MERABET, L. B. 2011. Neuroplastic changes following rehabilitative training correlate with regional electrical field induced with tDCS. *NeuroImage*, 57, 885-891.
- HALL, K. T., LEMBO, A. J., KIRSCH, I., ZIOGAS, D. C., DOUAIHER, J., JENSEN, K. B., CONBOY, L. A., KELLEY, J. M., KOKKOTOU, E. & KAPTCHUK, T. J. 2012. Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *PLOS ONE*, 7, e48135.

- HALL, K. T., LOSCALZO, J. & KAPTCHUK, T. J. 2015. Genetics and the placebo effect: the placebo. *Trends Mol Med*, 21, 285-94.
- HAMPSON, E. & DUFF-CANNING, S. J. 2016. Salivary cortisol and explicit memory in postmenopausal women using hormone replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 99-107.
- HARBORD, M. 2009. Nausea and vomiting. *Medicine*, 37, 115-118.
- HARIRI, A. R., MATTAY, V. S., TESSITORE, A., FERA, F. & WEINBERGER, D. R. 2003. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological psychiatry*, 53, 494-501.
- HELLHAMMER, D. H., WÜST, S. & KUDIENKA, B. M. 2009. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 163-171.
- HERRMANN-LINGEN, C., SNAITH, R. P. & BUSS, U. 1995. *HADS-D*, Bern, Huber.
- HERRNSTEIN, R. J. 1962. Placebo Effect in the Rat. *Science*, 138, 677-678.
- HOFFMANN, V., LANZ, M., MACKERT, J., MÜLLER, T., TSCHÖP, M. & MEISSNER, K. 2018. Effects of Placebo Interventions on Subjective and Objective Markers of Appetite-A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychiatry*, 9, 706-706.
- 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, 865-80.
- HOOKE, E. B. 1978. Dietary cravings and aversions during pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 31, 1355-62.
- HORING, B., WEIMER, K., SCHRADER, 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, 497-504.
- HOWE, L. C., GOYER, J. P. & CRUM, A. J. 2017. Harnessing the Placebo Effect: Exploring the Influence of Physician Characteristics on Placebo Response. *Health Psychol*.
- HOWICK, J., BISHOP, F. L., HENEGHAN, C., WOLSTENHOLME, J., STEVENS, S., HOBBS, F. D. R. & LEWIS, G. 2013. Placebo Use in the United Kingdom: Results from a National Survey of Primary Care Practitioners. *PLOS ONE*, 8, e58247.
- HROBJARTSSON, A. & GOTZSCHE, P. C. 2010. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003974.
- HU, S., MCCHESENEY, K. A., PLAYER, K. A., BAHL, A. M., BUCHANAN, J. B. & SCOZZAFAVA, J. E. 1999. Systematic investigation of physiological correlates of motion sickness induced by viewing an optokinetic rotating drum. *Aviat Space Environ Med*, 70, 759-65.
- HU, S., STERN, R. M., VASEY, M. W. & KOCH, K. L. 1989. Motion sickness and gastric myoelectric activity as a function of speed of rotation of a circularvection drum. *Aviat Space Environ Med*, 60, 411-4.
- HU, S., STRITZEL, R., CHANDLER, A. & STERN, R. M. 1995. P6 acupressure reduces symptoms of vection-induced motion sickness. *Aviat Space Environ Med*, 66, 631-4.
- HUIZENGA, N. A., KOPER, J. W., DE LANGE, P., POLS, H. A., STOLK, R. P., BURGER, H., GROBBEE, D. E., BRINKMANN, A. O., DE JONG, F. H. & LAMBERTS, S. W. 1998. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, 144-151.

- HURSTI, T. J., FREDRIKSON, M., STEINECK, G., BORJESON, S., FURST, C. J. & PETERSON, C. 1993. Endogenous cortisol exerts antiemetic effect similar to that of exogenous corticosteroids. *Br J Cancer*, 68, 112-4.
- INFORMATION, D. I. F. M. D. U. 2017. ICD-10-GM Version 2017.
- JALIFE, J. 1994. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*, 173-205.
- JEFFERSON, T. 1807. Thomas Jefferson to Caspar Witsar, June 21. In: FORD, P. L. (ed.). *The Thomas Jefferson Papers at the Library of Congress*.
- JELLINEK, E. M. 1946. Clinical tests on comparative effectiveness of analgesic drugs. *Biometrics*, 2, 87-91.
- JENSEN, K., KIRSCH, I., ODMALM, S., KAPTCHUK, T. J. & INGVAR, M. 2015a. Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112.
- JENSEN, K. B., KAPTCHUK, T. J., CHEN, X., KIRSCH, I., INGVAR, M., GOLLUB, R. L. & KONG, J. 2015b. A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cereb Cortex*, 25, 3903-10.
- JENSEN, K. B., KAPTCHUK, T. J., KIRSCH, I., RAICEK, J., LINDSTROM, K. M., BERNA, C., GOLLUB, R. L., INGVAR, M. & KONG, J. 2012. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 15959-64.
- JOELS, M., FERNANDEZ, G. & ROOZENDAAL, B. 2011. Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends Cogn Sci*, 15, 280-8.
- JOKERST, M. D., GATTO, M., FAZIO, R., GIANAROS, P. J., STERN, R. M. & KOCH, K. L. 1999. Effects of gender of subjects and experimenter on susceptibility to motion sickness. *Aviat Space Environ Med*, 70, 962-5.
- JORDAN, K., SCHMOLL, H. J. & AAPRO, M. S. 2007. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*, 61, 162-75.
- JÜRIG SCHWARZ, H. B. E. 2018. *Methodenberatung UZH* [Online]. Universität Zürich. Available: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de.html> [Accessed 14.07.2018 2018].
- KAHNEMAN, D. 2011. *Thinking, fast and slow*, New York, Farrar, Straus and Giroux.
- KALLAI, I., BARKE, A. & VOSS, U. 2004. The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain*, 112, 142-7.
- KAM-HANSEN, S., JAKUBOWSKI, M., KELLEY, J. M., KIRSCH, I., HOAGLIN, D. C., KAPTCHUK, T. J. & BURSTEIN, R. 2014. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*, 6, 218ra5.
- KAPTCHUK, T. J. 1998. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*, 351, 1722-5.
- KAPTCHUK, T. J. 2002. The placebo effect in alternative medicine: Can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Annals of Internal Medicine*, 136, 817-825.
- KAPTCHUK, T. J., FRIEDLANDER, E., KELLEY, J. M., SANCHEZ, M. N., KOKKOTOU, E., SINGER, J. P., KOWALCZYKOWSKI, M., MILLER, F. G., KIRSCH, I. & LEMBO, A. J. 2010. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, 5, e15591.
- KAPTCHUK, T. J., KELLEY, J. M., CONBOY, L. A., DAVIS, R. B., KERR, C. E., JACOBSON, E. E., KIRSCH, I., SCHYNER, R. N., NAM, B. H., NGUYEN, L. T., PARK, M., RIVERS, A. L., MCMANUS, C., KOKKOTOU, E., DROSSMAN, D. A., GOLDMAN, P. & LEMBO, A. J. 2008a. Components of

- placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*, 336, 999-1003.
- KAPTCHUK, T. J., KELLEY, J. M., DEYKIN, A., WAYNE, P. M., LASAGNA, L. C., EPSTEIN, I. O., KIRSCH, I. & WECHSLER, M. E. 2008b. Do "placebo responders" exist? *Contemp Clin Trials*, 29, 587-95.
- KARSSSEN, A. M., MEIJER, O. C., VAN DER SANDT, I. C., DE BOER, A. G., DE LANGE, E. C. & DE KLOET, E. R. 2002. The role of the efflux transporter P-glycoprotein in brain penetration of prednisolone. *J Endocrinol*, 175, 251-60.
- KARSSSEN, A. M., MEIJER, O. C., VAN DER SANDT, I. C., LUCASSEN, P. J., DE LANGE, E. C., DE BOER, A. G. & DE KLOET, E. R. 2001. Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology*, 142, 2686-94.
- KEEL, P. 2014. Behandlung von Symptomen ohne Befund: alles nur Placebo? *Die unerklärliche Müdigkeit*. Springer.
- KELLEY, J. M., KAPTCHUK, T. J., CUSIN, C., LIPKIN, S. & FAVA, M. 2012. Open-Label Placebo for Major Depressive Disorder: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 81, 10.1159/000337053.
- KELLEY, J. M., LEMBO, A. J., ABLON, J. S., VILLANUEVA, J. J., CONBOY, L. A. & LEVY, R. 2009. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*, 71.
- KEMENY, M. E., ROSENWASSER, L. J., PANETTIERI, R. A., ROSE, R. M., BERGSMITH, S. M. & KLINE, J. N. 2007. Placebo response in asthma: A robust and objective phenomenon. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119, 1375-1381.
- KESHAVARZ, B. & HECHT, H. 2014. Pleasant music as a countermeasure against visually induced motion sickness. *Applied Ergonomics*, 45, 521-527.
- KESHAVARZ, B., STELZMANN, D., PAILLARD, A. & HECHT, H. 2015. Visually induced motion sickness can be alleviated by pleasant odors. *Experimental Brain Research*, 233, 1353-1364.
- KESSNER, S., SPRENGER, C., WROBEL, N., WIECH, K. & BINGEL, U. 2013. Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *JAMA*, 310, 1733-5.
- KHAN, A., FAHL MAR, K., SCHILLING, J. & BROWN, W. A. 2018. Magnitude and Pattern of Placebo Response in Clinical Trials of Oral Antihyperglycemic Agents: Data From the Food and Drug Administration 1999-2015. *Diabetes Care*.
- KINIORSKI, E. T., WEIDER, S. K., FINLEY, J. R., FITZGERALD, E. M., HOWARD, J. C., DI NARDO, P. A. & GUZY, L. T. 2004. Sopor symptoms in the optokinetic drum. *Aviat Space Environ Med*, 75, 872-5.
- KIRSCH, I., LYNN, S. J., VIGORITO, M. & MILLER, R. R. 2004. The role of cognition in classical and operant conditioning. *Journal of clinical psychology*, 60, 369-392.
- KIRSCHBAUM, C., KUDIELKA, B. M., GAAB, J., SCHOMMER, N. C. & HELLHAMMER, D. H. 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*, 61, 154-62.
- KIRSCHBAUM, C., PIRKE, K.-M. & HELLHAMMER, D. H. 1993. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.

- KLOSTERHALFEN, S., KELLERMANN, S., BRAUN, S., KOWALSKI, A., SCHRAUTH, M., ZIPFEL, S. & ENCK, P. 2009. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res*, 66, 323-8.
- KLOSTERHALFEN, S., MUTH, E. R., KELLERMANN, S., MEISSNER, K. & ENCK, P. 2008. Nausea induced byvection drum: contributions of body position, visual pattern, and gender. *Aviat Space Environ Med*, 79, 384-9.
- KLOSTERHALFEN, S., PAN, F., KELLERMANN, S. & ENCK, P. 2006. Gender and race as determinants of nausea induced by circularvection. *Gend Med*, 3, 236-42.
- KLOSTERHALFEN, S., RUTTIGERS, A., KRUMREY, E., OTTO, B., STOCKHORST, U., RIEPL, R. L., PROBST, T. & ENCK, P. 2000. Pavlovian conditioning of taste aversion using a motion sickness paradigm. *Psychosom Med*, 62, 671-7.
- KNORR, B., MATZ, J., BERNSTEIN, J. A. & ET AL. 1998. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized, double-blind trial. *JAMA*, 279, 1181-1186.
- KO, J. H., FEIGIN, A., MATTIS, P. J., TANG, C. C., MA, Y., DHAWAN, V., DURING, M. J., KAPLITT, M. G. & EIDELBERG, D. 2014. Network modulation following sham surgery in Parkinson's disease. *J Clin Invest*, 124, 3656-66.
- KOHL, R. L. 1985. Endocrine correlates of susceptibility to motion sickness. *Aviat Space Environ Med*, 56, 1158-65.
- KOHL, R. L. 1986. Dexamethasone mimicks the antimotion sickness effects of amphetamine and scopolamine. *Acta Astronaut*, 13, 565-71.
- KOLMOGOROV, A. N. 1933. *Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitsrechnung*, Berlin, Springer.
- KONG, J., GOLLUB, R. L., ROSMAN, I. S., WEBB, J. M., VANGEL, M. G., KIRSCH, I. & KAPTCHUK, T. J. 2006. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 26, 381-8.
- KRAHE, C., DRABEK, M. M., PALOYELIS, Y. & FOTOPOULOU, A. 2016. Affective touch and attachment style modulate pain: a laser-evoked potentials study. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 371.
- KRAMPEN, G. 1979. Hoffnungslosigkeit bei stationären Patienten: Ihre Messung durch einen Kurzfragebogen (H-Skala). *Med Psychol*, 5, 39-49.
- KREIBIG, S. D. 2010. Autonomic nervous system activity in emotion: A review. *Biological Psychology*, 84, 394-421.
- KROHNE, H. W., EGLOFF, B., KOHLMANN, C.-W. & TAUSCH, A. 1996. Untersuchungen mit einer deutschen Version der «Positive and Negative Affect Schedule» (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.
- LACOUNT, L. T., BARBIERI, R., PARK, K., KIM, J., BROWN, E. N., KUO, B. & NAPADOW, V. 2011. Static and dynamic autonomic response with increasing nausea perception. *Aviat Space Environ Med*, 82, 424-33.
- LANOTTE, M., LOPIANO, L., TORRE, E., BERGAMASCO, B., COLLOCA, L. & BENEDETTI, F. 2005. Expectation enhances autonomic responses to stimulation of the human subthalamic limbic region. *Brain Behav Immun*, 19, 500-9.
- LASKIN, D. M. & GREENE, C. S. 1972. Influence of the Doctor-Patient Relationship on Placebo Therapy for Patients with Myofascial Pain-Dysfunction (MPD) Syndrome. *The Journal of the American Dental Association*, 85, 892-894.

- LAUX, L., GLANZMANN, P., SCHAFFNER, P. & SPIELBERGER, C. D. 1981. *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*, Weinheim, Beltz Test GmbH.
- LAZARUS, R. S. & FOLKMAN, S. 1984. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer Publishing Company.
- LEPOR, H., WILLIFORD, W. O., BARRY, M. J., BRAWER, M. K., DIXON, C. M., GORMLEY, G., HAAKENSEN, C., MACHI, M., NARAYAN, P. & PADLEY, R. J. 1996. The Efficacy of Terazosin, Finasteride, or Both in Benign Prostatic Hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 335, 533-540.
- 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, 122-9.
- LÉVESQUE, J., EUGÈNE, F., JOANETTE, Y., PAQUETTE, V., MENSOUR, B., BEAUDOIN, G., LEROUX, J.-M., BOURGOUIN, P. & BEAUREGARD, M. 2003. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biological psychiatry*, 53, 502-510.
- LEVINE, A., ZAGOORY-SHARON, O., FELDMAN, R., LEWIS, J. G. & WELLER, A. 2007. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology & behavior*, 90, 43-53.
- LEVINE, J. D. & GORDON, N. C. 1984. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*, 312, 755-6.
- LEVINE, J. D., GORDON, N. C., JONES, R. T. & FIELDS, H. L. 1978. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature*, 272, 826-7.
- 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, 478-86.
- LEWIS, J. G., BAGLEY, C. J., ELDER, P. A., BACHMANN, A. W. & TORPY, D. J. 2005. Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clinica Chimica Acta*, 359, 189-194.
- LINDSETH, G. & LINDSETH, P. D. 1995. The relationship of diet to airsickness. *Aviat Space Environ Med*, 66, 537-41.
- LOVALLO, W. 1975. The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*, 12, 268-82.
- LOW, P. A., GILDEN, J. L., FREEMAN, R., SHENG, K. & MCELLIGOTT, M. 1997. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA*, 277, 1046-1051.
- LU, N. Z. & CIDLOWSKI, J. A. 2005. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes. *Molecular cell*, 18, 331-342.
- LU, N. Z. & CIDLOWSKI, J. A. 2006. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends in cell biology*, 16, 301-307.
- LUETHI, M., MEIER, B. & SANDI, C. 2008. Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Front Behav Neurosci*, 2, 5.
- LUI, F., COLLOCA, L., DUZZI, D., ANCHISI, D., BENEDETTI, F. & PORRO, C. A. 2010. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain*, 151, 816-24.
- LUPARELLO, T., LYONS, H. A., BLEECKER, E. R. & ER MCFADDEN, J. 1968. Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosomatic Medicine*, 30, 819-825.

- LUPARELLO, T. J., LEIST, N., LOURIE, C. H. & SWEET, P. 1970. The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosomatic Medicine*, 32, 509-514.
- MANN, H. B. & WHITNEY, D. R. 1947. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics*, 50-60.
- MANSOUR, A. R., FARMER, M. A., BALIKI, M. N. & APKARIAN, A. V. 2014. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restorative neurology and neuroscience*, 32, 129-139.
- MARGITTAI, Z., NAVE, G., STROMBACH, T., VAN WINGERDEN, M., SCHWABE, L. & KALENSCHER, T. 2016. Exogenous cortisol causes a shift from deliberative to intuitive thinking. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 131-5.
- MATERSON, B. J., REDA, D. J., CUSHMAN, W. C., MASSIE, B. M., FREIS, E. D., KOCHAR, M. S., HAMBURGER, R. J., FYE, C., LAKSHMAN, R., GOTTDIENER, J., RAMIREZ, E. A. & HENDERSON, W. G. 1993. Single-Drug Therapy for Hypertension in Men -- A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. *New England Journal of Medicine*, 328, 914-921.
- MATSANGAS, P. & MCCAULEY, M. E. 2014. Sopiote syndrome: a revised definition. *Aviat Space Environ Med*, 85, 672-3.
- 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, 728-37.
- MAYER, D. J., PRICE, D. D. & RAFII, A. 1977. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*, 121, 368-72.
- MCEWEN, B. S. 1998a. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338, 171-9.
- MCEWEN, B. S. 1998b. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44.
- MCFADDEN, E. R., JR., LUPARELLO, T., LYONS, H. A. & BLEECKER, E. 1969. The mechanism of action of suggestion in the induction of acute asthma attacks. *Psychosom Med*, 31, 134-43.
- MCKNIGHT, P. E. & NAJAB, J. 2010. Mann-Whitney U Test. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley & Sons, Inc.
- MEISSNER, K. 2009. Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res*, 66, 391-8.
- MEISSNER, K. 2011. The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366, 1808-17.
- MEISSNER, K. 2014. Placebo responses on cardiovascular, gastrointestinal, and respiratory organ functions. *Handb Exp Pharmacol*, 225, 183-203.
- MEISSNER, K., AICHNER, S., STAHLBERG, F., HOFFMANN, V., TSCHOEP, M. & HAILE, A. 2016. Sex differences in psychophysiological correlates of the placebo response in nausea. *International Journal of Psychophysiology*, 69.
- 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, 102-6.
- MEISSNER, K., FASSLER, M., RUCKER, G., KLEIJNEN, J., HROBJARTSSON, A., SCHNEIDER, A., ANTES, G. & LINDE, K. 2013. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*, 173, 1941-51.

- MEISSNER, K., LUTTER, D., VON TOERNE, C., HAILE, A., WOODS, S. C., HOFFMANN, V., OHMAYER, U., HAUCK, S. M. & TSCHOEP, M. H. 2020. Molecular classification of the placebo effect in nausea. *PLOS ONE*, 15, e0238533.
- MEISSNER, K., TALSKY, N., OLLIGES, E., JACOB, C., STÖTZER, O. J., SALAT, C., BRAUN, M. & FLONDOR, R. 2019. Individual Factors Contributing to Nausea in First-Time Chemotherapy Patients: A Prospective Cohort Study. 10.
- MEISSNER, K. & ZIEP, D. 2011. Organ-specificity of placebo effects on blood pressure. *Auton Neurosci*, 164, 62-6.
- MESTRE, T. A., LANG, A. E. & OKUN, M. S. 2016. Factors influencing the outcome of deep brain stimulation: Placebo, nocebo, lessebo, and lesion effects. *Mov Disord*, 31, 290-6.
- MESTRE, T. A., SHAH, P., MARRAS, C., TOMLINSON, G. & LANG, A. E. 2014. Another face of placebo: the lessebo effect in Parkinson disease: meta-analyses. *Neurology*, 82, 1402-9.
- MILLER, F. G., COLLOCA, L. & KAPTCHUK, T. J. 2009. The placebo effect: illness and interpersonal healing. *Perspectives in biology and medicine*, 52, 518.
- MILLER, F. G. & KAPTCHUK, T. J. 2008. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 101, 222-225.
- MILLER, J. C., SHARKEY, T. J., GRAHAM, G. A. & MCCAULEY, M. E. 1993. Autonomic physiological data associated with simulator discomfort. *Aviat Space Environ Med*, 64, 813-9.
- MOERMAN, D. E. 1983. General Medical Effectiveness and Human Biology: Placebo Effects in the Treatment of Ulcer Disease. *Medical Anthropology Quarterly*, 14, 3-16.
- MOERMAN, D. E. & JONAS, W. B. 2002. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Annals of Internal Medicine*, 136, 471-476.
- MONEY, K. E. 1970. Motion sickness. *Physiological Reviews*, 50, 1.
- MONEY KE, L. J., CHEUNG RSK 1996. The autonomic nervous system and motion sickness. In: YATES BJ, M. A. (ed.) *Vestibular autonomic regulation*. Boca Raton: CRC Press.
- MONTGOMERY, G. & KIRSCH, I. 1996. Mechanisms of placebo pain reduction: an empirical investigation. *Psychological Science*, 7, 174-176.
- MÜLLER, V., REMUS, K., HOFFMANN, V., TSCHOP, 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.
- MUTH, E. R. 2006. Motion and space sickness: intestinal and autonomic correlates. *Auton Neurosci*, 129, 58-66.
- NAGAI, Y., CRITCHLEY, H. D., FEATHERSTONE, E., TRIMBLE, M. R. & DOLAN, R. J. 2004. Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a “default mode” of brain function. *NeuroImage*, 22, 243-251.
- 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, 806-13.
- NOMA, A. & TRAUTWEIN, W. 1978. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 377, 193-200.

- O'DOHERTY, J. P., DEICHMANN, R., CRITCHLEY, H. D. & DOLAN, R. J. 2002. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33, 815-26.
- OCKELS, W., FURRER, R. & MESSERSCHMID, E. 1990. Simulation of space adaptation syndrome on earth. *Experimental brain research*, 79, 661-663.
- OTTO, B., RIEPL, R. L., KLOSTERHALFEN, S. & ENCK, P. 2006. Endocrine correlates of acute nausea and vomiting. *Auton Neurosci*, 129, 17-21.
- PARK, A. H. & HU, S. 1999. Gender differences in motion sickness history and susceptibility to optokinetic rotation-induced motion sickness. *Aviation, space, and environmental medicine*, 70, 1077-1080.
- PARK, H. J. & MOON, D. E. 2010. Pharmacologic management of chronic pain. *The Korean journal of pain*, 23, 99-108.
- PARKMAN, H. P., HARRIS, A., MILLER, M. A. & FISHER, R. S. 1996. Influence of age, gender, and menstrual cycle on the normal electrogastrogram. *American Journal of Gastroenterology*, 91.
- PARKMAN, H. P., HASLER, W. L., BARNETT, J. L. & EAKER, E. Y. 2003. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil*, 15, 89-102.
- PAVLOV, I. P. & ANREP, G. V. E. 1928. *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*, Oxford University Press London.
- PEARSON, K. 1895. Note on regression and inheritance in the case of two parents. *Proceedings of the Royal Society of London*, 58, 240-242.
- PEMBERTON, P., STEIN, P., PEPYS, M., POTTER, J. & CARRELL, R. 1988. Hormone binding globulins undergo serpin conformational change in inflammation. *Nature*, 336, 257-258.
- PETROVIC, P., DIETRICH, T., FRANSSON, P., ANDERSSON, J., CARLSSON, K. & INGVAR, M. 2005. Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46, 957-69.
- 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, 150-5.
- POLLO, A., VIGHETTI, S., RAINERO, I. & BENEDETTI, F. 2003. Placebo analgesia and the heart. *Pain*, 102, 125-33.
- POMERANZ, B. & CHIU, D. 1976. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: Endorphin implicated. *Life Sciences*, 19, 1757-1762.
- PORGES, S. W. 1995. Cardiac vagal tone: A physiological index of stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19, 225-233.
- PROBST, T., KRAFCZYK, S., BÜCHELE, W. & BRANDT, T. 1982. Visuelle Prävention der Bewegungskrankheit im Auto. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 231, 409-421.
- QUIGLEY, E. M. M., HASLER, W. L. & PARKMAN, H. P. 2001. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*, 120, 263-286.
- QUINN, V. F. & COLAGIURI, B. 2015. Placebo interventions for nausea: a systematic review. *Ann Behav Med*, 49, 449-62.
- QUINN, V. F. & COLAGIURI, B. 2016. Sources of Placebo-Induced Relief From Nausea: The Role of Instruction and Conditioning. *Psychosom Med*, 78, 365-72.

- QUINN, V. F., MACDOUGALL, H. G. & COLAGIURI, B. 2015. Galvanic Vestibular Stimulation: a new model of placebo-induced nausea. *J Psychosom Res*, 78, 484-8.
- REUL, J. M. & DE KLOET, E. R. 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505-11.
- RIEZZO, G., PORCELLI, P., GUERRA, V. & GIORGIO, I. 1996. Effects of different psychophysiological stressors on the cutaneous electrogastrogram in healthy subjects. *Archives of physiology and biochemistry*, 104, 282-286.
- RITTER, C., HEBART, M. N., WOLBERS, T. & BINGEL, U. 2014. Representation of Spatial Information in Key Areas of the Descending Pain Modulatory System. *The Journal of Neuroscience*, 34, 4634.
- RODERIGO, T., BENSON, S., SCHOLS, M., HETKAMP, M., SCHEDLOWSKI, M., ENCK, P. & ELSENBURCH, S. 2017. Effects of acute psychological stress on placebo and nocebo responses in a clinically relevant model of viscerosception. *Pain*, 158, 1489-1498.
- ROLLS, E. T. 2000. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*, 10, 284-94.
- RONEL, J., MEHILLI, 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, 507-11.
- 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 University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer*, 101, 2701-8.
- ROY, M., SHOHAMY, D. & WAGER, T. D. 2012. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 147-156.
- RÜEGG, J. C. 2007. Gehirn, Psyche und Körper. . *Neurobiologie von Psychosomatik und Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer.
- SAKMANN, B., NOMA, A. & TRAUTWEIN, W. 1983. Acetylcholine activation of single muscarinic K<sup>+</sup> channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature*, 303, 250-253.
- SANDERS, K. M. 1996. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 111, 492-515.
- SANDLER, A. 2005. Placebo effects in developmental disabilities: implications for research and practice. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11, 164-70.
- SANDLER, A. D. & BODFISH, J. W. 2008. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev*, 34.
- SANDLER, A. D., BODFISH, J. W. J. J. O. D. & PEDIATRICS, B. 2000. Placebo effects in autism: lessons from secretin. 21, 347-350.
- SANDLER, A. D., SUTTON, K. A., DEWEESE, J., GIRARDI, M. A., SHEPPARD, V. & BODFISH, J. W. 1999. Lack of Benefit of a Single Dose of Synthetic Human Secretin in the Treatment of Autism and Pervasive Developmental Disorder. *New England Journal of Medicine*, 341, 1801-1806.

- SANG, F. D., BILLAR, J. P., GOLDING, J. F. & GRETTY, M. A. 2003. Behavioral methods of alleviating motion sickness: effectiveness of controlled breathing and a music audiotape. *Journal of travel medicine*, 10, 108-111.
- SAPER, C. B. 2002. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annual review of neuroscience*, 25, 433-469.
- SCHAAF, H. 2001. Psychogener Schwindel in der HNO-Heilkunde. *HNO*, 49, 307-315.
- SCHAEFER, M., HARKE, R. & DENKE, C. 2016. Open-label placebos improve symptoms in allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*, 85.
- SCHEDLOWSKI M., B. U., RIEF W. 2019. Alles nur Placebo? *Deutsche ApothekerZeitung*, 8, 38.
- SCHILLER, D. & DELGADO, M. R. 2010. Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. *Trends in cognitive sciences*, 14, 10.1016/j.tics.2010.04.002.
- SCHNEIDER, W. & SHIFFRIN, R. M. 1977. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological review*, 84, 1.
- SCHWABE, L., HOFFKEN, O., TEGENTHOFF, M. & WOLF, O. T. 2013a. Stress-induced enhancement of response inhibition depends on mineralocorticoid receptor activation. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2319-26.
- SCHWABE, L., TEGENTHOFF, M., HOFFKEN, O. & WOLF, O. T. 2013b. Mineralocorticoid receptor blockade prevents stress-induced modulation of multiple memory systems in the human brain. *Biol Psychiatry*, 74, 801-8.
- SCHWABE, L. & WOLF, O. T. 2013. Stress and multiple memory systems: from 'thinking' to 'doing'. *Trends Cogn Sci*, 17, 60-8.
- SCOTT, D. J., STOHLER, C. S., EGNATUK, C. M., WANG, H., KOEPPE, R. A. & ZUBIETA, J. K. 2007. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 55, 325-36.
- SCOTT, D. J., STOHLER, C. S., EGNATUK, C. M., WANG, H., KOEPPE, R. A. & ZUBIETA, J. K. 2008. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 220-31.
- SELYE, H. 1975. Confusion and Controversy in the Stress Field. *Journal of Human Stress*, 1, 37-44.
- SEROVA, L. I., GUEORGUIEV, V., CHENG, S.-Y. & SABBAN, E. L. 2008. Adrenocorticotrophic hormone elevates gene expression for catecholamine biosynthesis in rat superior cervical ganglia and locus coeruleus by an adrenal independent mechanism. *Neuroscience*, 153, 1380-1389.
- SHAHAR, E. & SHAHAR, D. J. 2013. Causal diagrams, the placebo effect, and the expectation effect. *International Journal of General Medicine*, 6, 821-828.
- SHAPIRO, A. K. 1968. Semantics of the placebo. *Psychiatric Quarterly*, 42, 653-695.
- SHIELDS, G. S., BONNER, J. C. & MOONS, W. G. 2015. Does cortisol influence core executive functions? A meta-analysis of acute cortisol administration effects on working memory, inhibition, and set-shifting. *Psychoneuroendocrinology*, 58, 91-103.
- SHIFFRIN, R. M. & SCHNEIDER, W. 1977. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological review*, 84, 127.

- SHIN, S., LEE, J. W., KIM, S. H., JUNG, Y. S. & OH, Y. J. 2014. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58, 168-76.
- SIBILLE, K. T., BARTSCH, F., REDDY, D., FILLINGIM, R. B. & KEIL, A. 2016. Increasing Neuroplasticity to Bolster Chronic Pain Treatment: A Role for Intermittent Fasting and Glucose Administration? *The journal of pain*, 17, 275-281.
- SKIBICKA, K. P. & DICKSON, S. L. 2013. Enteroendocrine hormones — central effects on behavior. *Current Opinion in Pharmacology*, 13, 977-982.
- SKINNER, B. 1938. The behavior of organisms: an experimental analysis. Appleton-Century. *New York*.
- SKOSNIK, P. D., CHATTERTON, R. T., JR., SWISHER, T. & PARK, S. 2000. Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. *Int J Psychophysiol*, 36, 59-68.
- SKVORTSOVA, A., VELDHUIJZEN, D. S., VAN MIDDENDORP, H., COLLOCA, L. & EVERS, A. W. M. 2020. Effects of Oxytocin on Placebo and Nocebo Effects in a Pain Conditioning Paradigm: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pain*, 21, 430-439.
- SKVORTSOVA, A., VELDHUIJZEN, D. S., VAN MIDDENDORP, H., VAN DEN BERGH, O. & EVERS, A. W. J. P. M. 2018. Enhancing placebo effects in somatic symptoms through oxytocin. 80, 353.
- SLOMAN, S. A. 1996. The empirical case for two systems of reasoning. *Psychological bulletin*, 119, 3.
- SMEETS, T., CORNELISSE, S., QUAEDFLIEG, C. W., MEYER, T., JELICIC, M. & MERCKELBACH, H. 2012. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): a quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1998-2008.
- SMIRNOV, N. V. 1939. On the estimation of the discrepancy between empirical curves of distribution for two independent samples. *Bull. Math. Univ. Moscou*, 2, 3-14.
- SMYTH, J., OCKENFELS, M. C., PORTER, L., KIRSCHBAUM, C., HELLHAMMER, D. H. & STONE, A. A. 1998. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 353-370.
- SPEARMAN, C. 1904. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American Journal of Psychology*, 15, 72-101.
- SPENCER, R. L. & DEAK, T. 2017. A users guide to HPA axis research. *Physiology & behavior*, 178, 43-65.
- SPIELBERGER, C. 2010. State-Trait Anxiety Inventory. *John Wiley & Sons, Inc.*.
- STANOVICH, K. E. & WEST, R. F. 2000. Individual differences in reasoning: Implications for the rationality debate? *Behavioral and Brain Sciences*, 23, 645-665.
- STERN, R., KOCH, K., LEIBOWITZ, H., LINDBLAD, I., SHUPERT, C. & STEWART, W. 1985. Tachygastria and motion sickness. *Aviation, space, and environmental medicine*, 56, 1074-1077.
- STERN, R. M. 2002. The psychophysiology of nausea. *Acta Biol Hung*, 53, 589-99.
- STERN, R. M., KOCH, K. L., STEWART, W. R. & LINDBLAD, I. M. 1987. Spectral analysis of tachygastria recorded during motion sickness. *Gastroenterology*, 92, 92-97.
- STEWART-WILLIAMS, S. & PODD, J. 2004. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological bulletin*, 130, 324.

- STOCKHORST, U., ENCK, P. & KLOSTERHALFEN, S. 2007. Role of classical conditioning in learning gastrointestinal symptoms. *World journal of gastroenterology*, 13, 3430-3437.
- STOCKHORST, U., STEINGRUEBER, H. J., ENCK, P. & KLOSTERHALFEN, S. 2006. Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. *Auton Neurosci*, 129, 50-7.
- STOTT, J. R., BARNES, G. R., WRIGHT, R. J. & RUDDOCK, C. J. 1989. The effect on motion sickness and oculomotor function of GR 38032F, a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist with anti-emetic properties. *Br J Clin Pharmacol*, 27, 147-57.
- STREITBERGER, K., EZZO, J. & SCHNEIDER, A. 2006. Acupuncture for nausea and vomiting: an update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*, 129, 107-17.
- STREL'CHYONOK, O. A. & AVVAKUMOV, G. V. 1990. Specific steroid-binding glycoproteins of human blood plasma: novel data on their structure and function. *Journal of steroid biochemistry*, 35, 519-534.
- STRUPP, H. H., LEVENSON, R. W., MANUCK, S. B., SNELL, J. D., HINRICHSEN, J. J. & BOYD, S. 1974. Effects of suggestion on total respiratory resistance in mild asthmatics. *Journal of Psychosomatic Research*, 18, 337-346.
- THAYER, J. F. & LANE, R. D. 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61, 201-216.
- TOPLAK, M. E., WEST, R. F. & STANOVICH, K. E. 2011. The Cognitive Reflection Test as a predictor of performance on heuristics-and-biases tasks. *Memory & Cognition*, 39, 1275-1289.
- TURNER, M., GRIFFIN, M. J. & HOLLAND, I. 2000. Airsickness and aircraft motion during short-haul flights. *Aviat Space Environ Med*, 71, 1181-9.
- UIJTDEHAAGE, S. H. J., STERN, R. M. & KOCH, K. L. 1992. Effects of Eating on Vection-Induced Motion Sickness, Cardiac Vagal Tone, and Gastric Myoelectric Activity. *Psychophysiology*, 29, 193-201.
- ULRICH-LAI, Y. M., FULTON, S., WILSON, M., PETROVICH, G. & RINAMAN, L. 2015. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress*, 18, 381-99.
- VINING, R. F., MCGINLEY, R. A. & SYMONS, R. G. 1983. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. *Clinical chemistry*, 29, 1752-1756.
- VITS, S., CESKO, E., ENCK, P., HILLEN, U., SCHADENDORF, D. & SCHEDLOWSKI, M. 2011. Behavioural conditioning as the mediator of placebo responses in the immune system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366, 1799-807.
- VOLKOW, N. D., WANG, G. J., MA, Y., FOWLER, J. S., ZHU, W., MAYNARD, L., TELANG, F., VASKA, P., DING, Y. S., WONG, C. & SWANSON, J. M. 2003. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*, 23, 11461-8.
- WAGER, T. D. & ATLAS, L. Y. 2015. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature reviews. Neuroscience*, 16, 403-418.
- WAGER, T. D., RILLING, J. K., SMITH, E. E., SOKOLIK, A., CASEY, K. L., DAVIDSON, R. J., KOSSLYN, S. M., ROSE, R. M. & COHEN, J. D. 2004. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303, 1162-7.
- WALACH, H., SCHIMDT, S., BIHR, Y.-M. & WIESCH, S. 2001. The effects of a caffeine placebo and experimenter expectation on blood pressure, heart rate, well-being, and cognitive performance. *European psychologist*, 6, 15.

- WALKER, R., ROBINSON, J., ROBERTS, S., FORD, P. & RIAD-FAHMY, D. 1990. Experience with the Sarstedt Salivette® in salivary steroid determinations. *Annals of clinical biochemistry*, 27, 503-505.
- WATSON, D., CLARK, L. A. & TELLEGEN, A. 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 54, 1063.
- WEIMER, K. 2014. Placeboeffekte bei Kindern–Wirkung ohne Stoff. *ergopraxis*, 7, 30-33.
- WEIMER, K., COLLOCA, L. & ENCK, P. 2015. Age and sex as moderators of the placebo response - an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology*, 61, 97-108.
- WEIMER, K., HORING, B., MUTH, E. R. & ENCK, P. 2014a. How to study placebo responses in motion sickness with a rotation chair paradigm in healthy participants. *J Vis Exp*.
- WEIMER, K., HORING, B., MUTH, E. R. & ENCK, P. 2014b. How to Study Placebo Responses in Motion Sickness with a Rotation Chair Paradigm in Healthy Participants. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 52471.
- WEIMER, K., SCHULTE, J., MAICHLE, A., MUTH, E. R., SCISCO, J. L., HORING, B., ENCK, P. & KLOSTERHALFEN, S. 2012. Effects of ginger and expectations on symptoms of nausea in a balanced placebo design. *PLoS One*, 7, e49031.
- WILCOX, R. 2005. Kolmogorov–smirnov test. *Encyclopedia of biostatistics*.
- WILCOXON, F. 1945. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics bulletin*, 1, 80-83.
- 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, 721-6.
- WITT, C. M., MEISSNER, K., PACH, D., THIELE, C., LUDTKE, R., GHADIYALI, Z., DETER, 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, 438-45, e211-2.
- WOLF, S. 1950. Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects; the pharmacology of placebos. *J Clin Invest*, 29, 100-9.
- YERKES, R. M. & DODSON, J. D. 1908. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of comparative neurology and psychology*, 18, 459-482.
- YU, R. 2016. Stress potentiates decision biases: A stress induced deliberation-to-intuition (SIDI) model. *Neurobiol Stress*, 3, 83-95.
- ZHANG, S., TANG, J. S., YUAN, B. & JIA, H. 1998. Inhibitory effects of electrical stimulation of ventrolateral orbital cortex on the rat jaw-opening reflex. *Brain Res*, 813, 359-66.
- ZHANG, Y. Q., TANG, J. S., YUAN, B. & JIA, H. 1997. Inhibitory effects of electrically evoked activation of ventrolateral orbital cortex on the tail-flick reflex are mediated by periaqueductal gray in rats. *Pain*, 72, 127-35.
- ZHOU, W., WANG, J., PAN, L., QI, R., LIU, P., LIU, J. & CAI, Y. 2017. Sex and Age Differences in Motion Sickness in Rats: The Correlation with Blood Hormone Responses and Neuronal Activation in the Vestibular and Autonomic Nuclei. *Front Aging Neurosci*, 9, 29.

ZUBIETA, J. K., BUELLER, J. A., JACKSON, L. R., SCOTT, D. J., XU, Y.,  
KOEPE, R. A., NICHOLS, T. E. & STOHLER, C. S. 2005. Placebo effects  
mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*, 25,  
7754-62.

## Anhang

Tabelle 28: Übersicht Studienausschlüsse.

|                  | <i>Kategorie</i>  | <i>Kriterium</i>  | <i>Anzahl</i>                          |
|------------------|---|---|--|
| <b>Screening</b> | Interesse   | fehlend   | 86                                     |
|                  | MSSQ  | Score < 80  | 86                                     |
|                  |   | Score > 200 (Maximum 284.16)                                | 15                                     |
|                  |   | nicht ausgefüllt  | 7                                      |
|                  | HADS  | A-Score und/oder D-Score >7                                 | 60 (8 davon erst im Vortest auffällig) |
|                  |   | BMI   | > 25                                   |
|                  | Psychiatrische Erkrankung in der Anamnese                   | vorhanden   | 11                                     |
|                  | Chronische Erkrankung/regelmäßige Einnahme von Medikamenten | vorhanden   | 10                                     |
|                  | Schwangerschaft   | bekannt   | 5                                      |
|                  | Erkrankungen des Innenohrs                                  | möglicher Effekt auf das Vestibularorgan                    | 3                                      |
|                  | Teilnahme an Vorstudien                                     | Teilnahme   | 2                                      |
|                  | schwere Neurodermitis                                       | vorhanden   | 1                                      |
|                  | Thrombophilie   | bekannt/symptomatisch                                       | 1                                      |
|                  | Metallteile im Arm  | vorhanden   | 1                                      |
|                  | <b>Vortest</b>  | nicht stattgefunden   | Terminlich nicht möglich               |
| Nausea           |   | zu gering (NRS<5)   | 116                                    |
|                  |   | zu stark (NRS>9)  | 16                                     |
| <b>Haupttest</b> | nicht stattgefunden   | terminliche Gründe/Krankheit                                | 2                                      |
|                  | Abbruch   | Synkope der Probandin während Baselinemessung               | 1                                      |
|                  |   | auf Wunsch der Probandin nach erneuter Aufklärung über MAST | 1                                      |

*Tabelle 29: Studienausschlüsse nach Häufigkeit. MSSQ: Motion Sickness Severity Questionnaire. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. BMI: Body Mass Index*

| <b>Anzahl</b> | <b>Kategorie</b>  | <b>Kriterium</b>                               | <b>Zeitpunkt</b>                |
|---------------|---|--|---------------------------------|
| <b>116</b>    | Nausea  | <5   | Vortest                         |
| <b>86</b>     | MSSQ  | <80  | Screening                       |
| <b>86</b>     | Interesse   | fehlend  | Screening                       |
| <b>60</b>     | HADS  | A-Score/D-Score<br>>7                          | Screening/Vortest               |
| <b>16</b>     | Nausea  | >9   | Vortest                         |
| <b>15</b>     | MSSQ  | >200   | Screening                       |
| <b>11</b>     | psychiatrische Erkrankungen                                       | bekannt  | Screening                       |
| <b>11</b>     | Terminliche Gründe  |  | Vortest (9x),<br>Haupttest (2x) |
| <b>10</b>     | BMI   | >25  | Screening                       |
| <b>10</b>     | Chronische<br>Erkrankung/regelmäßige<br>Einnahme von Medikamenten | bekannt  | Screening                       |
| <b>5</b>      | Schwangerschaft   | bekannt  | Screening                       |
| <b>3</b>      | Erkrankungen des Innenohrs  | möglicher Effekt<br>auf das<br>Vestibularorgan | Screening                       |
| <b>1</b>      | Anderes   | <i>s. Tab. 28, S. 135</i>                      |                                 |

*Tabelle 30: Demographische Daten.* NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe, SD: Standardabweichung, n.s.: nicht signifikant

|   |   | <i>NC</i>     | <i>SC</i>     | <i>NP</i>     | <i>SP</i>     | <b>Gruppen-<br/>unter-<br/>schied</b> |
|---|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| <b>Alter</b>                                | Mittelwert  | 24.45         | 24.05         | 24.67         | 24.00         | n.s.                                  |
|   | Median  | 25.00         | 23.00         | 25.00         | 24.00         |                                       |
|   | SD  | 2.856         | 4.490         | 3.554         | 2.636         |                                       |
|   | Minimum   | 19            | 18            | 19            | 20            |                                       |
|   | Maximum   | 29            | 35            | 31            | 30            |                                       |
| <b>Ausbil-<br/>dungszeit<br/>(Jahre)</b>    | Mittelwert  | 18.05         | 17.11         | 17.93         | 16.93         | n.s.                                  |
|   | Median  | 18.50         | 16.50         | 18.00         | 17.00         |                                       |
|   | SD  | 2.888         | 3.818         | 3.526         | 2.273         |                                       |
|   | Minimum   | 14            | 12            | 13            | 14            |                                       |
|   | Maximum   | 23            | 29            | 25            | 22            |                                       |
| <b>Höchster<br/>Bildungs-<br/>abschluss</b> | Hauptschulab-<br>schluss                              | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | 0 (0%)        | n.s.                                  |
|   | Realschulabschluss                                    | 1<br>(5.0%)   | 0<br>(0.0%)   | 1<br>(4.8%)   | 0<br>(0.0%)   | n.s.                                  |
|   | Abitur/Fachabitur                                     | 16<br>(80.0%) | 15<br>(78.9%) | 15<br>(71.4%) | 14<br>(70.0%) | n.s.                                  |
|   | Abschluss an einer<br>Universität/Fach-<br>hochschule | 3<br>(15.0%)  | 4<br>(21.1%)  | 5<br>(23.8%)  | 6<br>(30.0%)  | n.s.                                  |
| <b>Mutter-<br/>sprache</b>                  | Deutsch   | 13<br>(65.0%) | 16<br>(84.2%) | 13<br>(61.9%) | 15<br>(75.0%) | n.s.                                  |
|   | Andere  | 2<br>(10.0%)  | 0 (0%)        | 2<br>(9.5%)   | 0 (0%)        |                                       |
|   | keine Angabe  | 5<br>(25.0%)  | 3<br>(15.8%)  | 6<br>(28.6%)  | 5<br>(25.0%)  |                                       |

Tabelle 31: Gesundheits- und Zyklusdaten nach Gruppe. NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe, SD: Standardabweichung, n.s.: nicht signifikant

|  |  | <i>NC</i>         | <i>SC</i>         | <i>NP</i>         | <i>SP</i>         | <i>Gruppen-<br/>unterschied</i> |
|--|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| <b>BMI</b>   | Mittelwert                                 | 21.11             | 21.29             | 20.84             | 21.28             |                                 |
|  | Median                                     | 21.10             | 20.00             | 20.70             | 20.90             | n.s.                            |
|  | SD   | 1.888             | 2.385             | 1.525             | 2.034             |                                 |
| <b>Hörvermögen</b>   | normal                                     | 20<br>(100%)      | 19<br>(100%)      | 21<br>(100%)      | 20<br>(100%)      |                                 |
|  | korrigiert                                 | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            |                                 |
|  | beeinträchtigt<br>/<br>nicht<br>korrigiert | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            | n.s.                            |
| <b>Sehvermögen</b>   | normal                                     | 12<br>(60.0%<br>) | 9<br>(47.4%<br>)  | 13<br>(61.9%<br>) | 8<br>(40.0%<br>)  |                                 |
|  | korrigiert                                 | 8<br>(40.0%<br>)  | 8<br>(42.1%<br>)  | 7<br>(33.3%<br>)  | 10<br>(50.0%<br>) | n.s.                            |
|  | beeinträchtigt<br>/<br>nicht<br>korrigiert | 0 (0%)            | 2<br>(10.5%<br>)  | 1<br>(4.8%)       | 2<br>(10.0%<br>)  |                                 |
| <b>Hormonelle<br/>Kontrazeption</b>  | ja   | 10<br>(50.0%<br>) | 13<br>(68.4%<br>) | 13<br>(61.9%<br>) | 15<br>(75.0%<br>) |                                 |
|  | nein                                       | 10<br>(50.0%<br>) | 6<br>(31.6%<br>)  | 8<br>(28.1%<br>)  | 5<br>(25.0%<br>)  | n.s.                            |
| <b>Zyklustag<br/>(Probanden mit<br/>natürlichem<br/>Zyklus),<br/>0=Tag 1</b>         | Mittelwert                                 | 16.30             | 20.33             | 18.63             | 18.20             |                                 |
|  | Median                                     | 15.50             | 19.00             | 14.50             | 14.00             |                                 |
|  | SD   | 5.056             | 4.967             | 11.722            | 6.221             | n.s.                            |
| <b>Zyklustag<br/>(Probanden mit<br/>hormoneller<br/>Kontrazeption)<br/>, 0=Tag 1</b> | Mittelwert                                 | 88.9              | 12.23             | 27.23             | 36.07             |                                 |
|  | Median                                     | 21.0              | 11.00             | 16.00             | 14.00             |                                 |
|  | SD   | 219.25<br>5       | 7.715             | 46.304            | 58.94             | n.s.                            |

*Tabelle 32: Psychometrische Daten nach Gruppe. NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe, STAI: State Trait Anxiety Inventory, PANAS P: Positive Affect Negative Affect Scale, Positive, PANAS N: Positive Affect Negative Affect Scale, Negative, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, n.s.: nicht signifikant*

|   |            | <i>NC</i> | <i>SC</i> | <i>NP</i> | <i>SP</i> | <i>Gruppen-<br/>unterschied</i> |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|
| <b>STAI 1</b>   | Mittelwert | 34.60     | 32.632    | 33.24     | 32.70     |                                 |
|   | Median     | 33.50     | 32.00     | 33.00     | 31.50     | n.s.                            |
|   | SD         | 6.210     | 5.804     | 6.457     | 7.263     |                                 |
| <b>PANAS P1</b>   | Mittelwert | 30.10     | 32.684    | 30.810    | 29.60     |                                 |
|   | Median     | 31.50     | 32.00     | 33.00     | 29.50     |                                 |
|   | SD         | 6.155     | 6.192     | 6.668     | 6.218     | n.s.                            |
|   | Minimum    | 16.00     | 24.00     | 15.00     | 16.00     |                                 |
|   | Maximum    | 40.00     | 45.00     | 44.00     | 40.00     |                                 |
| <b>PANAS N1</b>   | Mittelwert | 11.95     | 10.89     | 12.04     | 11.70     |                                 |
|   | Median     | 11.00     | 11.00     | 12.00     | 11.00     | n.s.                            |
|   | SD         | 1.986     | 11.10     | 2.012     | 2.130     |                                 |
| <b>HADS Anxiety</b>   | Mittelwert | 4.30      | 3.95      | 3.38      | 3.00      |                                 |
|   | Median     | 4.50      | 4.00      | 3.00      | 3.00      | n.s.                            |
|   | SD         | 2.273     | 1.840     | 2.224     | 2.636     |                                 |
| <b>HADS Depression</b>                                      | Mittelwert | 1.95      | 1.32      | 1.81      | 1.05      |                                 |
|   | Median     | 1.00      | 1.00      | 2.00      | 0.50      | n.s.,                           |
|   | SD         | 2.114     | 1.493     | 1.778     | 1.935     |                                 |
| <b>Behavioral Activation System - Gesamt</b>                | Mittelwert | 3.27      | 3.25      | 3.26      | 3.25      |                                 |
|   | Median     | 3.23      | 3.31      | 3.23      | 3.15      | n.s.                            |
|   | SD         | 0.292     | 0.350     | 0.287     | 0.348     |                                 |
| <b>Behavioral Activation System - Drive</b>                 | Mittelwert | 3.37      | 3.29      | 3.19      | 3.30      |                                 |
|   | Median     | 3.50      | 3.25      | 3.25      | 3.50      | n.s.                            |
|   | SD         | 0.444     | 0.419     | 0.512     | 0.556     |                                 |
| <b>Behavioral Activation System – Fun-Seeking</b>           | Mittelwert | 3.12      | 2.89      | 3.16      | 3.05      |                                 |
|   | Median     | 2.14      | 3.00      | 3.13      | 3.00      | n.s.                            |
|   | SD         | 0.444     | 0.523     | 0.467     | 0.421     |                                 |
| <b>Behavioral Activation System – Reward Responsiveness</b> | Mittelwert | 3.33      | 3.51      | 3.38      | 3.36      |                                 |
|   | Median     | 3.40      | 3.60      | 3.40      | 3.40      | n.s.                            |
|   | SD         | 0.384     | 0.509     | 0.289     | 0.409     |                                 |
| <b>Behavioral Inhibition System</b>                         | Mittelwert | 2.99      | 2.89      | 2.71      | 2.84      |                                 |
|   | Median     | 3.00      | 3.00      | 0.79      | 2.86      | n.s.                            |
|   | SD         | 0.414     | 0.397     | 0.353     | 0.230     |                                 |

Tabelle 33: Symptomratings im Vortest (Baselinedifferenzen), dargestellt nach Gruppenzugehörigkeit im Haupttest. NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe, SD: Standardabweichung, n.s.: nicht signifikant

|                                     |            | <i>NC</i> | <i>SC</i> | <i>NP</i> | <i>SP</i> | <i>Gruppen-<br/>unterschied</i> |
|-------------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|
| <b>Nausea</b>                       | Mittelwert | 6.250     | 6.293     | 6.000     | 6.053     | n.s.                            |
|                                     | Median     | 6.182     | 6.546     | 6.000     | 6.182     |                                 |
|                                     | SD         | 1.068     | 1.035     | 1.343     | 1.566     |                                 |
|                                     | Minimum    | 3.91      | 4.09      | 3.64      | 2.00      |                                 |
|                                     | Maximum    | 8.09      | 7.73      | 8.18      | 8.45      |                                 |
| <b>Schwindel</b>                    | Mittelwert | 6.727     | 6.316     | 6.230     | 6.036     | n.s.                            |
|                                     | Median     | 6.955     | 6.818     | 6.818     | 5.818     |                                 |
|                                     | SD         | 1.804     | 1.439     | 1.775     | 1.707     |                                 |
|                                     | Minimum    | 3.36      | 3.82      | 3.27      | 2.82      |                                 |
|                                     | Maximum    | 10.00     | 8.55      | 9.09      | 9.18      |                                 |
| <b>Gefühl der<br/>Eigenbewegung</b> | Mittelwert | 6.491     | 6.101     | 5.901     | 6.068     | n.s.                            |
|                                     | Median     | 6.682     | 6.546     | 5.819     | 5.591     |                                 |
|                                     | SD         | 2.082     | 1.922     | 2.147     | 2.077     |                                 |
|                                     | Minimum    | 3.09      | 2.09      | 2.55      | 2.00      |                                 |
|                                     | Maximum    | 10.00     | 9.36      | 10.00     | 9.64      |                                 |
| <b>MSQ</b>                          | Mittelwert | 10.250    | 9.235     | 10.381    | 10.600    | n.s.                            |
|                                     | Median     | 9.500     | 10.000    | 10.000    | 11.000    |                                 |
|                                     | SD         | 3.945     | 4.023     | 3.057     | 3.2991    |                                 |
|                                     | Minimum    | 2         | 4         | 6         | 5         |                                 |
|                                     | Maximum    | 17        | 16        | 16        | 17        |                                 |
| <b>Anspannung</b>                   | Mittelwert | 4.700     | 4.211     | 4.333     | 4.950     | n.s.                            |
|                                     | Median     | 4         | 5         | 4         | 4         |                                 |
|                                     | SD         | 2.227     | 2.070     | 2.456     | 2.982     |                                 |
|                                     | Minimum    | 1         | 1         | 1         | -1        |                                 |
|                                     | Maximum    | 9         | 7         | 9         | 10        |                                 |
| <b>Stimmung</b>                     | Mittelwert | -2.150    | -1.868    | -3.000    | -2.200    | n.s.,                           |
|                                     | Median     | -2        | -1        | -3        | -2        |                                 |
|                                     | SD         | 1.268     | 2.114     | 2.258     | 1.990     |                                 |
|                                     | Minimum    | -4        | -4        | -8        | -7        |                                 |
|                                     | Maximum    | 0         | 3         | 0         | 2         |                                 |

*Tabelle 34: CRT Scores nach Gruppe.* NC: Nonstress-Kontrollgruppe, SC: Stress-Kontrollgruppe, NP: Nonstress-Placebogruppe, SP: Stress-Placebogruppe, SD: Standardabweichung, n.s.: nicht signifikant

|   |               | <i>NC</i>      | <i>NP</i>         | <i>SC</i>         | <i>SP</i>         |
|---|---------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Anzahl Intuitiver Falschantworten - Verteilung</b> | 0             | 3 (15%); 18.8% | 3 (14.3%); 17,6%) | 1 (5.3%); 5.9%)   | 3 (15%); 23.1%)   |
|   | 1             | 3 (15%); 18.8% | 8 (38.1%); 47.1%) | 6 (31.5%); 35.3%) | 5 (25%); 38.5%)   |
|   | 2             | 5 (25%); 31.3% | 4 (19.0%); 23.5%) | 6 (31.5%); 35.3%) | 0                 |
|   | 3             | 5 (25%); 31.3% | 2 (9.5%); 11.8%)  | 4 (21.1%); 23.5%) | 5 (25.0%); 28.5%) |
|   | keine Angabe. | 4 (20%)        | 4 (19%)           | 2 (10.5%)         | 7 (35%)           |
|   | Mittelwert    | 1.75           | 1.29              | 1.76              | 1.54              |
| <b>Anzahl Intuitiver Falschantworten</b>              | Median        | 2.00           | 1.00              | 2.00              | 1.00              |
|   | SD            | 1.125          | 0.920             | 0.903             | 1.265             |
|   | Minimum       | 0              | 0                 | 0                 | 0                 |
|   | Maximum       | 3              | 3                 | 3                 | 3                 |

## Danksagung

---

Die vorliegende Arbeit wäre ohne die Unterstützung Vieler nicht denkbar gewesen.

Zunächst möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die dazu bereit waren, an dieser alles andere als angenehmen Studie teilzunehmen. Ohne die Hilfe der Freiwilligen wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Mein großer Dank gilt außerdem Frau Professor Meissner für die Überlassung des Themas und ihre außerordentlich hilfreiche und geduldige, intensive Betreuung vor, während und nach der Untersuchung. Sie hat mich für die Thematik begeistert und mein Interesse an Forschung über die Promotion hinaus gestärkt und gefördert.

Ich möchte mich außerdem bei Elisabeth Olliges und Verena Hoffmann für die Hilfe bei den Testleitungen und Leander Steinkopf, Ben Jacobi und Marina Lanz für die Unterstützung bei den Stresstests bedanken.

Verena Hoffmann möchte ich des Weiteren für ihre Hilfe beim Analysieren der humoralen Daten danken.

Mein weiterer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen, die auf Kongressen die Ergebnisse mit mir diskutiert und so bei der Interpretation der Daten geholfen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für die Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken.

# Affidavit



## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Carmen Jacob, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

*„Auswirkungen von akutem Stress auf Placeboeffekte in der Behandlung akuter Übelkeit – eine experimentelle 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.

Bournemouth, 12.01.2023  
Ort, Datum

Carmen Jacob  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand