

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Johannes Ring)

Akupunktur im Vergleich zu Antihistaminika bei experimentellem
Juckreiz bei Patienten mit atopischem Ekzem

Marie-Thérèse Kirchner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Florian Pfab

2. Univ.-Prof. Dr. Johannes Ring

Die Dissertation wurde am 27.02.2013 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013
angenommen.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Atopisches Ekzem.....	6
1.2 Hauptsymptom Juckreiz.....	8
1.3 Pathophysiologie.....	9
1.4 Interaktion zwischen Juckreiz und Schmerz.....	11
1.4.1 Unterschiede.....	11
1.4.2 Gemeinsamkeiten.....	11
1.5 Juckreizlindernde Therapie des Atopischen Ekzems.....	12
1.5.1 Basistherapie.....	12
1.5.2 Antiinflammatorische Therapie.....	12
1.5.3 Antipruriginöse Therapie.....	13
1.6 Akupunktur.....	14
1.6.1 Definition.....	14
1.6.2 Akupunktur und Schmerz.....	17
2. Zielsetzung.....	19
3. Materialien und Methoden.....	20
3.1 Patienten.....	20
3.1.1 Rekrutierung.....	20
3.1.2 Einschlusskriterien.....	20
3.1.3 Ausschlusskriterien.....	21
3.1.4 Ethikkommission.....	21
3.2 Schweregradbeurteilung des atopischen Ekzems mit der SCORAD-Schwereskala.....	22
3.3 Experimenteller, allergeninduzierter Juckreiz.....	23
3.4 Temperaturmodulation.....	24
3.5 Juckreizbewertung.....	25
3.5.1 Juckreizbewertung mithilfe der Visual-Analogskala (VAS).....	25
3.5.2 Bewertung des Juckreizes anhand des Eppendorfer Juckreizfragebogens (EJF).....	27
3.6 d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest.....	28
3.7 Studiendesign.....	30
3.7.1 Akupunkturverfahren (VAp, PAp, VAa, PAa).....	31
3.7.2 Behandlung mit dem Antihistaminikum Cetirizin (VC) bzw. einem Placebo-Präparat (PC).....	35
3.7.3 Keine Intervention (NI).....	35
3.8 Messparameter und Zielgrößen.....	36

3.9 Verblindung	37
3.10 Statistische Auswerteverfahren	38
3.10.1 Auswertung des Hauptmessparameters	39
3.10.2 Auswertung der Nebemessparameter	39
4. Ergebnisse.....	40
4.1 Patienten	40
4.2 Modell eines biphasischen Juckreizgeschehens.....	41
4.2.1 Temperaturregulierung: kalte Blöcke versus warme Blöcke	41
4.2.2 Quantitative Bestimmung der Juckreizintensität in Visual-Analog-Skalen (Temperaturunabhängig)	42
4.2.3 Quantitative Bestimmung der Juckreizintensität in Visual-Analog-Skalen (Temperaturabhängig)	44
4.2.4 Zeitliche Analyse der Blöcke	45
4.3 Quantitative Bewertung der Juckreizintensität (Hautreaktionen).....	47
4.3.1 Erythem nach 10 Minuten.....	47
4.3.2 Erythem nach 20 Minuten.....	48
4.3.3 Quaddel nach 10 Minuten.....	49
4.3.4 Quaddel nach 20 Minuten.....	50
4.3.5 Hauttemperaturdifferenz	51
4.4 Qualitative Bewertung der Juckreizintensität (EJF).....	52
4.4.1 Deskriptiver Teil.....	52
4.4.2 Emotionale Teil.....	53
4.5 d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest	54
4.5.1 Gesamtzahl GZ.....	54
4.5.2 Fehlerzahl F und Fehlerrate FR.....	54
4.5.3 Gesamtzahl – Fehlerzahl GZ - F	54
4.6 Verblindung	56
5. Diskussion.....	57
5.1 Temperaturmodell bei allergenem Juckreiz.....	57
5.2 Experimenteller Juckreiz	60
5.2.1 Erklärungsmodell der Wirkungsweise zwischen Akupunktur und Juckreiz auf zentraler Ebene.....	60
5.2.2 Abortive Akupunkturbehandlung (VAa, PAa).....	61
5.2.3 Präventive Akupunkturbehandlung (VAp, PAp)	62
5.2.4 Vergleich der Akupunkturformen VAa und VAp	62

5.3 Behandlung mit Antihistaminika	64
5.4 Bewertung der Placebo-Akupunktur	68
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis	72
8. Danksagung	80
9. Tabellenverzeichnis	81
10. Abbildungsverzeichnis	81
11. Fotoverzeichnis	82
12. Anhang	83
12.1. Anlagen	83
12.1.1 Anlage 1: Aushang zur Probandenrekrutierung	83
12.1.2 Anlage 2: Hanifin und Rajka-Kriterien zur Diagnose atopisches Ekzem	84
12.1.3 Anlage 3: Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)	85
12.1.4 Anlage 4: Eppendorfer Juckreizfragebogen	86
12.1.5 Anlage 5: d2-Konzentrations-Aufmerksamkeitstest (Ausschnitt)	87
12.1.6 Anlage 6: Demographische Daten	88

1. Einleitung

1.1 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem (Synonyme: Neurodermitis, atopische Dermatitis) ist eine multifaktoriell bedingte chronisch intermittierend verlaufende Dermatose, die man wie die allergische Rhinokonjunktivitis (RCA) und das Asthma bronchiale zum atopischen Formenkreis zählt^{1,2}. Es ist eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen überhaupt² und betrifft ca. 10-20 % aller Kinder² besonders in den ersten drei Lebensjahren und ca. 3-5 % der Erwachsenen³. Zahlreiche Hinweise gibt es für eine genetische Disposition der Neurodermitis. So ist die Konkordanzrate von homozygoten Zwillingen mit 80 % deutlich erhöht gegenüber derjenigen bei heterozygoten Zwillingen (30 %)¹. Das Risiko, dass ein Kind ein atopisches Ekzem entwickelt, ist am höchsten, wenn beide Eltern darunter leiden (60-80 %)³.

Eine Reihe von Polymorphismen von Mediatoren der atopischen Entzündung wurde beschrieben, welche auf unterschiedlichen Chromosomen (3, 5 und 11) lokalisiert sind¹. Die höchste Assoziation zeigte sich in Mutationen des Fillaggrin-Gens⁴. Ebenso wichtige Faktoren sind Defekte der epidermalen Barriere. Dadurch kommt es zu einem gesteigerten transepidermalen Wasserverlust, zu einer verminderten Talgproduktion (Sebostase) und zu einer Verminderung der Alkaliresistenz. Eine zusätzliche Rolle in der Pathogenese können neurogene Faktoren sowie eine veränderte Immunreaktion spielen.

Die Krankheitsschübe können jedoch auch eine deutliche Abhängigkeit von Provokationsfaktoren zeigen; diesen ist z.B. die Jahreszeit bzw. Witterung und der assoziierte Pollenflug bzw. Allergengehalt im Umfeld zuzurechnen. So können Ekzeme und Juckreiz saisonal aerogen durch Pollen ausgelöst oder verschlechtert werden oder ganzjährig durch Hausstaubmilben, Haustierhaare/-kot/-epithelien oder durch Schimmelpilz unterhalten werden. Die meisten Atopiker sind gegenüber mehreren Allergenen sensibilisiert.

Ebenso häufig sind für die Auslösung eines Ekzems berufliche oder häusliche Irritanzen verantwortlich. Patienten mit atopischem Ekzem sollten dies bei der Wahl von Berufen mit

entsprechender Exposition, z.B. häufiges Händewaschen und -desinfizieren, wie in der Krankenpflege, berücksichtigen.

Histopathologisch findet man in akuten Hautläsionen epidermale Hyperplasie, Spongiose, welche zu Vesikelbildung führen kann, und eine erhöhte Anzahl an in der oberen Dermis sich befindenden Lymphozyten, Histiocyten, eosinophilen Lymphozyten und Mastzellen. In chronisch lichenifizierten Hautstellen dagegen lassen sich Hyper- und Parakeratose, irreguläre epidermale Hyperplasie, eine gemäßigte Infiltration mit Lymphozyten, Histiocyten, Eosinophilen und eine erhöhte Anzahl an Mastzellen nachweisen¹.

Das klinische Bild ist dabei äußerst variabel. Die Erstmanifestation tritt als Milchschorf auf. Später bestimmen v.a. nächtlicher Juckreiz wechselnder Intensität, trockene Haut und umschriebene Ekzeme, v.a. in Gelenknähe, das Bild. Außerdem werden eine Hyperlinearität von Handflächen und Fußsohlen (Ichthyosis), eine infraorbitale Falte (Dennie-Morgan-Atopiefalte), eine Rarefizierung der lateralen Augenbrauenpartien (Hertoghe-Zeichen) und ein weißer Dermographismus vermehrt festgestellt².

Bei Vorliegen eines atopischen Ekzems ist das Auftreten von Komplikationen erhöht. Durch vermehrte Kolonialisierung der atopischen Haut mit *Staphylococcus aureus* kann es durch Kratzen zu einer Impetiginisierung ekzematöser Hautveränderungen kommen. Gefürchtet sind darüber hinaus Mykosen und virale Superinfektionen der Haut (Ekzema herpeticum, Ekzema molluscatum)^{2,5}.

Die Diagnose „Atopisches Ekzem“ kann man anhand klinischer Zeichen (Diagnostische Kriterien der atopischen Dermatitis nach Hanifin und Rajka (Anlage 2)) und anhand der Familienanamnese und allergologischer Abklärung (Prick-Test und Atopie-Patch-Test, Messung des Serum-IgE)⁵ stellen.

Nach Ring⁶ sollte man zusammenfassend folgende Kriterien bei Diagnosestellung beachten:

- Ekzem-Morphe (altersentsprechend)
- Juckreiz
- Typische Lokalisation (altersentsprechend)
- Atopie-Stigmata
- Atopie in Eigen- oder Familienanamnese

- IgE-Sensibilisierung

Bei vier oder mehr positiven Befunden kann die Diagnose „atopisches Ekzem“ gestellt werden.

1.2 Hauptsymptom Juckreiz

Als Leitsymptom des atopischen Ekzems kann man den chronischen oder chronisch intermittierenden Juckreiz wechselnder Intensität ansehen, welcher ein diagnostisches Hauptkriterium darstellt. Juckreiz besitzt eine zentrale Bedeutung für das Krankheitsbild und ist ein Symptom, mit dem sich die Menschheit seit eh und je auseinander setzen musste^{2,7}. Bereits vor 350 Jahren wurde der Juckreiz in seiner noch heute gültigen Definition als eine unangenehme Empfindung, die das Verlangen zu kratzen hervorruft, beschrieben⁸.

Die Haut von Patienten, die an Neurodermitis leiden, ist gekennzeichnet durch spezifische Erscheinungen, welche in einer niedrigeren Kratzschwelle, einer länger anhaltenden Juckreizdauer und einer Hypersensitivität auf nicht-spezifische Auslösefaktoren resultieren. Kratzen verstärkt den Juckreiz und führt zu einem Teufelskreis, durch den der Juckreiz schwer behandelbar und in manchen Fällen sogar therapieresistent wird⁹. Eine Studie mit 100 an Neurodermitis leidenden Patienten in China zeigte eine tägliche Juckreizempfindung in 87 % aller Fälle und mit Häufung in der Nacht bei 65 Patienten. Mehr als zwei Drittel gaben mindesten fünf Juckreiz-Episoden pro Tag an¹⁰. Hauttrockenheit, Schweiß, physische Anstrengung und psychischer Stress sind nach Yosipovitch et al.¹⁰ wesentliche den Juckreiz beeinflussende Faktoren. Darsow et al.¹¹ beobachteten außerdem eine signifikante Korrelation zwischen der Juckreizintensität, welche mit dem Eppendorfer Juckreiz-Fragebogen gemessen wurde, und der mit dem SCORAD bestimmten Krankheitsschwere.

1.3 Pathophysiologie

Juckreiz wird direkt durch physikalische und mechanische Stimulierung und indirekt über die Freisetzung physiologischer Mediatoren generiert¹². Als Nozizeptoren dienen freie Nervenendigungen markloser C-Nervenfasern (\emptyset 1 μ m), die sich im Bereich des oberen Coriums und der Epidermis befinden und ein Rezeptororgan darstellen. Die Nervenendigungen sind mit zahlreichen Neurorezeptoren besetzt, die eine direkte Reizung erlauben¹³. Diese Prurirezeptoren lassen sich in Histamin-sensitive mechanoinsensitive¹² sowie wahrscheinlich auch mechanosensitive¹⁴ unterteilen.

Histaminvermittelter Juckreiz wird besonders durch mastzelldegranulierende Mediatoren wie Neuropeptide ausgelöst. Es wird angenommen, dass die Mastzelltryptase und ihr auf nozizeptiven Endigungen liegender Rezeptor PAR-2 eine Bedeutung für den Juckreiz haben, da eine vermehrte Immunfärbung des PAR-2 in entzündeter Haut von Patienten mit atopischem Ekzem nachgewiesen wurde¹⁵. Weitere Mediatoren wie Bradykinin, Prostaglandine und Neurotrophine, die in entzündeter Haut vermehrt anzufinden sind, sind in der Lage periphere Nervenfasern zu sensibilisieren. Sensibilisierte Fasern reagieren dabei auf Reize, die normalerweise keine Aktivierung bringen¹⁶. Erhöhte Dichte peripherer Nervenfasern sowie eine erhöhte Konzentration von Neurotrophinen wurden bei der atopischen Dermatitis beschrieben^{17,18}. Histamin ist der wichtigste bisher bekannte Vermittler des Juckreizes und weist eine erhöhte Konzentration in atopischer Haut auf^{19,20}; allerdings spielt der Histamin4-Rezeptor eine wahrscheinlich größere Rolle in der Juckreiz-Pathophysiologie des atopischen Ekzems als der Histamin1-Rezeptor²¹⁻²³. Interessanterweise kommt es durch eine Aktivierung des H4-Rezeptors auf TH2-Zellen zu einer Zunahme der Produktion von Interleukin 31²³, welches schon 2006 als wichtiger Juckreiz-Mediator in atopischer Haut nachgewiesen wurde²⁴.

Durch einen Juckreizstimulus induzierte Aktionspotentiale werden in einer Subpopulation unmyelinisierter, sehr langsam leitender C-Nervenfasern mit einer Geschwindigkeit von weniger als 1m/sec fortgeleitet. Über das Hinterhorn des Rückenmarks wird der Reiz nach Umschaltung auf ein zweites Neuron und Kreuzung zur kontralateralen Seite über den Tractus spinothalamikus in den Thalamus geleitet und erreicht nach Umschaltung auf ein drittes Neuron im postzentralen Gyrus die sensomotorische Hirnrinde²⁵. Auch ein Teil der

Hitze- und Schmerzempfindungen wird über kutane C-Fasern geleitet²⁶. Allerdings werden Aktionspotentiale nicht nur in Richtung Zentrales Nervensystem (ZNS), sondern auch im Bereich von Verzweigungen zurück in die Pheripherie geleitet und setzen dort Neuropeptide wie Substanz P und Calcitonin gene related peptide (CGRP) in die Haut frei²⁷. Substanz P spielt im Juckreizgeschehen eine wichtige Rolle, indem es die Produktion des nerv-growth factor in Keratinozyten oder des Tumornekrosefaktors in Mastzellen anregt, was zu einem Wachstum von Nervenfasern und zur Einleitung eines inflammatorischen Geschehens führt^{28,29}.

An chronischem Juckreiz leidende Patienten berichten des Öfteren über Juckempfinden bei schwacher mechanischer Reizung der Haut. Bei Patienten mit atopischem Ekzem führt so z.B. die Berührung der Haut durch Wollfasern, insbesondere in ekzematösen Hautläsionen, zu Juckreiz¹⁶. Dieses Phänomen wird als Alloknesis bezeichnet und erkärt sich durch eine neuronale Sensibilisierung, die zur Abnahme der neuronalen Reizschwelle führt. Die Alloknesis spielt eine wichtige Rolle in der Reizbarkeit und Empfindlichkeit atopischer Haut: Ein bestimmter Bereich klinisch nicht beteiligter Haut, welcher ein juckendes Areal umgibt, kann auch nach leichter mechanischer Stimulation als juckend empfunden werden³⁰.

Nach Pfab et al.³¹ konnte man während einer Juckreizempfindung in der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) eine signifikante Aktivität des Thalamus, der anterioren Insel, des inferior parietalen und lateralen präfrontalen Kortex nachweisen. Die Juckreizintensität wies eine positive Korrelation zum Gyrus cinguli und eine negative Korrelation zur Amygdala auf. Somit ist an der subjektiven Juckreizverarbeitung ein Netzwerk aus sensorischen, emotionalen, Aufmerksamkeits-abhängigen, kognitiv-bewertenden und motivationalen Hirnregionen beteiligt.

1.4 Interaktion zwischen Juckreiz und Schmerz

Fortschritte in der Juckreiz-Forschung konnten sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten zwischen Juckreiz und Schmerz aufzeigen³².

1.4.1 Unterschiede

Die Entdeckung einer Subpopulation kutaner afferenter C-Nervenfasern, welche allein auf Histamin-induziertes Jucken reagiert, führte zu einer Abgrenzung dieser eigenständigen Sinnesqualität von der Schmerzempfindung¹². Schmerz und Juckreiz scheinen unabhängige Sinnesqualitäten darzustellen, da sowohl nozizeptive als auch prurizeptive Stimuli einzigartige Verhaltensreaktionen auslösen³³. Juckreiz befindet sich ebenso in einer umgekehrten Relation zu Schmerz, da Juckreiz durch nozizeptive Reize z.B. durch Kratzen reduziert wird, und analgetische Opioide oft Juckreiz als Nebenwirkung aufweisen³⁴. Durch die gleichzeitige Stimulierung von Nozizeptoren kommt es zu einer Juckreiz-Abnahme und Schmerz-Zunahme. Auf diesem Mechanismus basierend hat schmerzvolles Kratzen einen kurzfristigen antipruriginösen Effekt.

1.4.2 Gemeinsamkeiten

Juckreiz und Schmerz besitzen auch viele Gemeinsamkeiten: Es treten verschiedene inflammatorische Mediatoren (Prostaglandine, Bradykinine, Serotonin, Opioide und Capsaicin) auf, die sowohl Nozizeptoren als auch Prurizeptoren aktivieren^{27,35,36} und gleichzeitig Schmerz- und Juckreiz-Empfindungen auslösen können³⁷. Ebenso zeigte sich eine Juckreizminderung in Experimenten, in denen schädliche thermische, mechanische oder chemische Reize zugeführt wurden³⁸. Außerdem vermindern chirurgische Läsionen des Vorder-Seiten-Stranges im Rückenmark sowohl chronische Schmerzen als auch Juckreiz³⁹. Patienten mit einer kongenitalen aufgehobenen Schmerzempfindung können auch Juckreiz nicht wahrnehmen⁴⁰. Daher nimmt man an, dass die neuroanatomischen Bereiche, die für die Juckreiz-Empfindung verantwortlich sind, mit denen der Schmerzempfindung eng verbunden sind.

1.5 Juckreizlindernde Therapie des Atopischen Ekzems

Erst kürzlich wurden bestimmte Bereiche im Gehirn von Patienten mit atopischer Dermatitis identifiziert, in welchen es in experimentellen Histamin-Juckreiz-Modellen zu einer umfangreichen Aktivierung kam^{31,41}. Demnach nimmt man an, dass periphere und zentrale Komponenten unabhängig voneinander moduliert werden können⁴². Als eine logische Konsequenz sollte die Therapie des Juckreizes beide Seiten berücksichtigen; zum einen den Ort der Empfindung des Juckreizes, die Haut, und zum anderen den Ort der Verarbeitung des Juckreizes, das zentrale Nervensystem⁴².

1.5.1 Basistherapie

Das atopische Ekzem ist eine chronische Hautkrankheit, weshalb eine langfristige Therapie ausgewählt werden muss. Die Basistherapie besteht insbesondere in der Reduktion von spezifischen und unspezifischen Provokationsfaktoren (z.B. Allergenvermeidung) und in einer stadienabhängigen Behandlung der Haut. Zur Prävention von Schüben zählen tägliche rückfettende Maßnahmen unter Anwendung von Moisturizern (Feuchthaltefaktoren), wie z.B. Harnstoff, Glycerin und der Zusatz von Badeölen mit Desinfizienzien. Diese stellen die Hautbarriere wieder her und schützen so vor durch Irritanzen bedingte Reize⁵. Grimalt zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie, dass die korrekte Anwendung dieser Maßnahmen die Menge der zu verwendenden Kortikosteroide vermindert⁴³.

1.5.2 Antiinflammatorische Therapie

Die antiinflammatorische Therapie erster Wahl ist der Einsatz von topischen Glukokortikosteroiden unterschiedlicher Stärken, die je nach Bedarf (Juckreiz, Schlaflosigkeit, neu aufgetretene Hauterscheinungen) auf entzündete Haut aufgetragen werden^{1,42}. Durch Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB wird die Bildung proinflammatorischer Zytokine inhibiert. Evidenz-basierte anti-entzündliche Effekte wurden von verschiedenen Seiten berichtet⁴⁴⁻⁴⁷.

Seit mehreren Jahren sind zwei steroidfreie topische Calcineurinantagonisten, Tacrolimus (Protopic®) und Pimecrolimus (Elidel®), zur Therapie der Neurodermitis verfügbar³. Durch

reversible Hemmung intrazellulärer calcineurinabhängiger Signalwege kommt es zu einer Herunterregulation von Mechanismen, die insbesondere in hautinfiltrierenden T-Lymphozyten eine Rolle spielen. Gegenüber topischen Kortikosteroiden kommt es auch nach längerer Anwendung nicht zu einer Hautatrophie, weshalb insbesondere der Einsatz an empfindlichen Stellen (Gesicht, Genital-, Axillabereich) von Vorteil ist^{48,49}.

1.5.3 Antipruriginöse Therapie

Der Juckreiz stellt oft das quälendste und leider auch das am schwersten behandelbare Symptom der atopischen Dermatitis dar. Jedoch kann man durch eine konsequente Basisbehandlung und bei Bedarf auch lokale antientzündliche Therapie den Juckreiz oft schon deutlich vermindern.

Antihistaminika (H1-Rezeptorantagonisten) stellen – obwohl Histamin nicht der einzige Mediator von Juckreiz beim atopischen Ekzem ist – die systemische Standardbehandlung in der Juckreiztherapie dar und werden hauptsächlich in akuten Juckreizepisoden eingesetzt; jedoch existieren dazu nur wenige kontrollierte Studien⁵⁰. Pruritus soll vermindert und Schlaf gewährleistet werden. Unter dieser Annahme werden sedierende Antihistaminika der 1. Generation wie Doxylaminsuccinate, Hydroxine oder Clemastin oft als therapeutisch effektiver angesehen als weniger sedierende der 2. Generation. Deren Anwendung sollte jedoch auf Phasen der akuten Exazerbation begrenzt werden; eine abendliche Einnahme wird empfohlen⁴². Die Rolle nicht sedierender Antihistaminika in der Therapie atopischer Dermatitis wird hingegen kontrovers diskutiert⁵¹. Diese führten in den meisten kontrollierten Studien nur zu einer mäßigen Juckreizreduktion⁵². Auch auf den Hautzustand bei Neurodermitis hatten sie nur eine geringe Wirkung³.

Da jedoch Antihistaminika der 1. Generation ein schlechtes Nebenwirkungsprofil aufgrund einer guten ZNS-Gängigkeit (Somnolenz, Müdigkeit) aufweisen, besitzen sie als orale Antiallergika kaum noch Bedeutung. Nach Angaben der Hersteller gelangt bei Verwendung von Antihistaminika der 2. Generation (z.B. Cetirizin) nur sehr wenig Wirkstoff in das zentrale Nervensystem, da das Arzneistoffmolekül unter physiologischen Bedingungen als Zwitterion vorliegt und die Blut-Hirn-Schranke so gut wie nicht überwunden werden kann. Nach vorherrschender Meinung treten sedierende Nebenwirkungen, wie z.B. Müdigkeit, daher

angeblich seltener auf. Tashiro et al. fanden allerdings heraus, dass Cetirizin nach einer doppelten Dosis von 20mg 20-50 % der H1-Rezeptoren im Gehirn besetzt^{53,54}.

Darüber hinaus wird Doxepin, ein trizyklisches Antidepressivum, bei Patienten ab 12 Jahren bei Juckreiz eingesetzt⁵⁵. Es ist zwar topisch als Doxepinhydrochlorid erhältlich, allerdings ist bei nicht korrekter systemischer Anwendung die Gefahr zentraler Nebenwirkungen erhöht⁴².

Die besten Erfolge wurden durch Kombination der einzelnen Behandlungssäulen erzielt: Die Basistherapie sollte rehydrierend und rückfettend sein. Bei Bedarf ist die antiinflammatorische Behandlung mit topischen Kortikosteroiden das Mittel der Wahl. In jedem Falle sollte jedoch eine ausführliche Diagnostik möglicher Triggerfaktoren⁶ stattfinden. Bei ausbleibender Besserung der Beschwerden sind zusätzlich topische oder systemische Immunsuppressiva oder eine Behandlung mit Antibiotika oder Phototherapie indiziert⁴².

1.6 Akupunktur

1.6.1 Definition

Es gibt verschiedene Theorien für die Ursprünge der Akupunktur. Nach einer chinesischen Legende wurde ein Soldat im Mongolischen Krieg 2600 v. Chr. geheilt, als ihn eine Steinspitze durchbohrte⁵⁶. Stein-Nadeln und Bambus-Schafte, welche man als „Akupunktur-Nadeln“ identifizierte, fand man in dem Pekinger Stadtunterbezirk Zhou Kou Dien in einer Ausgrabung von Peking Man (ca. 500 000-300 000 v. Chr.)⁵⁷. 1991 fand man in den Ötztaler Alpen den mumifizierten 5200 Jahre alten Körper eines Tiroler Jägers („Ötzi“), an dessen Armen und Beinen 47 Tätowierungen aufzuweisen waren, von denen sich viele an Akupunkturpunkten befanden. Radiologisch konnten bei Ötzi an der Lendenwirbelsäule, sowie an Hüft-, Knie- und Sprunggelenken Zeichen von Arthrose festgestellt werden. Eine Untersuchung des Kolons erbrachte den Nachweis mehrerer Peitschenwürmer (*Trichuris trichiura*). Es liegt nahe, dass Ötzis Tätowierungen zur Akupunkturbehandlung seiner Arthrose und gastrointestinalen Beschwerden dienten, und dass somit offensichtlich schon zu diesem Zeitpunkt therapeutisch Akupunktur verwendet wurde⁵⁸.

Akupunktur (lat.: acus pungere) bedeutet übersetzt das Stechen definierter Punkte der Oberfläche des Körpers mit Nadeln. Ohne Zufügen stofflicher Substanzen werden durch definierte Reize der Körperoberfläche Wirkungen in entfernt liegenden Körperregionen und im Körperinneren erzielt. Im Hintergrund steht die traditionelle chinesische Medizin (TCM/CM), ein Medizin- und Denksystem der alten chinesischen Kultur⁵⁹. Nach den Prinzipien von Yin und Yang, einem dualen Ordnungsschema im Kosmos und somit auch in Anatomie und Physiologie des Menschen, beschreibt die TCM ein weitgehend in sich geschlossenes Konzept mit Systematisierung von:

- Akupunkturpunkten
- Leitbahnen (Meridianen)
- Qi (Energie, Lebenskraft)
- Inneren Organen (Zang Fu)
- Krankheitsursachen (pathogene Faktoren)
- Diagnostischen Kriterien⁵⁹

In der TCM glaubt man, dass der Energiestrom, welcher Qi genannt wird und in Meridianen um den Körper fließt, in der Lage ist, dynamische Prozesse, wie z.B. Bewegung, Kommunikation oder Energieaustausch, auszulösen⁶⁰. Eine Unterbrechung dieser Energieströme wird mit Krankheit und Unwohlsein in Verbindung gebracht. Durch Akupunktur soll auf dieses Ungleichgewicht Einfluss genommen und somit die innere Balance wieder hergestellt werden⁶¹.

Die Nadeln werden in der Regel kurz nach dem Einstich manipuliert, was einen wichtigen Aspekt und einen wichtigen therapeutischen Effekt in der traditionellen Akupunktur-Behandlung darstellt. Diese Manipulation der Nadeln zielt darauf ab, eine bestimmte Empfindung, „Deqi“ oder auch „needling sensation“ genannt, auszulösen. Diese lässt sich als eine leicht schmerzhaft empfundene Empfindung in dem die Nadel umgebenden Bereich beschreiben. Gleichzeitig fühlt die Person, die die Akupunktur durchführt, einen durch die Manipulation ausgelösten Zug an der Nadel, welchen man als „needle grasp“ bezeichnet⁶². Während der Manipulation der Nadeln kommt es zu Nadel-Gewebe-Interaktionen, wodurch das die Nadel umgebende Gewebe verformt wird und mechanische Signale abgibt. Diese Signale spielen eine wichtige Rolle in der Informationsübertragung auf zellulärer Ebene⁶³, können in bioelektrische/biochemische Signale^{64,65} umgewandelt werden und können zu Änderungen

der Genexpression, der Proteinsynthese und der extrazellulären Matrix^{66,67} führen. Aus diesen Gründen nimmt man an, dass Akupunkturpunkte im Vergleich zu Kontrollpunkten an Orten vermehrten Bindegewebes zu finden sind, und die Meridiane entlang dieser Bindegewebsstraßen durch den Körper ziehen⁶². Darüber hinaus nimmt man an, dass es durch Akupunktur zu einer Aktinpolymerisation in Fibroblasten des Bindegewebes kommt. Diese wiederum ruft eine Kontraktion der Fibroblasten hervor, welche sich in einer Welle durch das angrenzende Bindegewebe fortsetzt⁶⁸. Das oft beobachtete Phänomen der Empfindung (leichte Schmerzen, Taubheit etc.), welche entlang der Akupunkturleitbahnen nach Einbringen der Nadel ausstrahlt^{69,70}, könnte dieser Mechanismus somit erklären.

Eine begrenzte Anzahl weiterer Studien belegt, dass Akupunkturpunkte spezifische Eigenschaften aufweisen. Berichtet wurde von einer höheren Dichte an Gefäßen, Nerven oder Schweißdrüsen⁷¹. Gefäß-Nervenkontakte an diesen Punkten⁷² und die Nähe zu oberflächlichen Nervenbündel⁷³, werden ebenso diskutiert. Allerdings gibt es wenig wissenschaftliche Beweise für diese Theorien. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass der Blutfluss an Akupunkturpunkten höher sein kann als an Referenzpunkten⁷⁴. Auch enge Beziehungen zwischen sowohl Akupunktur- und Triggerpunkten^{73,75} als auch bestimmten Faszienstrukturen⁷⁶ konnten nachgewiesen werden.

Eine weitere Theorie über die spezifischen Eigenschaften an Akupunkturpunkten besagt, dass an diesen Stellen der elektrische Hautwiderstand im Vergleich zu Kontrollpunkten verändert ist^{77,78}, und dass diese Veränderung die pathophysiologische Verfassung des Patienten widerspiegelt^{79,80}. Kramer et al.⁷¹ konnten in einer erst vor Kurzem publizierten Studie reaktive Veränderungen des Hautwiderstandes an Akupunkturpunkten nachweisen. Sowohl die Operations- und Anästhesieform als auch die Intensität des postoperativen Schmerzes stellten den Hautwiderstand beeinflussende Faktoren dar. Somit kann man von einer Reaktionsfähigkeit der Akupunkturpunkte auf unterschiedliche Reize ausgehen.

1.6.2 Akupunktur und Schmerz

Fasst man die Ergebnisse experimenteller Studien zusammen, existieren ausreichend Nachweise für die Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung durch Akupunktur. Es kann von einer Hemmung der Nozizeption über unterschiedliche Mechanismen ausgegangen werden:

- Zentrale Freisetzung von endogenen Opioiden (β -Endorphin, Metenkephalin, Dynorphin) und dadurch Aktivierung der endogenen opioidvermittelten Antinozizeption^{69,70,81}
- Aktivierung segmentaler und heterosegmentaler Inhibitionsmechanismen auf spinaler Ebene^{59,81}
- Aktivierung deszendierender Schmerzhemmsysteme und Deaktivierung schmerzassoziierter Bereiche des limbischen Systems^{81,82}

Folglich ist Akupunktur eine in der Schmerztherapie häufig eingesetzte und bei verschiedenen Indikationen Evidenz-basierte Therapie⁸³⁻⁸⁵ mit niedriger Nebenwirkungsrate⁸⁶.

Ein therapeutischer juckreizlindernder Akupunkturreffekt konnte an gesunden Probanden in unterschiedlichen randomisierten kontrollierten Studien mit Placebovergleichsgruppen nachgewiesen werden. Belgrade et al.⁸⁷ fanden heraus, dass Akupunktur im Vergleich zu Placeboakupunktur die Dauer und Intensität eines Histamin-induzierten Juckreizes zu einem bestimmten Zeitpunkt und die Größe der auftretenden Hautreaktion vermindert, während der Juckreizbeginn und die maximale Intensität nicht beeinflusst wurden. Lundeberg et al.⁸⁸ zeigten, dass sowohl manuelle als auch Elektroakupunktur die maximale Intensität eines experimentell induzierten Juckreizes reduzierten, wenn die Akupunktur auf der Seite der Histamininjektion stattfand, wohingegen die Juckreizdauer unbeeinflussbar war. Ebenso konnte durch elektrische Ohrakupunktur der Histamin-induzierte Juckreiz in gesunden Probanden vermindert werden⁸⁹. Patienten mit atopischem Ekzem zeigten einen verminderten Allergen-induzierten Juckreiz und eine Verminderung der CD63 positiven basophilen Granulozyten nach Akupunktur⁹⁰. Den präventiven Effekt von Akupunktur auf Histamin-induzierten Juckreiz untersuchten Pfab et al.⁹¹: Verum-Akupunktur vermindert die Juckreizintensität, jedoch nicht die Hautreaktion. Klinisch zeigten sich außerdem bisher beim

urämischem Pruritus⁹², bei Rhinokonjunktivitis allergica bedingtem⁹³, sowie bei neuropathischem Juckreiz⁹⁴ Hinweise auf eine Wirksamkeit von Akupunktur.

Somit wurden schon mehrere Studien zu Akupunktur und zu experimentell-induzierten Juckreiz veröffentlicht. Sowohl der Histamin-induzierte als auch der Allergen-induzierte Juckreiz wurden anhand von Juckreiz-Modellen untersucht. In unterschiedlichen Ansätzen versuchte man die präventive und abortive Wirkung von Akupunktur auf experimentellen Juckreiz bei gesunden Probanden und bei Patienten mit atopischem Ekzem herauszufinden.

2. Zielsetzung

Das Hauptziel dieser Studie war die Untersuchung des Effekts verschiedener Akupunktur-Ansätze im Vergleich zur systemischen Standardtherapie mit Antihistaminika (Cetirizin) auf einen Allergen-induzierten Juckreiz (Typ1-Hypersensivität) und auf die ihn begleitenden Hautreaktionen. Es wurden mehrere unterschiedliche Untersuchungsansätze miteinander kombiniert und es wurde versucht die bisherigen Ergebnisse erneut zu verifizieren und auch neue Erkenntnisse zu gewinnen. Dabei wurden der Einfluss der präventiven Akupunktur, der abortiven Akupunktur und der Effekt einer Antihistaminika-Therapie auf Allergen-induzierten Juckreiz bei 20 Probanden mit atopischem Ekzem im Vergleich zu den jeweiligen Placebo-Behandlungen und zu einer Kontrollgruppe ohne Therapie untersucht.

Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der Akupunkturbehandlung und der Wirksamkeit in der Juckreizverminderung. Es stellt sich nun die Frage, ob die präventive oder die abortive Akupunktur einen wirkungsvolleren Effekt in der Juckreiz-Reduktion erzielt.

Außerdem wurde geprüft, inwieweit Akupunktur im Vergleich zu Cetirizin die Aufmerksamkeit bzw. die Konzentration während einer Juckreizbehandlung beeinflusst.

3. Materialien und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der für die Studie notwendigen Patienten fand auf zwei verschiedenen Wegen statt. Patienten, die schon an früheren Neurodermitis-Studien an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München teilgenommen hatten, wurden persönlich angeschrieben und um Teilnahme gebeten. Die restlichen Probanden wurden mithilfe eines Aushanges (Anlage 1) sowohl in der Technischen Universität München als auch in der Ludwigs-Maximilians-Universität auf die Studie aufmerksam gemacht. Am Anfang der Studie standen somit 20 Patienten zur Verfügung.

3.1.2 Einschlusskriterien

Patienten zwischen 18 und 55 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Als freiwillige Probanden dienten Erwachsene mit atopischem Ekzem und gleichzeitiger Sensibilisierung auf eines der folgenden Allergene:

- Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides farinae/pteronysinus*)
- Gräserpollen
- Birkenpollen
- Katzenepithelien
- Hundepithelien

Es erfolgte eine detaillierte Erfassung der Symptome der Patienten im Rahmen einer ärztlichen Voruntersuchung. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass ein Wert über 20 auf der SCORAD-Schwereskala (siehe Kapitel 3.2) erreicht wurde. Nach Aufklärung wurde eine schriftliche Zustimmung der Probanden eingeholt. Die gemessenen Ergebnisse wurden auf einem Erfassungsbogen festgehalten, welcher anschließend in eine anonymisierte Computerdatei aufgenommen wurde. Die Belange des Datenschutzes waren gewährleistet. Versicherungsschutz bestand für die Patienten durch die Versicherung der

Leiterin der Klinischen Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und Allergologie Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt (Helmholtz Zentrum München).

3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten wurden bei Vorliegen folgender Ereignisse von der Studie ausgeschlossen:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Minderjährigkeit (Alter < 18 Jahre)
- fehlende Entwicklung von Quaddel, Erythem und Juckreiz auf Allergenpricktest
- Medikation mit Antihistaminika innerhalb einer Woche vor Studienbeginn
- topische immunsuppressive Therapie an der Volarseite der Unterarme innerhalb zwei Wochen vor Studienbeginn
- Einnahme der Blutdruckmedikamentengruppen ACE-Hemmer bzw. Betablocker innerhalb von zwei Wochen vor Studienbeginn
- Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiv wirkenden Substanzen innerhalb eines Monats vor Studienbeginn
- Akupunkturkenntnisse
- schwere systemische Erkrankungen, insbesondere Herz-Kreislaufkrankungen

3.1.4 Ethikkommission

Alle Patienten erklärten ihr Einverständnis schriftlich und die Überprüfung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Technischen Universität München nach den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki.

3.2 Schweregradbeurteilung des atopischen Ekzems mit der SCORAD-Schwereskala

Zur Beurteilung des Schweregrades des atopischen Ekzems wurde die von der European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD) entwickelte SCORAD-Schweregradskala (SCORing Atopic Dermatitis) herangezogen^{95,96} (siehe Anlage 3). Diese unterteilt sich in drei Teile A, B und C.

Erfasst wird zum einen der Hautstatus des Patienten, wobei verschiedene Körperteile unterschiedlich stark gewichtet werden. Die Summe dieser einzelnen befallenen Hautflächen ergibt den Wert A, der die gesamte betroffene Körperoberfläche widerspiegelt.

Zum anderen wird der Schweregrad der Ekzeme anhand verschiedener Hautsymptomen beurteilt:

- Erythem
- Ödem/Papelbildung
- Nässen/Krustenbildung
- Exkoration
- Lichenifikation
- Trockenheit

Die Summe der jeweiligen Punkte (0 = keine Ausprägung, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung, 3 = schwere Ausprägung) ergibt den Wert B.

Die subjektiven Symptome Juckreizintensität und Schlaflosigkeit bewertet der Patient eigenständig anhand je einer visuellen Analogskala von Null bis Zehn, wodurch Wert C zustande kommt.

Durch eine unterschiedliche Gewichtung ($A/5 + 7*B/2 + C$) dieser drei einzelnen Teile wird der SCORAD-Wert ermittelt, wobei ein Maximum von 103 Punkten erreicht werden kann. Die Maximalvariante stellt die atopische Erythrodermie dar. Für die Diagnose „endogenes Ekzem“ mussten vier der folgenden sechs Kriterien erfüllt sein: Pruritus, typische Morphe (Ekzem, Lichenifikation, Papel), typische altersentsprechende Lokalisation, Atopiestigmata, atopische Anamnese, IgE-vermittelte Sensibilisierung.

3.3 Experimenteller, allergeninduzierter Juckreiz

Juckreiz wurde nach entsprechender Intervention unter Verwendung eines Skin-Prick-Modells⁹⁷ induziert. Dazu wurde auf der volaren Seite des dominanten Unterarms 3 cm proximal der distalen Handgelenksbeugefalte eine Allergenlösung je nach vorhandener Sensibilisierung vom Sofort-Typ (Typ-1-Allergie nach Coombs und Gell⁶) als einzelner Tropfen in wässriger Lösung auf die Haut aufgebracht (Hausstaubmilbe (Der p1 oder Der f1), Gräser (Timothy-Gräserpollen) oder Birkenpollen, Hunde- oder Katzenepithelien (Allergopharma, Reinbeck, Deutschland)). Anschließend wurde die Haut mit einer speziellen Lanzette⁶ oberflächlich angestochen. Nach etwa 120 Sekunden wurde der Tropfen mithilfe eines Zellulose-Pads vorsichtig entfernt. Nach einer mittleren Latenz von etwa 40 Sekunden stellte sich ein Juckreiz ein, der von einer Rötung und einer Quaddel begleitet wurde. Das maximale Juckreizempfinden entwickelte sich ab 120 Sekunden nach Allergenapplikation.

Diese Technik stellt ein Routineverfahren in allergologischen Ambulanzen dar und wurde bereits in mehreren Studien zu experimentellem Histamin- und Allergen-Juckreiz erfolgreich verwendet. Mittels Prick-Test gelangt die Allergenlösung an die dermo-epidermale Junktionszone, an der die Enden der Juckreiz-leitenden C-Fasern lokalisiert sind^{6,26}. Überdies hinaus induziert das Skin-Prick-Modell bei Histamin induziertem Juckreiz ein stärkeres Juckreizempfinden im Vergleich zur Iontophorese⁹⁸.



Foto 1: Skin-Prick-Modell

3.4 Temperaturmodulation

In unserer Studie wurde das von Pfab et al.⁹⁹ entwickelte biphasische Temperaturmodell verwendet. 60 Sekunden nach Setzen des Allergenreizes wurde die Hauttemperatur mit dem Temperaturmodulationsgerät (Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel) reguliert. Die dazugehörige Hautthermode (Größe 30 mm x 30 mm) wurde genau über dem Stimulusgebiet aufgesetzt und konnte dadurch die Haut wie erforderlich erwärmen oder kühlen. Diese Zeitspanne enthielt 27 gleiche, direkt aufeinanderfolgende Zyklen: Jeder Zyklus begann mit einem neutralen Block unter einer konstanten Hauttemperatur von 32 °C über 20 Sekunden. Daraufhin änderte sich die Temperatur innerhalb von 1,5 Sekunden (Absenkung um 5 °C/Sekunde) auf einen relativ kalten Block von 25 °C, der ebenfalls 20 Sekunden dauerte. Die Zeit bis zum Einsetzen des nächsten Zyklus betrug ca. 1,5 Sekunden (Anstieg um 5 °C/Sekunde). Der eingesetzte Temperaturbereich war das

Ergebnis umfangreicher Vorstudien⁹⁹ und wurde aufgrund seiner Fähigkeit konsistent juckende Empfindungen hervorrufen zu können ausgewählt – Juckreizzunahme während kalten, Juckreizabnahme während warmen Phasen⁹⁹. Die Temperatur wurde insgesamt 20 Minuten lang moduliert.

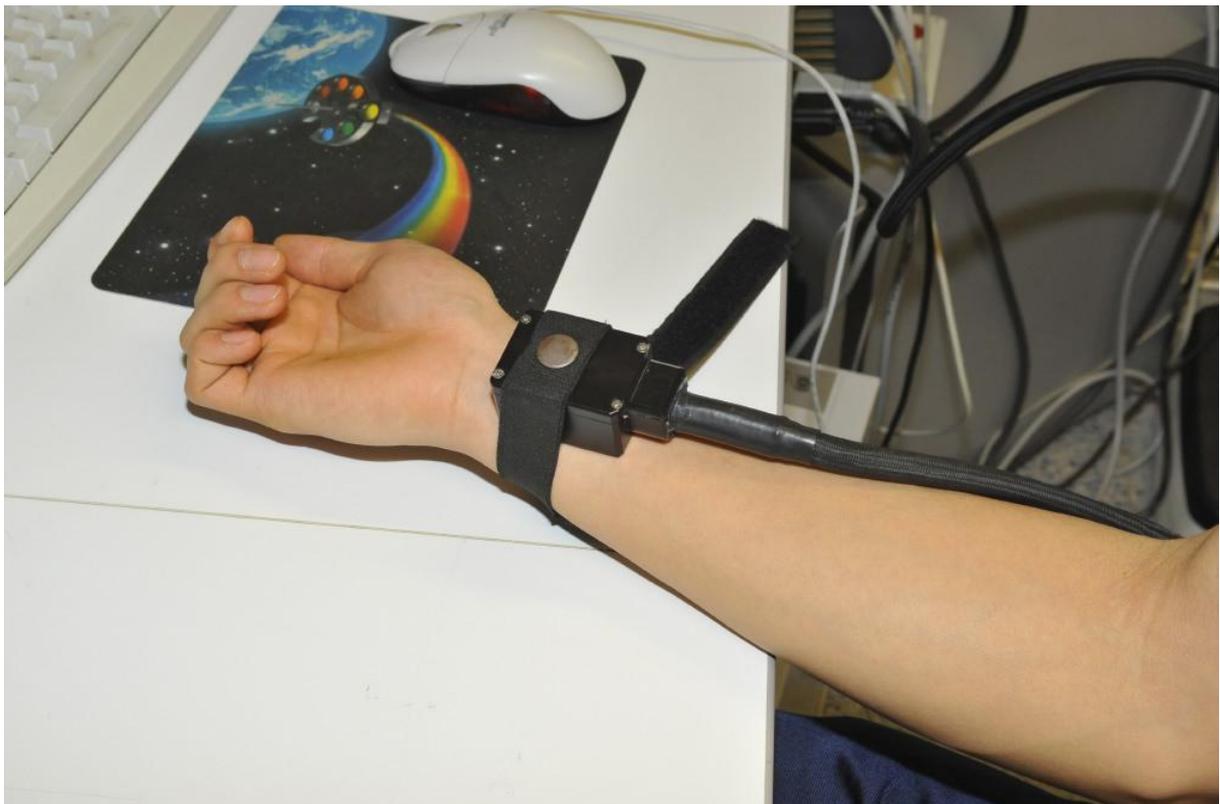


Foto 2: Temperaturmodulation

3.5 Juckreizbewertung

3.5.1 Juckreizbewertung mithilfe der Visual-Analogskala (VAS)

Während der Juckreizmodulation wurde die Juckreizintensität von den Probanden auf einer computerisierten, von 0 bis 100 reichenden Visuellen Analog-Skala (VAS) bewertet; „0“ war definiert als „kein Juckreiz“, „100“ als „maximaler Juckreiz“. Auf einem Drittel (33/100) der

VAS wurde der Interventionspunkt „Kratzschwelle“ angegeben. Oberhalb dieser Schwelle verspürte jede Person den deutlich ausgeprägten Wunsch zu kratzen, was jedoch weder erlaubt war noch durchgeführt wurde. Die Juckreiz-Intensität wurde quantitativ in Prozent der VAS angegeben. Die Probanden bewerteten selbstständig in 4-Sekunden-Abständen ihr Juckreizempfinden.

Die warmen Blöcke wurden unterteilt in die 4-Sekunden-Intervalle 1 bis 5, die kalten Blöcke in die Intervalle 6 bis 10. Die Neurosensory-Analyzer Thermode benötigt jeweils 1,5 Sekunden zwischen Intervall 5 und 6 und zwischen Intervall 10 und 1 zum Erreichen der Zieltemperatur. Die in diesen Intervallen erhobenen Daten wurden von den statistischen Analysen ausgeschlossen.

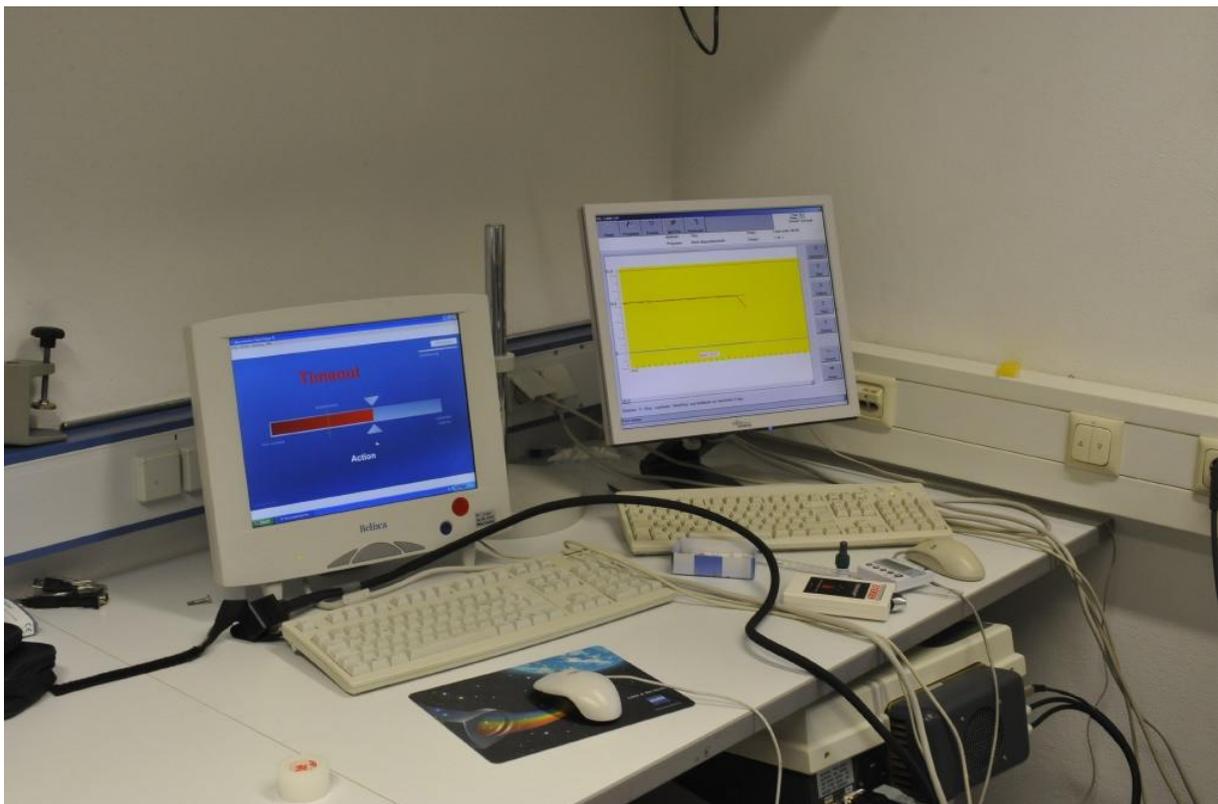


Foto 3: Visual-Analogskala



Foto 4: Bewertung des Juckreizes mithilfe der Visual-Analogskala (VAS)

3.5.2 Bewertung des Juckreizes anhand des Eppendorfer Juckreizfragebogens (EJF)

Nach der Juckreizbewertung mithilfe der Visuellen Analogskala sollten die Probanden den Eppendorfer Juckreizfragebogen ausfüllen (siehe Anlage 4). In der vorliegenden Studie wurde er in seiner Originalform herangezogen, um u.a. die affektive Komponente der subjektiven Juckreizempfindung der einzelnen Patienten bewerten zu können. Er wurde jeweils nach der Juckreizbewertung mithilfe der Visuellen-Analogskala und vor dem Durchführen des d2-Aufmerksamkeits-Belastungstests ausgefüllt.

Er ist ein Instrument zur Differenzierung der Qualität und qualitativen Erfassung der psychologischen Aspekte von Juckreiz^{100,101}. In Anlehnung an den McGill Schmerzfragebogen¹⁰² wurde er 1997 aus beschreibenden Charakteristika von über 500 Patienten mit juckenden Hautkrankheiten entwickelt; er gliedert sich in je einen vom Arzt und vom Patienten auszufüllenden Teil. In unserer Studie wurde nur der vom Patienten zu beantwortende Teil herangezogen. Dieser Patientenfragebogen enthält 80 Adjektive

(40 sensorisch deskriptive und 40 affektive), die hinsichtlich ihres Grades der Richtigkeit von 0 („trifft überhaupt nicht zu“) bis 4 („trifft auf meinen Juckreiz voll zu“) vom Patienten zu bewerten sind; dies wurde sowohl für den 25 °C-Block als auch für den 32 °C-Block ausgeführt. Da jeder Proband eigens befragt wurde, ob während des Versuchs ein Schmerzempfinden auftrat, und dies bei allen Probanden nicht der Fall war, wurde das Item „schmerzend“ ausgeschlossen.

3.6 d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest

Beim d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest nach Brickenkamp¹⁰³, welcher am Ende jeder Sitzung durchgeführt wurde, handelt es sich um einen Durchstreichtest.

Der Durchstreichtest gehört zur Kategorie der allgemeinen Leistungstests, das heißt es werden keine speziellen Fähigkeiten beim Probanden vorausgesetzt. Es handelt sich um einen Test, der lediglich eine Kenntnis der verwendeten Zeichen voraussetzt. Er erfasst allgemeine Voraussetzungen, wie z.B. logisches Denken, räumliches Vorstellungsvermögen, und erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration¹⁰³. Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize werden gemessen und somit wird die Beurteilung der individuellen Aufmerksamkeit und Konzentration ermöglicht.

Der Test d2 gehört zu den am häufigsten eingesetzten psychodiagnostischen Verfahren¹⁰⁴. Im Bereich der klinischen Psychologie findet er die häufigste Anwendung, wird aber auch in der pädagogischen und in der Arbeits- und Verkehrspsychologie eingesetzt¹⁰³. Er kann universell zur Diagnostik der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit genutzt werden¹⁰³.

Auf dem Testbogen befinden sich 14 Zeilen, bestehend aus jeweils 47 Zeichen. Insgesamt gibt es 16 verschiedene Zeichen, die aus den Kombinationen der Buchstaben „d“ und „p“ mit einem, zwei, drei, oder vier Strichen entstanden sind. Aus dieser Reihenfolge soll von den Probanden jedes „d“ mit zwei Strichen durchgestrichen bzw. markiert werden. Diese Zeichen

werden als relevant bezeichnet, alle anderen als irrelevant. Die relevanten Zeichen kamen im Vergleich zu den irrelevanten im Verhältnis 1:1,2 vor¹⁰³. Die Probanden hatten dafür vier Minuten dafür Zeit.

Es wurden verschiedene Parameter mithilfe von Schablonen ausgewertet:

- GZ = Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen: Es werden alle Zeichen unabhängig ob relevant oder irrelevant gezählt
- F = Fehlerrohwert: Summe aller Fehler
- GZ-F = Gesamtleistung: die Anzahl der bearbeiteten Zeichen minus des Fehlerrohwertes

Mehrere Untersuchungen zur Reliabilität des d2-Testes liegen vor. Unabhängig vom Autor oder der Stichprobe konnten fast immer Reliabilitätskoeffizienten von $r > 0.90$ erreicht werden¹⁰⁴. Die Werte zeigten ebenfalls eine hohe Stabilität¹⁰⁴. Das bedeutet, dass auch bei mehrfacher Anwendung des Tests vergleichbare Werte erhoben werden können.

p	d	p	p	d	d	d	d	p	d
d	d	d	d	p	p	d	p	d	p
d	d								
		p	d	d	d	p	p	d	p

Anlage 5: d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest (Ausschnitt)

3.7 Studiendesign

Das Studiendesign war ein blinder, randomisierter, prospektiver, 7-armiger, crossover-, Placebo-kontrollierter Versuch an 20 Patienten mit atopischem Ekzem. Die Patienten stellten ihre eigenen Kontrollen dar. Der Akupunkturarzt und derjenige, der den Versuch durchführte (Untersucher), waren zwei verschiedene Personen.

Die Patienten durchliefen in unterschiedlicher – per Zufallsprinzip eingeteilter Reihenfolge - folgende sieben Gruppen:

- „Verumpunkt“-Akupunktur vor Juckreizinduktion (VAp)
- „Placebopunkt“-Akupunktur vor Juckreizinduktion (PAp)
- „Verumpunkt“-Akupunktur während und nach Juckreizinduktion (VAa)
- „Placebopunkt“-Akupunktur während und nach Juckreizinduktion (PAa)
- Verum-Cetirizin vor Juckreizinduktion (VC)
- Placebo-Cetirizin vor Juckreizinduktion (PC)
- keine Intervention (NI)

Je nach Gruppe wurde das Allergen vor oder nach entsprechender Intervention mithilfe eines Pricktests an der Volarseite des dominanten Unterarms appliziert. Nach dem Juckreizstimulus erfolgte eine kontinuierliche Messung der Juckreizintensität, welche die Probanden quantitativ in Prozent einer Visual-Analog-Skala (VAS) in 4-Sekunden-Intervallen über einen Zeitraum von 20 Minuten angeben mussten. Währenddessen fand eine Temperaturmodulation statt, wie unter 3.4 beschrieben (siehe Foto 4). Zehn Minuten nach Beginn des Rating-Programms wurden Quaddel- und Rötungsreaktionen sowie die Temperatur am Stimulusort gemessen. Nach 20 Minuten endete das Rating-Programm und die Quaddel- und Rötungsreaktionen sowie die Temperatur wurden erneut gemessen. Anschließend beantworteten die Probanden den Eppendorfer Juckreizfragebogen (EJF) und führten den d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest durch.

3.7.1 Akupunkturverfahren (VAp, PAp, VAa, PAa)

Während der der Juckreizinduktion vorausgehenden „Verumpunkt“-Akupunktur (VAp) lagen die Patienten in bequemer Position auf der Behandlungsliege.



Foto 5: präventive "Verumpunkt"-Akupunktur (VAp)

Die „Verumpunkte“ befanden sich auf dem Arm der dominanten Körperhälfte der Versuchspersonen an den Stellen DI-11 (11. Punkt des Dickdarm-Meridians bzw. Quchi, lokalisiert am Ellbogen am Mittelpunkt der Linie, die das laterale Ende der transversalen Kubitalfalte und die laterale Epikondyle des Humerus verbindet) und HT-3 (Punkt ShaoHai, zwischen dem ulnaren Ende der Ellbogenfalte und dem medialen Epikondylus des Humerus).

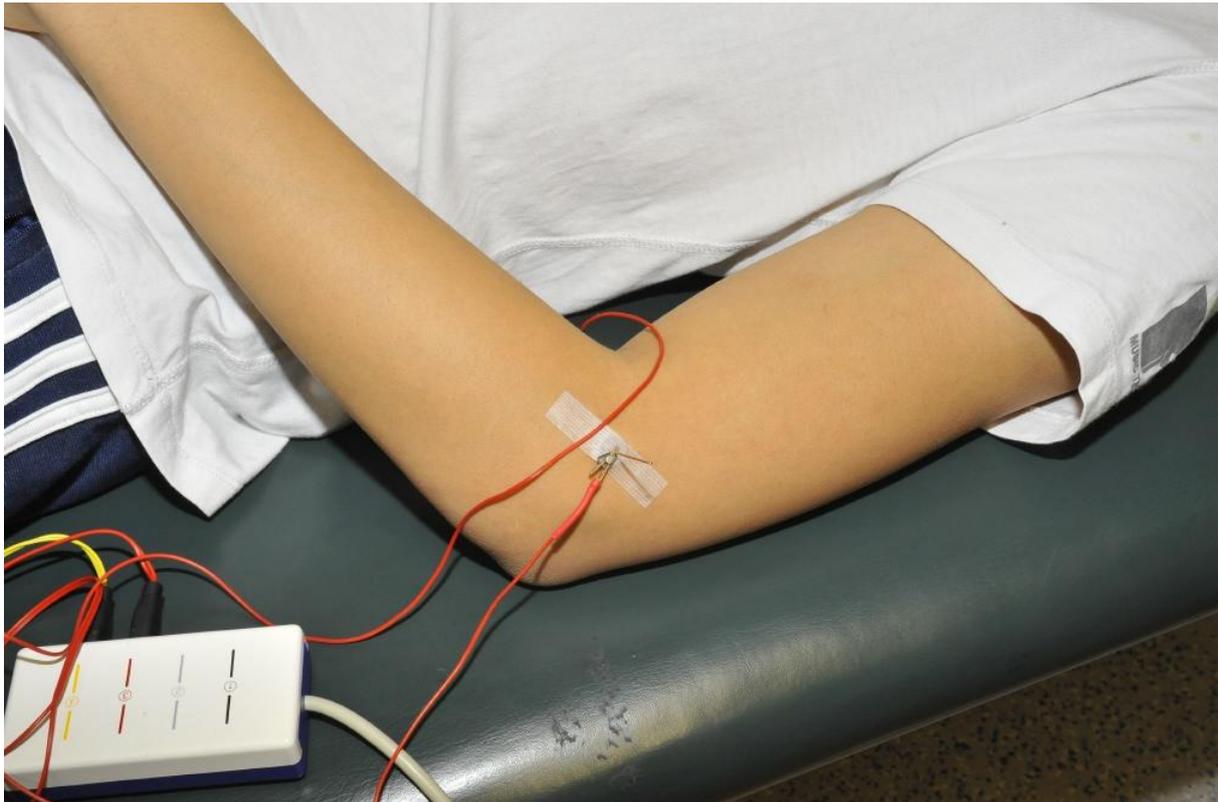


Foto 6: "Verumpunkte" auf dem Arm der dominanten Körperhälfte DI-11 und HT-3 (VAp)

Am Bein befanden sich die Akupunkturnadeln an den Stellen Ma-34 (34. Punkt des Dickdarm-Meridians bzw. LiangQiu, 2 cm oberhalb der oberen lateralen Patellagrenze) und Mi-10 (10. Punkt des Dickdarm-Meridians bzw. XueHai, 2 cm oberhalb der oberen medialen Patellagrenze).

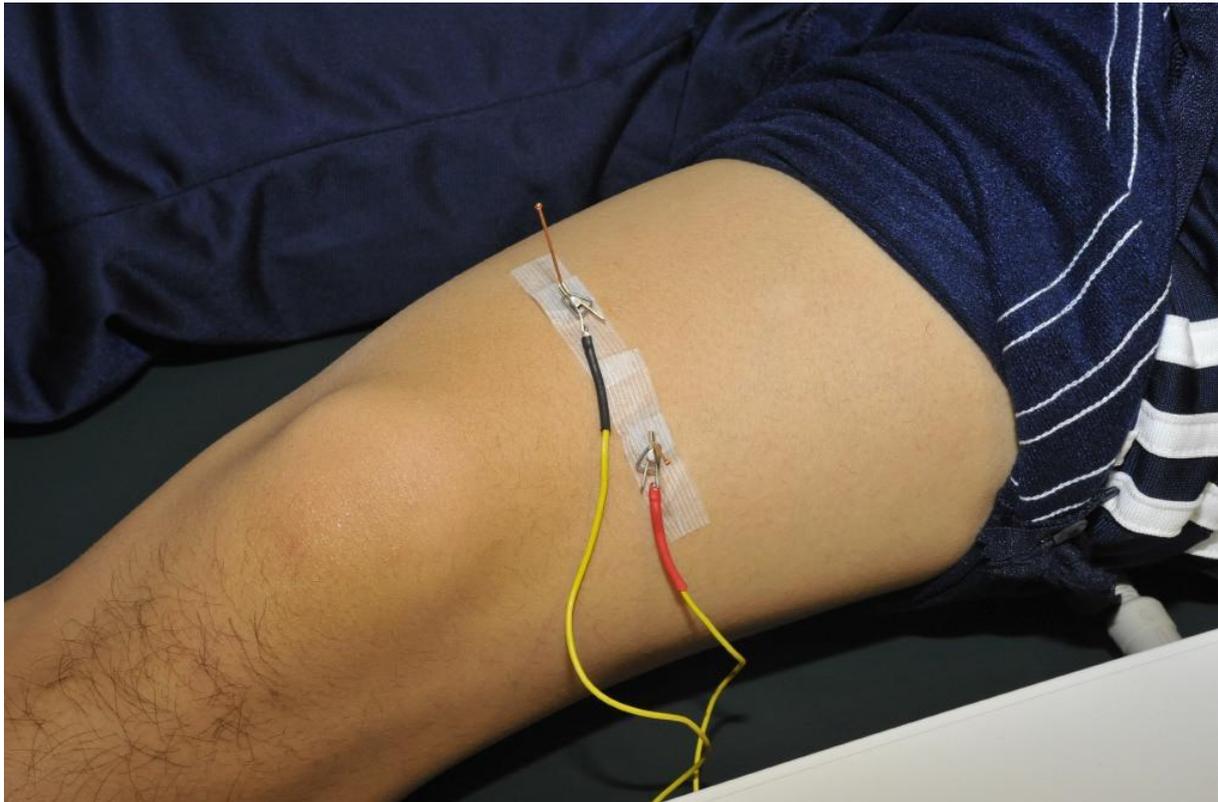


Foto 7: „Verumpunkte“ auf dem Bein der dominanten Körperhälfte: Ma-34 und Mi-10 (VAp)

Diese Punkte sind gemäß einem Standardlehrbuch der traditionellen chinesischen Medizin wichtig bei der Behandlung kutanen Juckreizes¹⁰⁵. Die Punkte Quchi und XueHai zeigten in vorangegangenen, experimentellen randomisierten Studien einen punktspezifischen Effekt in der Therapie des atopischen Ekzems¹⁰⁶. Ebenso konnte die Bedeutung der Punkte in der Therapie sowohl des perinealen¹⁰⁷ als auch des urämischen Pruritus⁹² nachgewiesen werden.

Sterile Nadeln aus rostfreiem Stahl (0,25 mm x 40 mm) wurden 2-3 cm tief eingebracht, mit Plastikringen fixiert, 2 Sekunden lang durch Rotationsbewegungen manipuliert und elektrisch mit einer Frequenz von 100 Hz und einer Stromstärke gerade unterhalb der Schmerzgrenze (Schwa-Medico AS-Super 4) stimuliert. Nach 20 Minuten entfernte der Akupunkturarzt die Nadeln ohne Manipulation.

Die der Juckreizbewertung vorausgehende „Placebopunkt“-Akupunktur (PAp) wurde ebenfalls in liegender Position an folgenden Punkten des Armes der dominanten Körperhälfte durchgeführt: SH-1: 2 cm proximal und volar von Akupunkturpunkt Dü-7, welcher sich 5 cm proximal der Handgelenksbeugefalte auf der ulnaren Seite befindet; und SH-2: 2 cm distal von Dü-7. Zusätzlich an folgenden Punkten der Schulter: SH-3: Mittelpunkt des akromialen Teils des Muskulus Deltoideus; SH-4: 2cm anterior und distal von SH-3.

Diese Punkte sind nahe der „Verumpunkte“ und in denselben Dermatomen wie diese lokalisiert, gehören aber nicht zum klassischen Meridiansystem und sind bisher nicht als Akupunkturpunkte anerkannt. Verwendet wurden spezielle Placebo-Akupunktornadeln (0,3 mm x 30 mm), die durch Fixierung mit Plastikringen auf die Haut aufgebracht, jedoch nicht in die Haut eingebracht wurden. In früheren randomisierten, kontrollierten Studien fand man heraus, dass für die Probanden kein Unterschied zwischen dem „Verumpunkt“-Akupunkturverfahren und dem „Placebopunkt“-Akupunkturverfahren bestand¹⁰⁸. Die Nadeln wurden an das gleiche elektrische Stimulationsgerät angeschlossen wie bei VAp und nach 20 Minuten entfernt. Die Patienten wurden jeweils gefragt, ob der Stimulationsreiz noch unterhalb der Schmerzgrenze sei. Da die Placebo-Nadeln keinen direkten Hautkontakt hatten, fand die elektrische Stimulation nur scheinbar statt.

Bei den Akupunkturverfahren, die während des Versuches (VAa, PAa) zur Anwendung kamen, wurde die Akupunktur auf dem Arm der dominanten Körperhälfte durchgeführt. 20 Minuten lang mussten nun die Versuchspersonen mit jeweils der anderen Hand per Mausclick mittels des Rating-Programmes den Juckreiz bewerten. Nach 20 Minuten wurden die Akupunktornadeln ohne Manipulation entfernt.

Im Vergleich zu VAp gab es nur die Akupunkturpunkte DI-11 und HT-3 am Arm. Das Akupunkturverfahren war dem von VAp angeglichen.

Die Placebo-Akupunktur PAa erfolgte am Arm der dominanten Körperhälfte an den Punkten SH-1 und SH-2. Verwendet wurden ebenfalls Placebo-Akupunktornadeln und das Verfahren war dem von PAp angeglichen.

Im präventiven Ansatz (VAp und PAp) waren die Akupunkturbehandlungen vor der Juckreizinduktion und -bewertung abgeschlossen, im abortiven Ansatz (VAa und PAa) fanden sie währenddessen statt.

Den Probanden wurde vor der Studie mitgeteilt, dass vier verschiedene Akupunkturformen mit unterschiedlichen elektrischen Stimulationsverfahren untersucht würden.

3.7.2 Behandlung mit dem Antihistaminikum Cetirizin (VC) bzw. einem Placebo-Präparat (PC)

Die Verum-Gruppe bekam 45 Minuten vor Beginn des Versuchs Cetirizin 5 mg (Ratiopharm) in Tablettenform. Cetirizin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der H1-Rezeptor-Antagonisten der zweiten Generation, die zur Linderung von Beschwerden bei Neurodermitis, Juckreiz, Allergien, Urtikaria und anderen allergischen Hauterkrankungen eingesetzt wird. Für diese Gruppe der neueren, weniger sedierenden Antihistaminika gibt es eine Reihe von Studien, die eine positive Wirkung sowohl auf Juckreiz als auch auf das atopische Ekzem beschreiben^{109,110}. Cetirizin besitzt darüber hinaus antiallergische Wirkung, indem es die Eosophilenmigration beeinflusst^{111,112}. Über Cetirizin ist bekannt, dass es die höchste Plasmakonzentration 1 h nach Einnahme aufweist¹¹³.

Ebenfalls 45 Minuten vor Versuchsstart nahm die Placebo-Gruppe ein Placebo-Präparat von Synopharm ein, welches dem Verum-Präparat im Aussehen sehr ähnlich war.

Den Patienten wurde mitgeteilt, dass sie Standardmedikamente zur Linderung des Juckreizes einnehmen.

3.7.3 Keine Intervention (NI)

Als Kontrolle diente eine Negativkontrolle ohne Intervention. Negativkontrollen sind bei medizinischen Studien nötig, um den Hintergrundwert zu ermitteln. Sie sind Kontrollansätze, die in allen Punkten mit dem experimentellen Ansatz identisch sind bis auf das Fehlen des Faktors, der Gegenstand der Untersuchung ist. In der vorliegenden Studie stellt die jeweilige Intervention diesen Faktor dar.

3.8 Messparameter und Zielgrößen

Hauptmessparameter war die Juckreizintensität. Diese wurde während der Temperaturregulierung auf einer mithilfe einer speziellen Software auf einem Laptop digitalisierten, von 0-100 reichenden Visuellen Analogskala in 4-Sekunden-Abständen bewertet.

Als Nebemessparameter sind folgende anzusehen:

- Erythemgröße nach 10 bzw. 20 Minuten
- Quaddelgröße nach 10 bzw. 20 Minuten
- Hauttemperatur nach 10 bzw. 20 Minuten
- subjektive Juckreizempfindung (EJF)
- Konzentrationsleistung (d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest)

Die Messung der Quaddel- und Erythemgröße sowohl nach 10 als auch nach 20 Minuten erfolgte anhand des Durchschnitts vier perpendikulärer Radien.

Die Hauttemperatur wurde mit Derma Temp (Exergen Cooperation) gemessen. Mit diesem Gerät werden durch Infrarotstrahlung die Hautperfusionsunterschiede gemessen, und dadurch die Hauttemperatur bestimmt¹¹⁴.

Mithilfe des Eppendorfer Juckreizfragebogens wurde die subjektive Juckreizempfindung gemessen. Sowohl deskriptive/emotionale Items als auch Gesamt-/Einzelitems wurden getrennt betrachtet.

Für den am Ende der Sitzung durchgeführten d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest nach Brickenkamp hatten die Probanden vier Minuten Zeit. Auf diese Weise wurden Konzentrationsleistung und Aufmerksamkeit nach der jeweiligen Sitzung gemessen.

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen beurteilen zu können, wurden Geschlecht, Alter, Rechts- bzw. Linkshändigkeit und der SCORAD-Wert notiert.

3.9 Verblindung

Am Ende der Studie wurden die Probanden nach Verum- und Placebo-Akupunktur befragt. Sie sollten für jede der vier Akupunktursitzungen angeben, bei welcher es sich davon um Placebo- bzw. Verum-Akupunktur gehandelt hatte. Außerdem sollten sie die zwei Tabletteneinnahmen differenzieren, wann sie Cetirizin und wann sie das Placebo-Präparat zu sich genommen hatten. Die Antwort „nicht sicher“ war ebenso erlaubt.

3.10 Statistische Auswerteverfahren

Die Eingabe der Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007, die Auswertung darüber hinaus auch mit SPSS und SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)

Für die Auswertung sollte die Hypothese geprüft werden, dass ein Unterschied bezüglich der Messparameter zwischen den Gruppen besteht. Zunächst wird dafür folgende Nullhypothese getestet: H^0 : Die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht. Die Alternativhypothese H^1 lautet dann: Die Ergebnisse unterscheiden sich signifikant. Der α -Fehler wird auf 0.05 festgelegt; d.h. mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wird H^1 angenommen, obwohl H^0 zutrifft.

Soweit nicht anders angegeben, werden Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. P-Werte unter 0.05 wurden als statistisch signifikant, P-Werte kleiner 0.001 als hoch signifikant betrachtet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Alle Parameter wurden mithilfe des Kolmogorow-Tests auf ihre Normalverteilung geprüft. Die Bonferroni-Korrektur der P-Werte für multiples Testen wurde verwendet, um die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen zu neutralisieren¹¹⁵.

Im Voraus wurden die zehn wichtigsten Paarvergleiche für die Datenanalyse festgelegt:

- NI-VAp
- NI-VAa
- NI-VC
- PAp-VAp
- PAa-VAa
- PC-VC
- VAp-VC
- VAa-VC
- PC-PAp
- PC-PAa

3.10.1 Auswertung des Hauptmessparameters

Die Probanden bewerteten die jeweilige Juckreizintensität mit Hilfe der visuellen Analogskala. Lineare gemischte Regressionsmodelle (linear mixed regression models LMM) wurden zur Beurteilung der Unterschiede in der Juckreizintensität zwischen den sieben verschiedenen Gruppen verwendet. Der LMM-Ansatz entspricht den Spezifika der Längsschnittdaten und berücksichtigt Korrelationen wiederholter Messungen. In der LMM-Analyse wurden die Unterschiede zwischen den Randmitteln unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Juckreizbewertungsdauer, der Temperatur (warm/kalt) und der Wechselwirkung von Dauer und Temperatur bestimmt. Die Personen wurden als zufällige Effekte angesehen. Die LMM Analyse erfolgte mittels SAS Software, Version 9.2 des SAS Systems für Windows (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

3.10.2 Auswertung der Nebennessparameter

Für die Auswertung der Nebennessparameter wurden Regressionsanalysen verwendet. Man verglich paarweise die Gruppenunterschiede unter Berücksichtigung wiederholter Messungen (Bonferroni-korrigierte Messwerte). Jeder dieser sieben Parameter wurde zusätzlich auf Gruppenheterogenität mithilfe eines Gesamttests, dem Wald-Chi-Square-Test, getestet. Mit dem Wald-Chi-Square-Test wird geprüft, ob eine oder alle unabhängigen Variablen einen signifikanten Beitrag zu einem generalisierten linearen Regressionsmodell liefern.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

20 Patienten mit atopischem Ekzem wurden in die Studie eingeschlossen (siehe Anlage 6). Davon waren 14 weiblich, 6 männlich und das mittlere Alter lag bei 23.3 ± 1.7 Jahren. Bei allen Probanden konnte man SCORAD-Werte über 20 ermitteln, wobei der mittlere Wert bei 44.5 ± 5.6 lag. Alle Patienten wiesen eine Typ-1-Sensibilisierung (Allergie vom Soforttyp) mit klinischer Relevanz auf, allerdings gegen unterschiedliche Hauptallergene:

- Dermatophagoides pteronyssinus: n=9
- Dermatophagoides farinae: n=3
- Gräserpollen: n=4
- Birkenpollen: n=1
- Katzenepithelien: n=2
- Hundepithelien: n=1

95 % der Patienten (19/20) berichteten über Juckreiz, der von einer Rötung und einer Quaddel begleitet wurde, nach einer mittleren Latenz von etwa 40 Sekunden nach Allergenapplikation. Das maximale Juckreizempfinden entwickelte sich ab 120 Sekunden nach Allergenapplikation. Die Patienten berichteten keinen Punktionsschmerz, was vermutlich an der flachen, sehr oberflächlichen Punktion lag.

Bei einem Patienten entwickelte sich kein Juckreiz, woraufhin dieser von der Studie ausgeschlossen wurde. 19 Probanden konnten letztendlich an der Studie teilnehmen.

4.2 Modell eines biphasischen Juckreizgeschehens

Mithilfe der LMM-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass die Zeit ($p = 0.049$) einen signifikanten, die Temperatur ($p < 0.001$) und die Intervention ($p < 0.001$) einen hoch signifikanten Einfluss auf die VAS-Antwort hatten. Überdies hinaus war ebenso die Wechselwirkung zwischen Zeit und Temperatur höchst signifikant ($p < 0.001$): es kam zu einem Anstieg der VAS-Antwort in der kalten Phase im Verlauf der Zeit und zu einem stetigen Abfall der VAS-Antwort unter warmen Bedingungen.

4.2.1 Temperaturregulierung: kalte Blöcke versus warme Blöcke

Es wurde der Einfluss sowohl der Bewertungsdauer als auch der Behandlung auf die VAS-Werte getrennt für warme (32 °C) und kalte Phasen (25 °C) untersucht. Innerhalb beider Temperaturphasen konnte man signifikante Auswirkungen der Dauer, der Behandlung und ebenso eine hoch signifikante Abhängigkeit der Dauer von der Gruppe nachweisen.

In Tabelle 1 sind die geschätzten VAS-Mittelwerte für die Kalt- sowie die Warmphasen dargestellt. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, gab es eine konsequente Abnahme der mittleren VAS-Werte in allen Gruppen beim Vergleich der VAS-Werte unter kalten und unter warmen Bedingungen ($p < 0.001$). Sowohl bei jeder einzelnen Testperson als auch bei der gesamten Gruppe wurden signifikante Unterschiede zwischen den Intervallen in Bezug auf die Juckreizintensitätsbewertungen gemäß der Visual-Analog-Skala (VAS) festgestellt. Die mittlere Reduktion der VAS-Werte wurde auf 1 mm bis 6 mm unter den einzelnen Gruppen geschätzt. Unabhängig von der Temperatur ergaben sich die höchsten VAS-Werte für die Gruppen NI, PAp, PC; der niedrigste Wert für die Gruppe VAa. Die geschätzte mittlere Veränderung (in mm) pro vier Sekunden Zeitintervall betrug $+2,7$ (95 % KI: $+2,4$ bis $+2,9$) unter kalten Bedingungen und $-2,2$ (95 % KI: $-2,5$ bis $-2,0$) unter warmen Bedingungen.

	Temperaturbedingung			
	kalt		warm	
Inter-vention	Geschätzter Mittelwert	95 % KI	Geschätzter Mittelwert	95 % KI
1 - NI	48,7	(47,5 – 49,8)	42,7	(41,6 – 43,7)
2 - PAp	42,5	(41,4 – 43,5)	37,1	(36,3 – 38,0)
3 - PAa	38,9	(37,7 – 40,0)	33,9	(33,0 – 34,9)
4 - PC	41,4	(40,3 – 42,4)	38,0	(37,1 – 39,0)
5 - VAp	38,3	(37,1 – 39,4)	36,8	(35,7 – 37,9)
6 - VAa	34,2	(33,1 – 35,2)	29,5	(28,6 – 30,4)
7 - VC	38,9	(37,9 – 40,0)	34,6	(33,7- 35,5)

Tabelle 1: Betrachtung der mittleren VAS-Antwort und der 95 % Konfidenzintervalle getrennt für warme und kalte Phasen

4.2.2 Quantitative Bestimmung der Juckreizintensität in Visual-Analog-Skalen (Temperaturunabhängig)

In Tabelle 2 sind die geschätzten Mittelwerte für die unterschiedlichen Behandlungen mit einem Konfidenzintervall von 95 % angezeigt. Den höchsten mittleren VAS-Wert von 46 Punkten errechnete man für die Kontrollgruppe (NI). Der niedrigste VAS-Wert war das Ergebnis von VAa; er betrug 32 VAS-Punkte. Wie aus der Tabelle ersichtlich, waren die geschätzten Mittelwerte von VAS zwischen PAp und PC statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Mittelwert: 40 Punkte VAS), ebenso nicht signifikant unterschiedlich waren PAa und VC (Mittelwert: 37 VAS-Punkte). Die eher kleine Differenz von weniger als 1 Punkt VAS zwischen VAp und VC war ebenfalls nicht signifikant. Aufgrund einer hohen Frequenz an Messungen waren die berechneten Standardfehler und die entsprechenden 95 % Konfidenzintervalle ziemlich klein und eng. Dadurch waren alle anderen Gruppenunterschiede in einem zweiseitigen 5 %-Niveau signifikant.

Intervention	Geschätzter Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	
1- NI	45,7	44,9	46,5
2- PAp	39,9	39,2	40,5
3- PAa	36,4	35,7	37,2
4 - PC	39,7	39,0	40,5
5- VAp	37,6	36,8	38,4
6- VAa	31,9	31,2	32,6
7- VC	36,8	36,1	37,5

Tabelle 2: Mittlere Juckreizintensität und 95 % Konfidenzintervalle der sieben Interventionen

In Abbildung 1 werden die Unterschiede zwischen den geschätzten Mittelwerten in ausgewählten Gruppenvergleichen dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mittleren VAS-Werten zeigen sich in Konfidenzintervallen, welche die Null-Referenz-Linie nicht kreuzen. Sowohl der Interventionsvergleich PAp/PC also auch VAp/VC kreuzen diese Linie, ihre Konfidenzintervalle weisen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Alle anderen Vergleiche kreuzen diese Linie nicht, sind dementsprechend signifikant unterschiedlich. Der größte Unterschied ist zwischen NI und VAa zu beobachten.

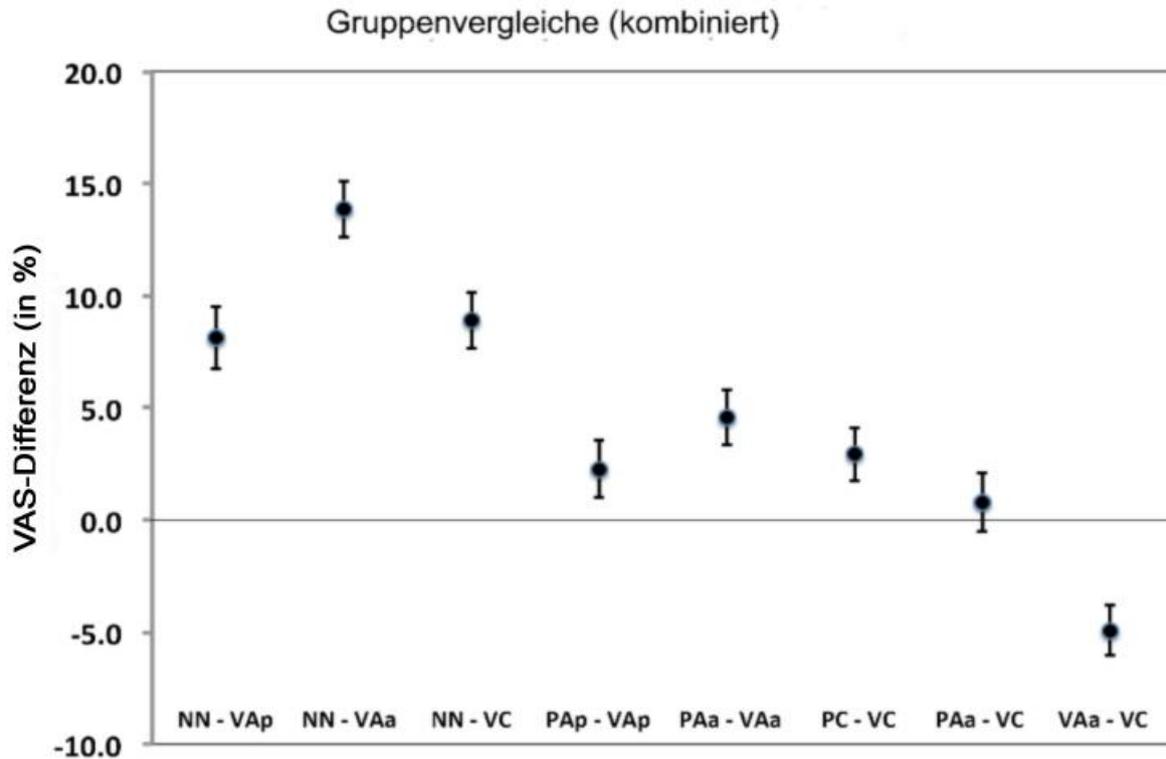


Abbildung 1: Gruppenvergleiche: Unterschiede zwischen den geschätzten Randmitteln basierend auf dem linearen gemischten Regressionsmodell für VAS. Zeit, Temperatur (Wechselwirkung zwischen Zeit und Temperatur) und Intervention wurden als gleichzeitige Variablen angesehen

4.2.3 Quantitative Bestimmung der Juckreizintensität in Visual-Analog-Skalen (Temperaturabhängig)

Bei jedem Zyklus wurde die Juckreizintensität im Allgemeinen während der 25 Grad-Blöcke als höher wahrgenommen als während der 32 Grad-Blöcke. Wie man in Tabelle 2 sehen kann, betrug sie in der kalten Phase 48,7 (NI), 42,5 (PAp), 38,9 (PAa), 41,4 (PC), 38,3 (VAp), 34,2 (VAa), 38,9 Prozentpunkte (VC) und in der warmen Phase 42,7 (NI), 37,1 (PAp), 33,9 (PAa), 38,0 (PC), 36,8 (VAp), 29,5 (VAa), 34,6 Prozentpunkte (VC). Die mittlere Juckreizintensität in Bezug auf alle Gruppen zusammen lag bei 40,41 % während des 25 Grad-Blocks und 34,7 % während des 32 Grad-Blocks.

In Abbildung 2 sind die geschätzten Unterschiede der mittleren VAS-Werte für die Warm- und Kaltblöcke dargestellt.

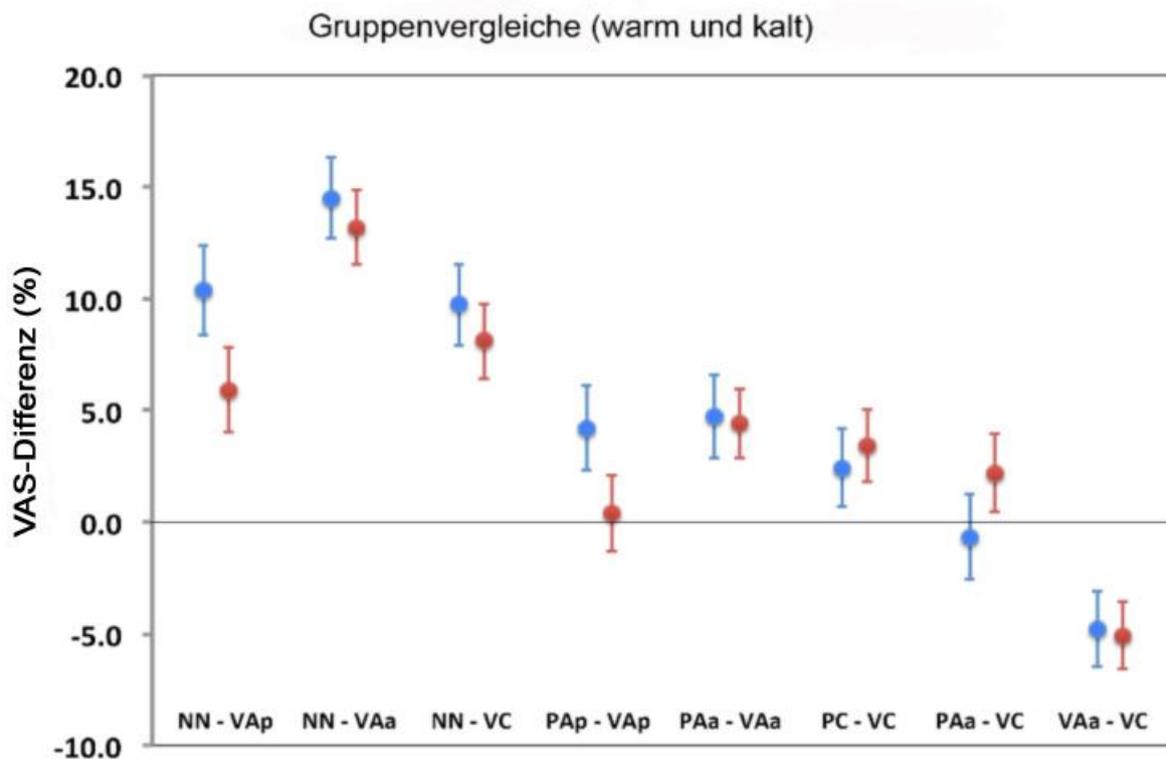


Abbildung 2: Gruppenvergleiche: Unterschiede zwischen den geschätzten Mittelwerten basierend auf dem linearen gemischten Regressionsmodell für VAS; blau=kalte Phase, rot=warme Phase

4.2.4 Zeitliche Analyse der Blöcke

In Abbildung 3 wurden jeweils sechs aufeinanderfolgende 4-Sekunden-Intervalle der Kalt- und Warmphasen getrennt dargestellt, um die Dynamik in den einzelnen Phasen besser veranschaulichen zu können. Für die kältere Phase betrug der mittlere VAS-Anstieg pro 4 Sekunden $2,7 \pm 0,13$ Punkte ($p < 0.001$) und für die Warmphase ermittelte man, dass pro 4 Sekunden die VAS sich um $2,2 \pm 0,14$ ($p < 0.001$) verminderte. Dieser statistisch hoch

signifikante Interaktionseffekt ist bei den Gruppen NI, PAp, PAa, VAa und PC ersichtlich, weniger bei VC und VAp.

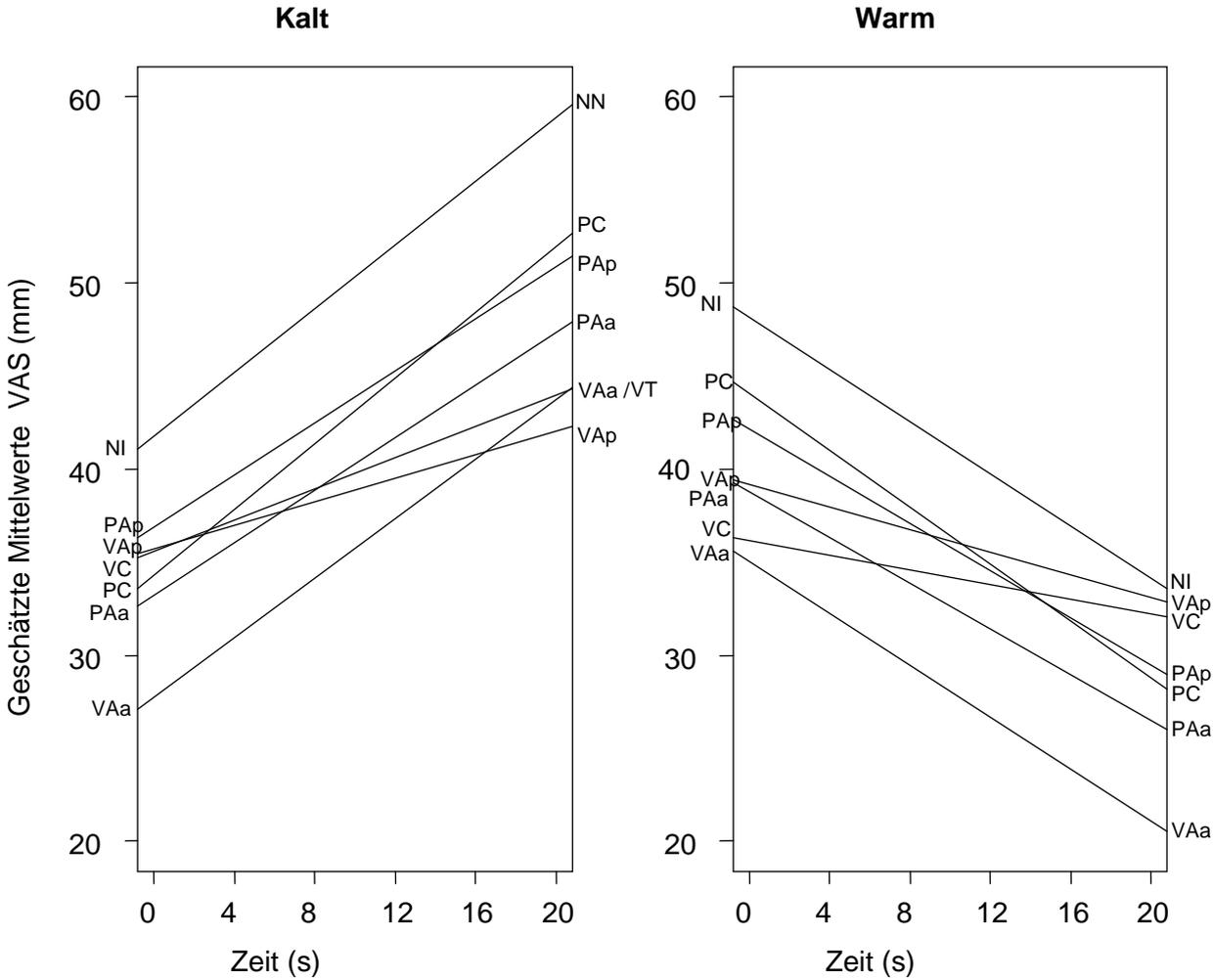


Abbildung 3: 4-Sekunden-Intervalle getrennt für Kalt- und Warmphasen

4.3 Quantitative Bewertung der Juckreizintensität (Hautreaktionen)

4.3.1 Erythem nach 10 Minuten

Die entsprechenden mittleren Durchmesser der Hautrötungen nach 10 Minuten lagen bei $9,0 \pm 2,4 \text{ cm}^2$ (NI), $8,5 \pm 2,5 \text{ cm}^2$ (PAp), $6,8 \pm 1,8 \text{ cm}^2$ (PAa), $8,5 \pm 2,3 \text{ cm}^2$ (PC), $6,7 \pm 1,9 \text{ cm}^2$ (VAp), $6,5 \pm 2,5 \text{ cm}^2$ (VAa), $7,3 \pm 2,8 \text{ cm}^2$ (VC). Signifikante Unterschiede unter Berücksichtigung wiederholter Messungen fand man zwischen NI und PAa ($p = 0.015$), NI und VAa ($p = 0.003$) und zwischen PAp und VAp ($p = 0.034$). Die Gruppenheterogenität lag bei $p < 0.001$.

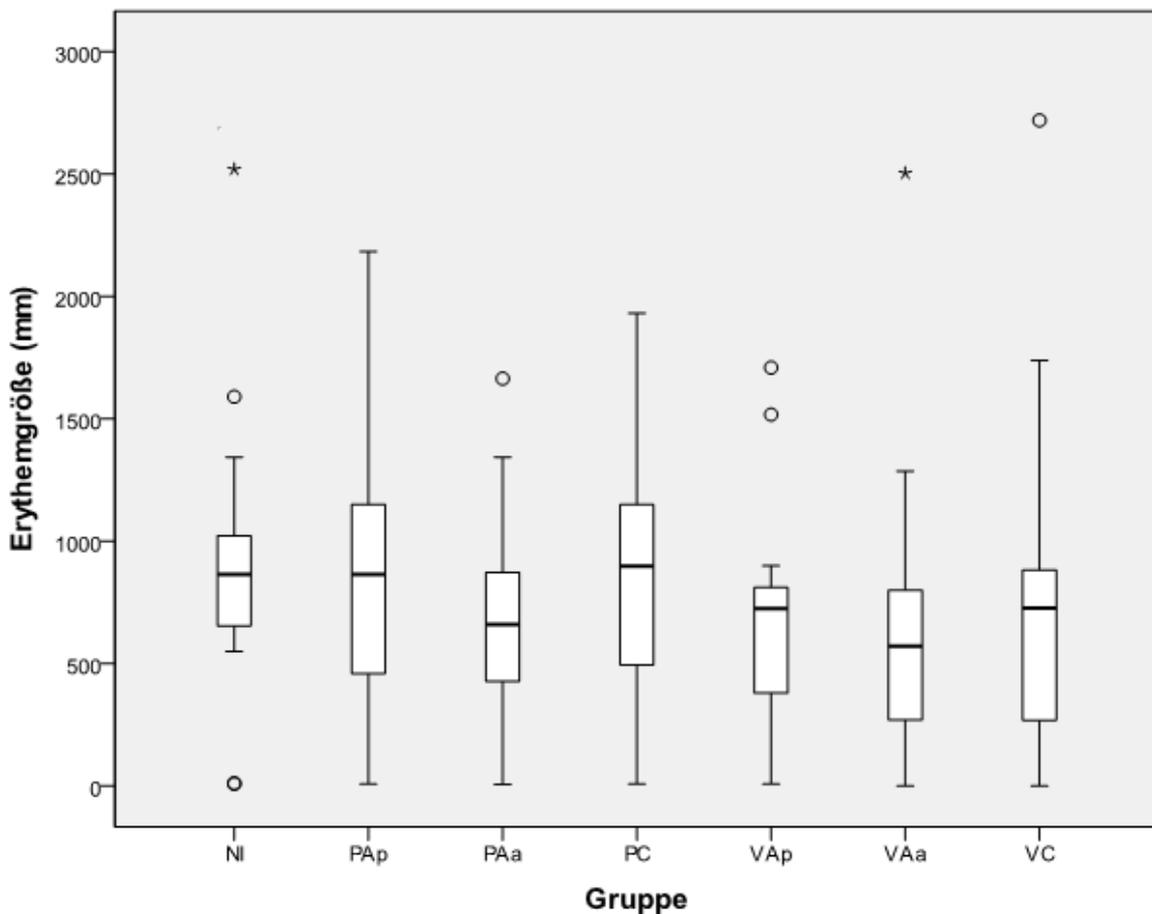


Abbildung 4: Boxplot-Darstellung der Erythemgröße nach 10 Minuten

4.3.2 Erythem nach 20 Minuten

Die mittleren Durchmesser der Erytheme nach 20 Minuten lagen bei $8,9 \pm 8,1 \text{ cm}^2$ (NI), $7,9 \pm 6,1 \text{ cm}^2$ (PAp), $7,1 \pm 4,5 \text{ cm}^2$ (PAa), $8,1 \pm 6,6 \text{ cm}^2$ (PC), $6,1 \pm 4,3 \text{ cm}^2$ (VAp), $5, \pm 5,8 \text{ cm}^2$ (VAa), $6,9 \pm 6,4 \text{ cm}^2$ (VC) mit einem signifikanten Unterschied zwischen NI und VAa ($p = 0.017$). Die Gruppenheterogenität lag bei $p < 0.001$.

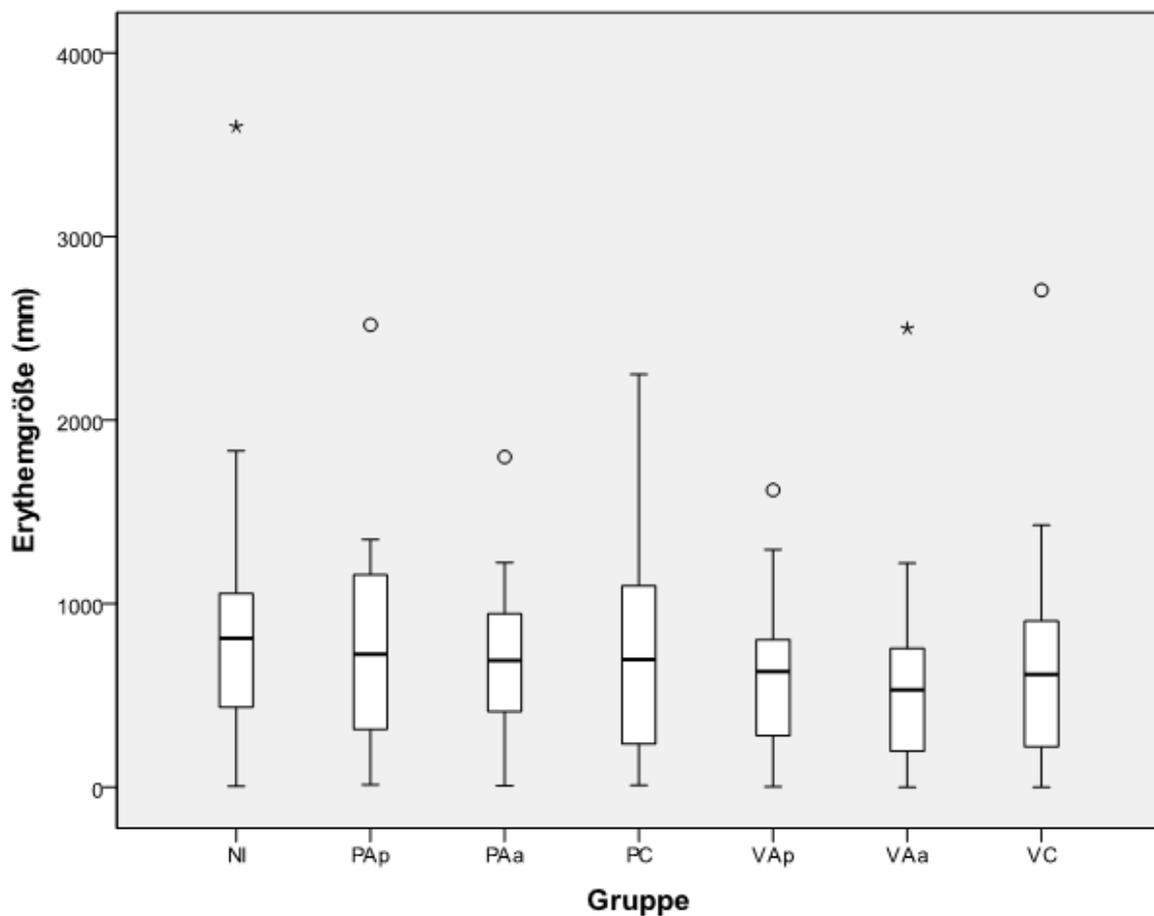


Abbildung 5: Boxplot-Darstellung der Erythemgröße nach 20 Minuten

4.3.3 Quaddel nach 10 Minuten

Die mittlere Quaddel-Größe nach 10 Minuten betrug $30,5 \pm 8,6 \text{ mm}^2$ (NI), $25,0 \pm 6,4 \text{ mm}^2$ (PAp), $26,3 \pm 6,9 \text{ mm}^2$ (PAa), $26,5 \pm 10,0 \text{ mm}^2$ (PC), $27,8 \pm 7,3 \text{ mm}^2$ (VAp), $26,6 \pm 7,3 \text{ mm}^2$ (VAa), $25,6 \pm 7,9 \text{ mm}^2$ (VC). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen unter Berücksichtigung wiederholter Messungen. Das Ergebnis des Gesamttests auf Gruppenheterogenität lag bei $p = 0.91$.

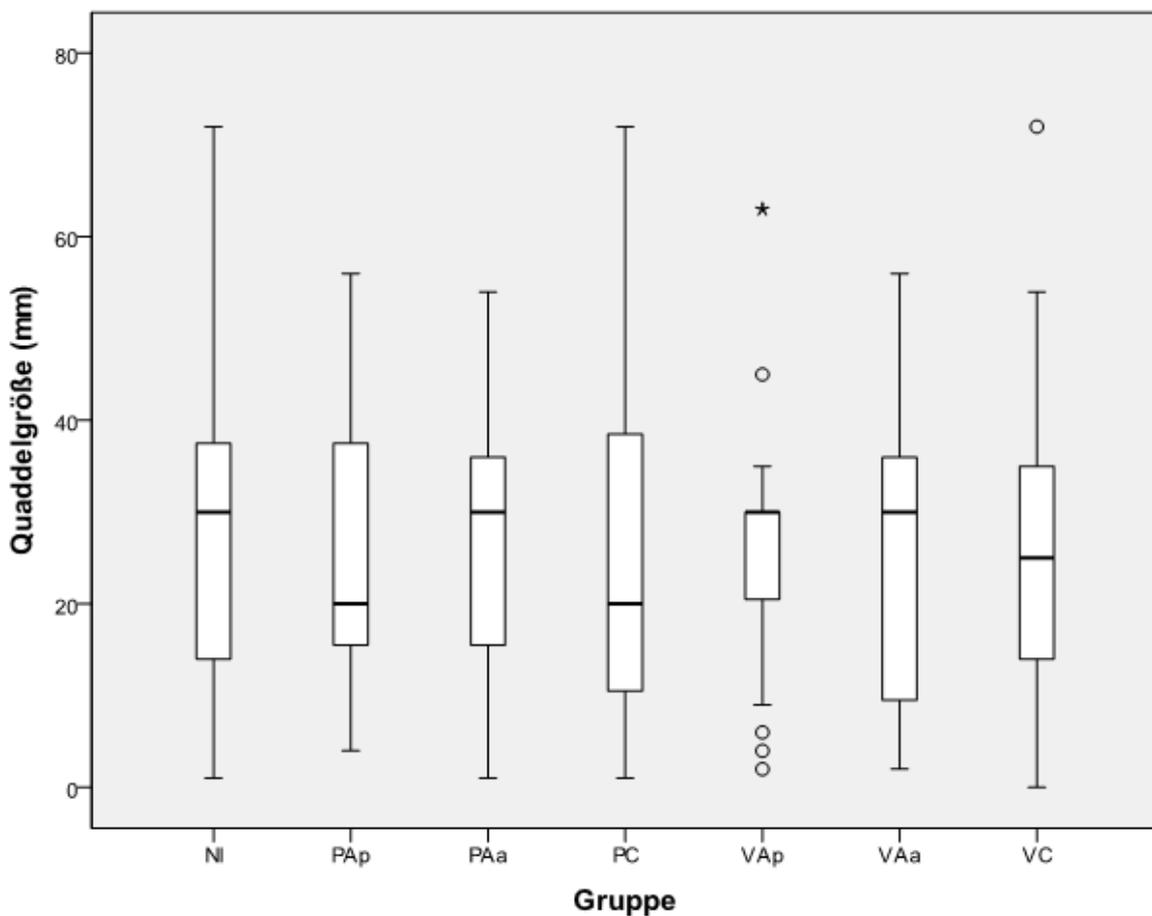


Abbildung 6: Boxplot-Darstellung der Quaddelgröße nach 10 Minuten

4.3.4 Quaddel nach 20 Minuten

Die entsprechende mittlere Größe der Quaddel nach 20 Minuten lag bei $48,1 \pm 62,8 \text{ mm}^2$ (NI), $33,5 \pm 20,8 \text{ mm}^2$ (PAp), $34,1 \pm 24,2 \text{ mm}^2$ (PAa), $36,2 \pm 34,5 \text{ mm}^2$ (PC), $36,9 \pm 22,6 \text{ mm}^2$ (VAp), $33,2 \pm 24,7 \text{ mm}^2$ (VAa), $29,3 \pm 27,6 \text{ mm}^2$ (VC). Unter Berücksichtigung wiederholter Messungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gesamtheterogenität betrug $p = 0.596$.

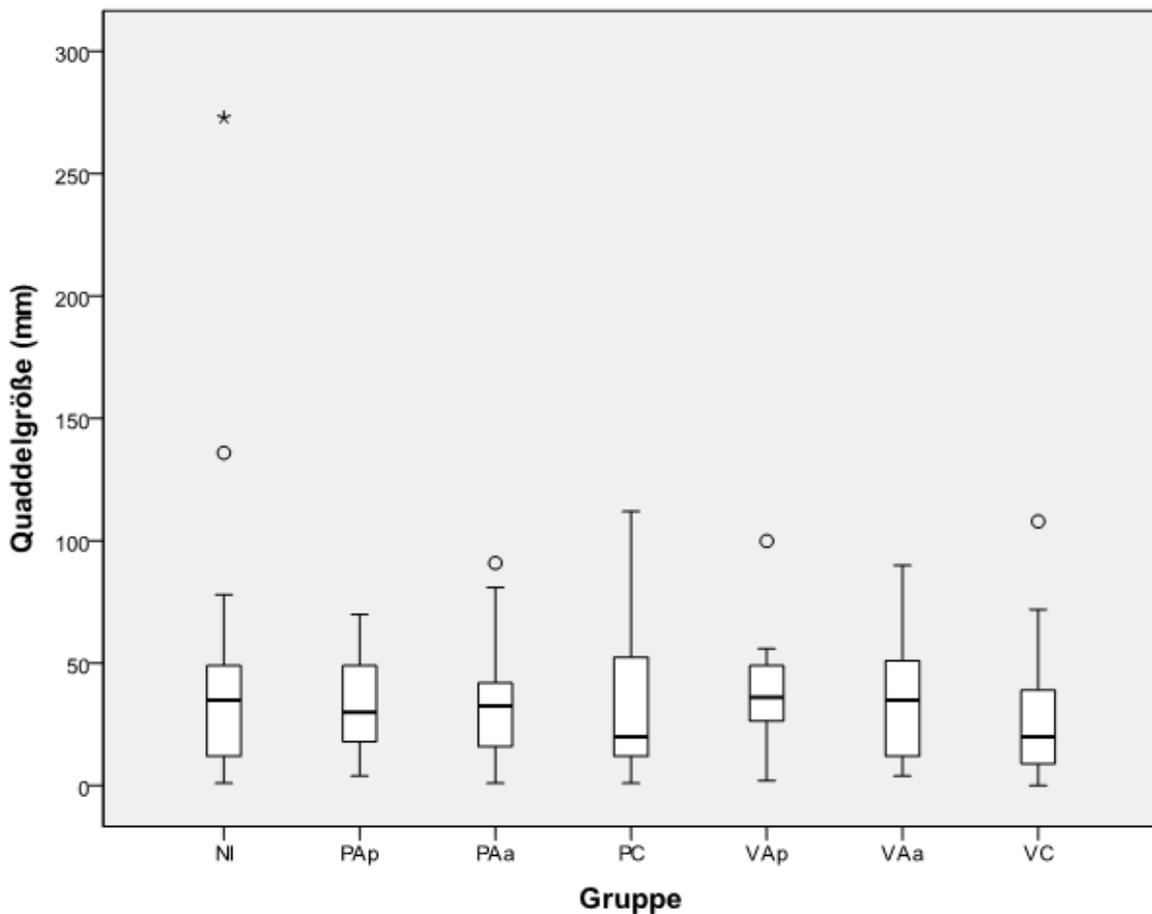


Abbildung 7: Boxplot-Darstellung der Quaddelgröße nach 20 Minuten

4.3.5 Hauttemperaturdifferenz

Die mittlere Differenz zwischen der gemessenen Hauttemperatur nach 10 und nach 20 Minuten betrug $30,4 \pm 1,0$ °C (NI), $29,8 \pm 1,3$ °C (PAp), $30,0 \pm 1,0$ °C (PAa), $30,0 \pm 0,9$ °C (PC), $30,3 \pm 0,9$ °C (VAp), $29,7 \pm 1,1$ °C (VAa), $29,8 \pm 1,2$ °C (VC). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen unter Berücksichtigung wiederholter Messungen: Die mit dem Wald-Chi-Square getestete Gruppenheterogenität lag bei $p = 0.152$.

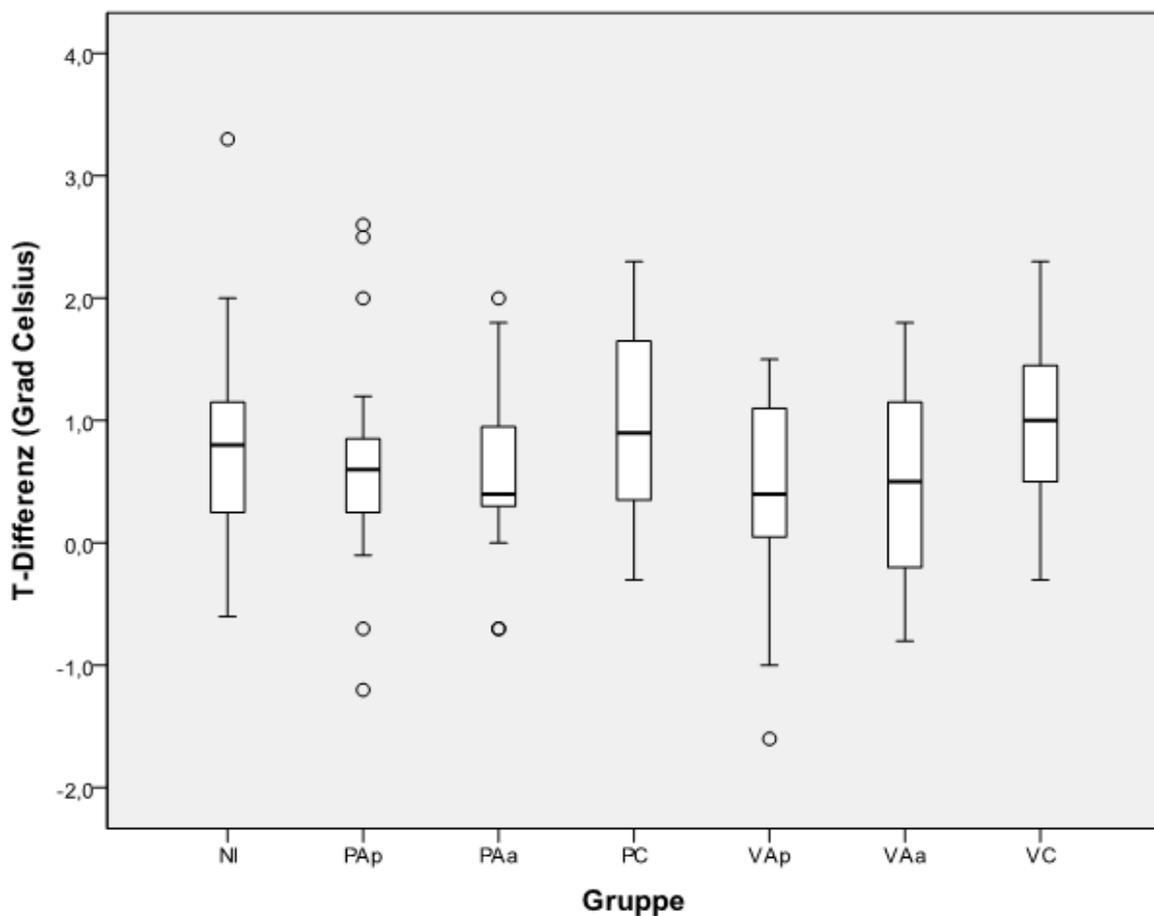


Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der Temperaturdifferenz (Temperatur nach 10 Minuten – Temperatur nach 20 Minuten)

4.4 Qualitative Bewertung der Juckreizintensität (EJF)

4.4.1 Deskriptiver Teil

Im EJF lag die durchschnittliche Summe der deskriptiven Bewertungen bei $56,2 \pm 11,2$ (NI), $54,6 \pm 10,9$ (PC), $49,8 \pm 10,3$ (VAp), $49,5 \pm 10,6$ (PAp), $46,8 \pm 13,2$ (PAa), $44,4 \pm 10,6$ (VC) und bei $42,3 \pm 11,3$ Punkten (VAa). Die mittlere Summe war signifikant niedriger in VAa im Vergleich zu NI (korrigiert $p = 0.003$).

Die Auswertung der Einzel-Items kam zu folgendem Ergebnis: In VAa wurden die Items „juckend“ (korrigiert: $p = 0.004$) und „sonnenbrandähnlich“ (korrigiert: $p = 0.003$) signifikant niedriger bewertet als in NI.

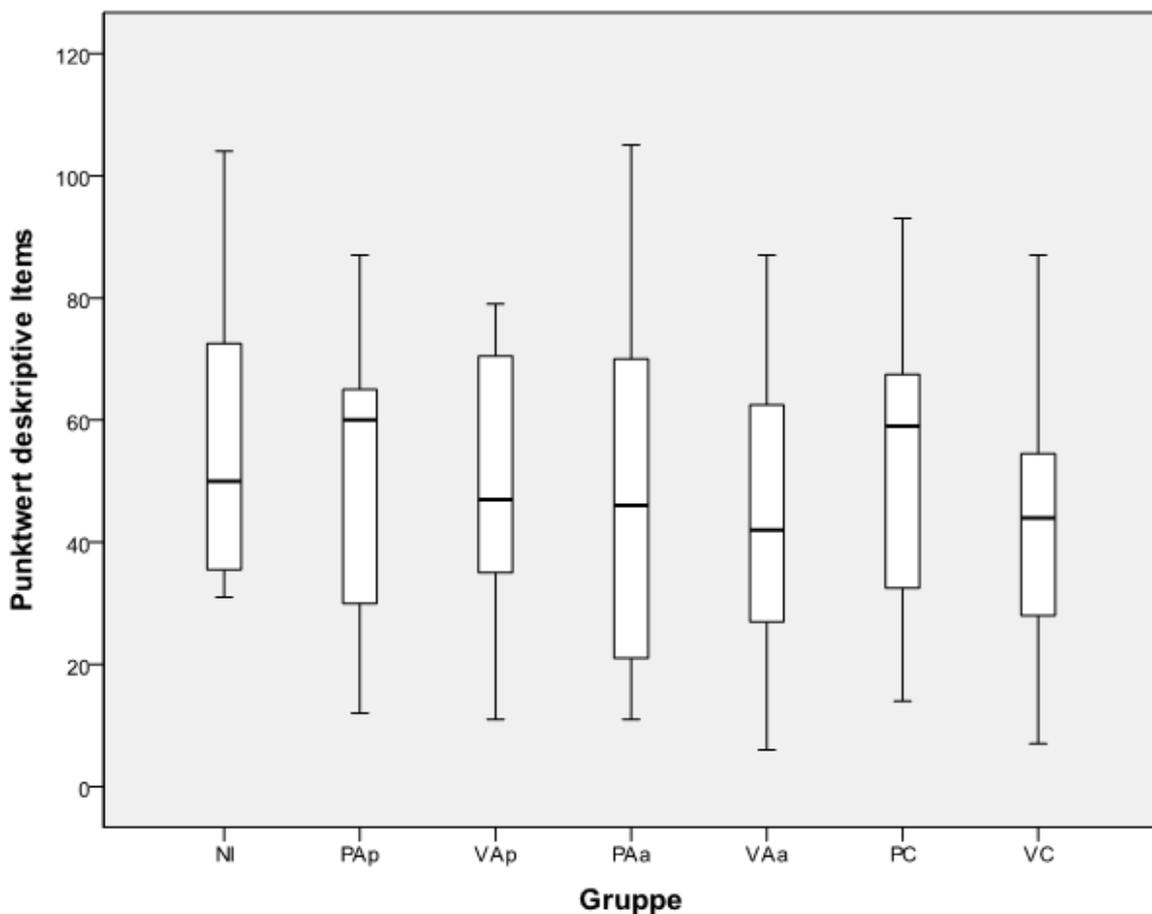


Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der deskriptiven Gesamt-Items

4.4.2 Emotionale Teil

Die mittlere Summe der emotionalen Juckreizbewertung lag bei $48,2 \pm 14,4$ (NI), $40,9 \pm 12,7$ (PAp), $39,4 \pm 12,8$ (PC), $32,9 \pm 15,4$ (PAa), $31,8 \pm 13,0$ (VC), $30,8 \pm 12,5$ (VAp) und bei $29,1 \pm 10,8$ Punkten (VAa). Im Vergleich zu NI war die mittlere Summe der gesamten emotionalen Items signifikant niedriger für VAa ($p = 0.003$), PAa ($p = 0.002$) und VAp ($p = 0.003$).

Bei den Einzel-Items wurden die Items „grausam“ ($p = 0.003$) und „heftig“ in VAa deutlich höher bewertet als in NI; „lästig“ ($p = 0.005$) wurde signifikant niedriger in PAa als in NI bewertet; „heftig“ wies signifikant niedrigere Bewertungen in VAp ($p = 0.005$) und in VC ($p = 0.004$) im Vergleich zu NI auf.

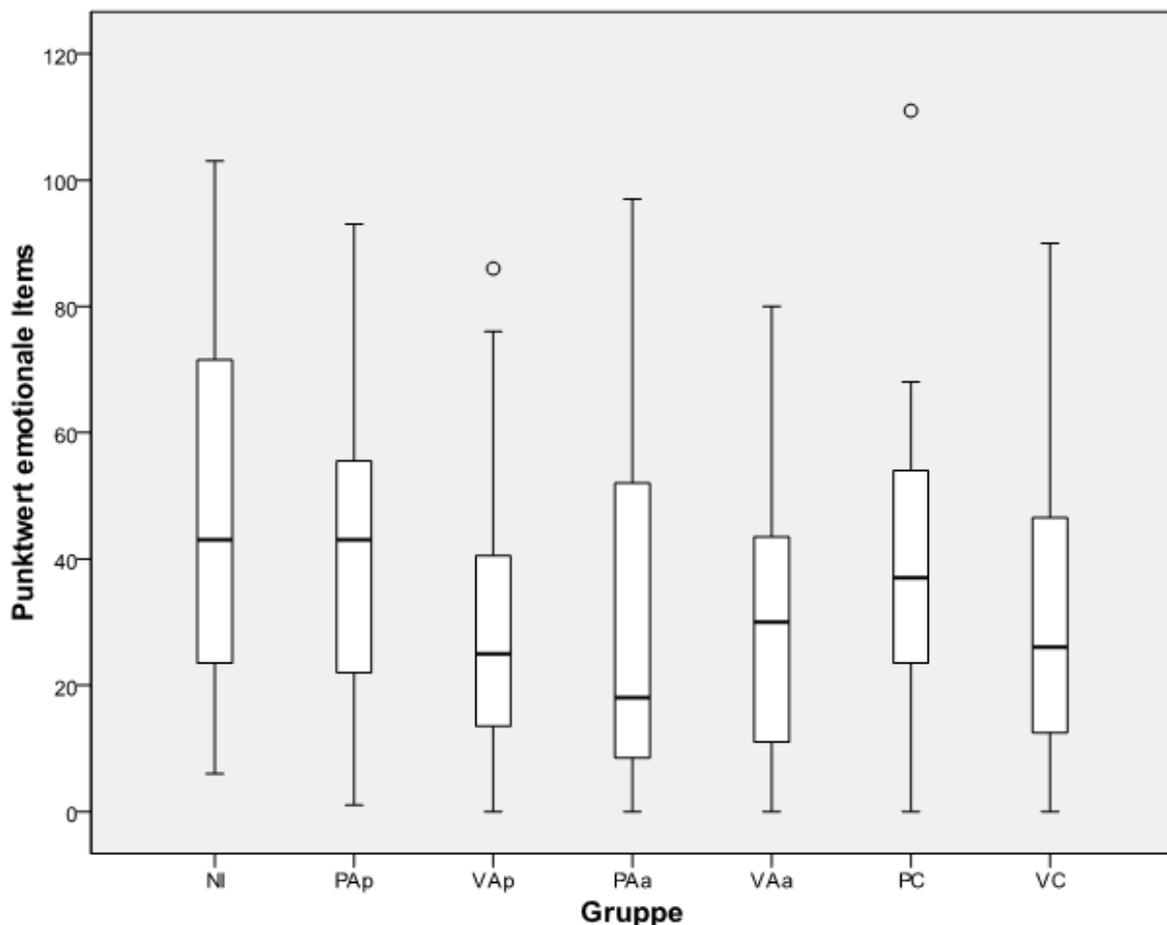


Abbildung 10: Boxplot-Darstellung der emotionalen Gesamt-Items

4.5 d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest

4.5.1 Gesamtzahl GZ

Die durchschnittlich erreichte Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen lag bei 529 ± 66 (NI), 513 ± 65 (PAp), 527 ± 82 (PAa), 513 ± 83 (PC), 515 ± 73 (VAp), 513 ± 68 (VAa), 456 ± 71 (VC).

4.5.2 Fehlerzahl F und Fehlerrate FR

Die mittlere Fehleranzahl betrug $4,4 \pm 4,9$ (NI), $4,0 \pm 3,9$ (PAp), $4,5 \pm 5,2$ (PAa), $3,8 \pm 4,4$ (PC), $4,2 \pm 3,5$ (VAp), $3,8 \pm 4,2$ (VAa) und $5,6 \pm 4,4$ (VC). Die errechnete Fehlerrate lag demnach bei $0,009 \pm 0,010$ (NI), $0,009 \pm 0,010$ (PAp), $0,009 \pm 0,012$ (PAa), $0,008 \pm 0,011$ (PC), $0,009 \pm 0,008$ (VAp), $0,008 \pm 0,010$ (VAa), $0,013 \pm 0,011$ (VC).

4.5.3 Gesamtzahl – Fehlerzahl GZ - F

Man subtrahierte die Fehlerzahl von der Gesamtzahl und kam zu folgenden Ergebnissen: 525 ± 29 (NI), 509 ± 29 (PAp), 523 ± 37 (PAa), 510 ± 37 (VAp), 509 ± 31 (VAa), 451 ± 32 (VC).

Zwischen VC und den Gruppen NI/PAp/PAa/VAp/VAa/PC gab es jeweils hoch signifikante Unterschiede unter Berücksichtigung wiederholter Messungen ($p = 0.000$). Die Gruppenheterogenität lag nach Gesamttestung bei $p < 0.001$.

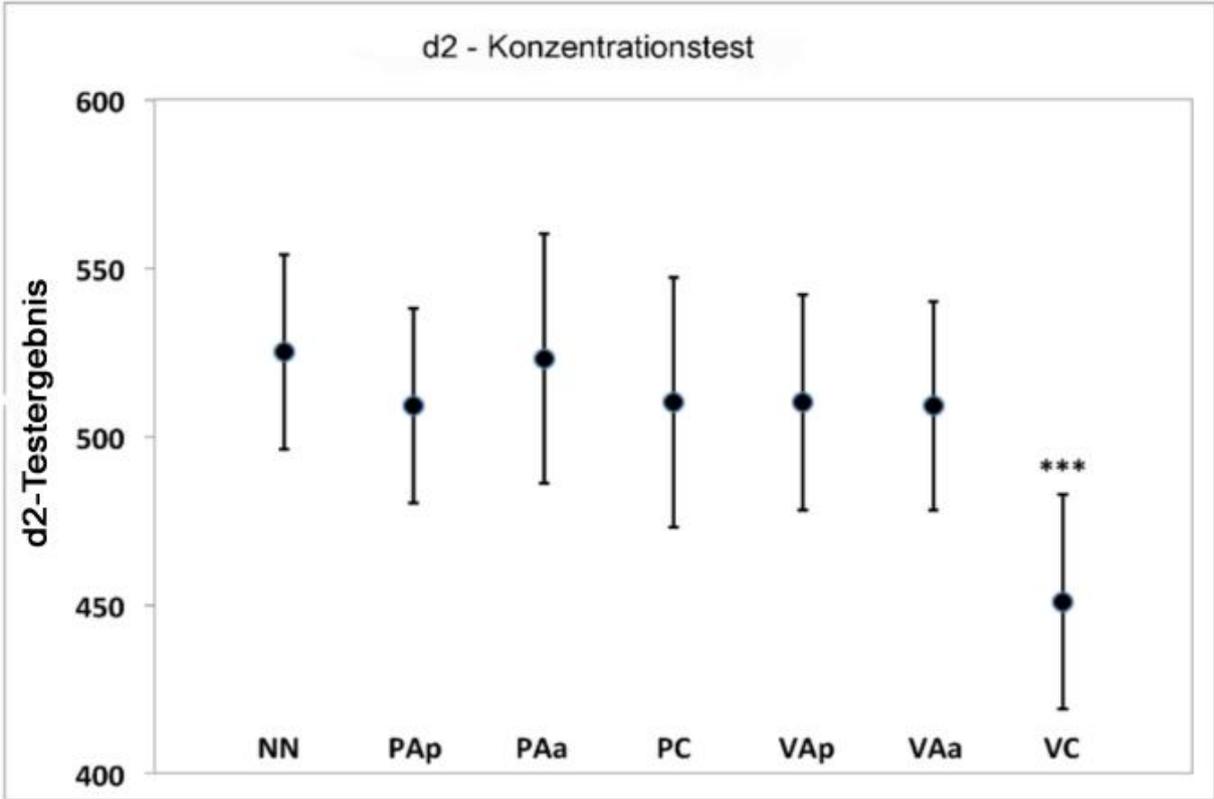


Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der Konzentrationsleistung (Gesamtzahl - Fehleranzahl)

4.6 Verblindung

Bei den präventiven Akupunkturbehandlungen (VAp, PAp) vermuteten 3 von 19 Patienten, dass VAp die richtige Akupunktur darstellte, im Vergleich zu 6 von 19 Patienten, die PAp für die richtige Akupunktur hielten. Somit gab es keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. Die Mehrheit der Probanden (10/19) gab an, keinen Unterschied zwischen PAp und VAp bemerkt zu haben.

Bei dem abortiven Akupunkturansatz (VAa, PAa) mutmaßte 1 von 19 Patienten, dass VAa die Verum-Akupunktur darstellte, während 5 von 19 Patienten PAa für die richtige Akupunktur hielten. Zwischen VAa und PAa konnten somit ebenso keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Der größte Teil der Probanden, 13 von 19, bemerkte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zwischen der Cetirizin- (VC) und der Placebo-Präparateinnahme (PC) konnten alle Patienten (19 von 19) keinen Unterschied feststellen.

Somit zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den jeweiligen Interventionsgruppen; eine erfolgreiche Verblindung hatte stattgefunden.

5. Diskussion

Die Ergebnisse unserer blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, prospektiven, Cross-Over Studie zeigten eine spezifische Wirkung sowohl der Akupunktur als auch der Antihistaminika-Therapie mit Cetirizin auf die Juckreiz-Wahrnehmung und auf die Hautreaktionen im Vergleich zu den jeweiligen Placebo-Behandlungen und der Kontrollgruppe ohne Intervention NI.

Überdies hinaus spielte der Zeitpunkt der Akupunktur eine besondere Rolle in der Juckreizlinderung. Während die präventive Akupunkturform (VAp) und die Einnahme von Cetirizin (VC) ähnliche Effekte zeigten, war die abortive Akupunktur (VAa) diesen beiden und allen anderen Interventionsgruppen überlegen. In der Tat war lediglich VAa in der Lage die durchschnittliche Juckreizintensität unter die Kratzschwelle zu senken. Die Kratzschwelle hat eine besondere klinische Bedeutung, da nur oberhalb dieser der jeweils subjektive Wunsch nach Kratzen entsteht. Unterhalb dieser Schwelle ist der Juckreiz somit aushaltbar.

Die vorliegende Studie vergleicht zum ersten Mal die präventive (VAp) und die abortive Akupunkturform (VAa) mit einer derzeitigen systemischen Juckreiz-Standardtherapie - dem Zweitgenerations-H1-Antagonisten Cetirizin.

Ebenso zum ersten Mal wurde die Wirkung der Akupunktur auf Allergen-induzierten Juckreiz und Hautreaktionen bei Atopikern mit einem Modell untersucht, das kurzfristiges und wiederholtes An- und Abschalten von Juckreiz ermöglicht.

5.1 Temperaturmodell bei allergenem Juckreiz

In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir ein Modell, welches in der Lage ist Juckreiz durch kurzzeitige alternierende Temperaturmodulation reproduzierbar an- und auszuschalten. Trotz der allgemeinen Erfahrung, dass intensive Kälte den Juckreiz

hemmt¹¹⁶⁻¹¹⁸, zeigen die Ergebnisse unserer Studie an Patienten mit atopischem Ekzem eine reproduzierbare, signifikante Erhöhung allergeninduzierten Juckreizes durch kurzzeitige, mäßige Temperatursenkung im mittleren Bereich an. Diese Ergebnisse wurden schon durch mehrfache Studien bestätigt: an gesunden Probanden^{31,99} und an Patienten mit atopischer Dermatitis¹¹⁹ konnte dieser Effekt nachgewiesen werden.

Pfab et al.⁹⁹ beschrieben das „Ein-Aus“-Phänomen an gesunden Probanden: Die mittlere Intensität des Histamin-induzierten Juckreizes lag während der gesamten kalten Blöcke über der Kratzschwelle, während mehr als die Hälfte der warmen Blöcke unterhalb der Kratzschwelle blieben. In unserer Studie liegen die Mittelwerte der gesamten Kalt-Phasen ebenso über der Kratzschwelle. Die mittlere Juckreizintensität während der warmen Blöcke allerdings liegt auch darüber. Nur der mittlere Wert, der auf die abortive Akupunktur (VAa) zurückzuführen ist, liegt unterhalb der Kratzschwelle. Jedoch ist die mittlere Juckreizintensität in allen intraindividuellen Gruppenvergleichen in den Kalt-Blöcken signifikant höher als in den Warm-Blöcken. Die Patienten waren gemäß den Bewertungen der qualitativen EJV-Items in der Lage, richtig zwischen der warmen und der kalten Stimulierung zu unterscheiden. Allerdings untersuchten wir das „Ein-Aus“-Phänomen im Vergleich zu Pfab et al.⁹⁹ an Patienten mit atopischem Ekzem. Zu dem schon durch die Neurodermitis bedingtem Juckreiz kam der Allergen-induzierte Juckreiz hinzu, was erklären könnte, dass in unserer Studie die allgemeine Juckreizintensität im Durchschnitt höher lag als bei den von Pfab et al.⁹⁹ untersuchten gesunden Probanden.

Schon 1986 untersuchten Fruhstorfer et al.¹²⁰ die Wirkung thermaler Stimulation auf die Juckreizintensität. Zum einen wurde bei Patienten mit atopischem Ekzem der spontan auftretende Juckreiz am Unterarm vor, während und nach Eintauchen in ein Wasserbad unterschiedlicher Temperatur evaluiert. Zum anderen wurde die Änderung der Intensität eines Histamin-induzierten Juckreizes nach thermaler Stimulation bei hautgesunden Patienten beobachtet. Kühlung verschaffte in beiden Gruppen bei dem Großteil der Patienten eine Juckreizlinderung. Dagegen kam es nach Erwärmung der Haut in zwei Drittel beider Gruppen zu einer Reduzierung, in einem Drittel allerdings zu einer Verschlimmerung des Juckreizes. Nach Beendigung der Stimulation kam es zu einer gegensätzlichen Veränderung der Juckreizintensität. Für die im Vergleich zu unserer Studie unterschiedlichen Beobachtungen kann es mehrere Gründe geben: Zum einen wird bei den Patienten mit

atopischem Ekzem der spontane Juckreiz untersucht und nicht wie in unserer Studie der induzierte Juckreiz. Zum anderen wurde der Juckreiz in der hautgesunden Patientengruppe durch topische Histaminapplikation induziert und nicht durch ein Skinprickmodell, durch welche die Histaminlösung an die dermo-epidermale Junktionszone gelangt, an der die Enden der Juckreiz-leitenden C-Fasern lokalisiert sind^{6,26}.

Yosipovitch et al.¹²¹ gelang es nur teilweise experimentellen Juckreiz thermal zu beeinflussen. Nur durch Applikation von extremen Temperaturen, sowohl von Hitze (49°C) als auch von Kälte (2°C), konnte die Juckreizintensität signifikant reduziert werden. Weniger extreme Temperaturbereiche (41°C/15°C) erzielten in der Juckreizreduktion keine signifikante Wirkung. Allerdings fand die thermale Stimulation im Gegensatz zu unserer Studie nicht direkt auf dem Hautareal des erzeugten Juckreizes statt, sondern 3 cm distal davon. Ebenso wurde eine kleinere Thermode verwendet (16x16mm), was mögliche Ursachen des ausbleibenden Effekts darstellen könnten.

Ein möglicher zugrunde liegender Mechanismus der Juckreizverstärkung, ausgelöst durch einen kurzzeitigen Abfall der Temperatur, könnte in der Aktivierung eines kälte- und mentholaktiven Ionenkanals (TRPM8) liegen¹²². Dieser Ionenkanal stellt den wichtigsten Transduktionsmechanismus peripherer Thermorezeptoren dar¹²³. Sowohl Menthol und Eukalyptol als auch eine Umgebungstemperatur niedriger als 26°C sind in der Lage TRPM8 zu aktivieren und eine Depolarisation der afferenten Neuronen auszulösen¹²³. Mehrere Studien belegen, dass Pruritogene wie Histamin auf diese Kälterezeptoren einwirken können^{116,124}. Allergene bei sensibilisierten Atopikern stellen auch Pruritogene dar. Vermutlich können sie ebenso TRPM8 aktivieren. Die normalerweise juckreizerzeugende Wirkung dieser Pruritogene könnte jedoch möglicherweise gesteigert werden, wenn die Rezeptoren die grenzwertige Aktivierungstemperatur erreichen¹²² - wie im beschriebenen Temperaturmodell in unserer Studie. Nach Pfab¹²² ist eine mögliche Ursache der Juckreizverstärkung auf spinaler Ebene eine Aktivierung von A-Delta-Fasern durch Temperatursenkung um 5°C pro Sekunde von 32°C auf 25°C. Diese schnelle, aber wenig intensive Kühlung könnte evtl. zu einer kurzzeitigen zentralen Disinhibition der für Juckreiz zuständigen Neurone führen und somit das Ansprechen auf Juckreiz erhöhen.

5.2 Experimenteller Juckreiz

Die Studie an 20 Probanden mit atopischem Ekzem zeigte eine signifikante Reduzierung von Allergen-induziertem Juckreiz nach jeder der sechs Behandlungen im Vergleich zu keiner Intervention (NI). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die jeweilige Placebo-Behandlung in allen Vergleichen mit der jeweiligen Verum-Behandlung signifikant schlechtere Werte in der Visual-Analogskala aufwies.

Die Hautreaktionen über dem Ort der Allergenapplikation veränderten sich innerhalb der 20-minütigen Juckreizbewertungsdauer. Eine abnehmende Rötungsreaktion in fast allen Gruppen und eine zunehmende Quaddelgröße in allen Gruppen konnte nachgewiesen werden.

Sowohl die deskriptiven als auch die emotionalen EJV-Bewertungen ergaben teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

5.2.1 Erklärungsmodell der Wirkungsweise zwischen Akupunktur und Juckreiz auf zentraler Ebene

Die supraspinale Verarbeitung von Juckreiz wurde u.a. mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) untersucht^{31,41,125-130}. Die Analyse des lebenden Gehirns mit bildgebenden Verfahren hat gezeigt, dass Akupunktur ein breites zerebrales Netzwerk moduliert, das in weiten Teilen mit den Arealen bei der Übertragung von Juckreiz übereinstimmt. Es kommt durch Akupunktur zu einer umfangreichen Deaktivierung limbischer und paralimbischer Bereiche (präfrontaler Kortex, Amygdala, Hippocampus, Parahippocampus) und zu einer Aktivierung sensomotorischer Kortices, des Thalamus und der Insel^{131,132}. Betroffen sind u.a. Areale im Gehirn, die für die Übertragung von Juckreiz und dessen emotionaler Verarbeitung verantwortlich sind¹³³. Zu diesen Bereichen gehören der sensorische Kortex, der Motorkortex, sowie der Thalamus, der vordere Gyrus cinguli und der präfrontale Kortex^{31,130}. Diese Areale können auch durch Akupunktur spezifisch beeinflusst werden.

5.2.2 Abortive Akupunkturbehandlung (VAa, PAa)

In unserer Studie erzielte die abortive Akupunkturform (VAa) den niedrigsten Wert der mittleren Juckreizintensität in der Juckreizbewertungsskala und unterschied sich signifikant von allen anderen Therapieformen.

Beide Akupunkturformen (VAa und PAa) verringerten die Rötungsreaktion signifikant nach zehn Minuten im Vergleich zu keiner Intervention; nach 20 Minuten nur noch die Verum-Akupunktur.

In bisherigen Akupunktur-Studien sowohl zu Allergen- als auch zu Histamin-induziertem Juckreiz konnten folgende Ergebnisse nachgewiesen werden:

Einige kleine Placebo-kontrollierte Studien mit Akupunktur wurden bisher zur abortiven Wirkung von Akupunktur auf Histamin-induzierten Juckreiz publiziert: Lundeberg et al.¹³⁴ berichteten, dass Elektroakupunktur über dem Ort der Histaminapplikation den Juckreiz bei zehn gesunden Probanden signifikant verringerte. Allerdings beobachteten sie eine Zunahme des Erythems im Vergleich zu Placebo- und Kontrollverfahren.

Belgrad et al.⁸⁷ stellten bei gesunden Probanden fest, dass die Juckreizintensität der Akupunkturbehandlung signifikant kleiner war als bei Placebo-Behandlung oder keiner Intervention, allerdings der Juckreizbeginn und die maximale Juckreizintensität nicht beeinflusst wurden. Die maximale Erythemgröße nach Elektroakupunktur war jedoch signifikant kleiner als nach Placebo- und Kontrollverfahren.

Pfab et al.¹⁰⁶ untersuchten in einer Placebo-kontrollierten Studie u.a. die Wirkung der abortiven Akupunkturbehandlung auf experimentellen Allergen-induzierten Juckreiz. Man beobachtete bei den 30 Probanden mit atopischem Ekzem eine signifikante Reduktion der mittleren Juckreizintensität. Eine signifikante Differenz der Hautreaktionen zwischen den einzelnen Gruppen konnte man nicht feststellen. Ebenso ergaben die Vergleiche der Hauttemperatur keine eindeutigen Ergebnisse. Dagegen konnte man einen Einfluss der „Verumpunkt“-Akupunktur auf die mittleren Gesamt-EJF-Werte feststellen.

5.2.3 Präventive Akupunkturbehandlung (VAp, PAp)

In dieser Studie konnten wir nachweisen, dass die präventive Akupunkturbehandlung (VAp) den Allergen-induzierten Juckreiz signifikant verringerte im Vergleich zur „Placebopunkt“-Vorbehandlung (PAp) und zu keiner Intervention (NI).

Pfab et al.⁹¹ untersuchten an zehn gesunden Probanden den Effekt der Akupunkturvorbehandlung auf experimentellen Histamin-induzierten Juckreiz. Diese präventive Akupunkturform zeigte eine deutliche Reduktion der mittleren Juckreizintensität und eine signifikante Abnahme der Quaddelgröße im Vergleich zur Placebo-Intervention und zu keiner Behandlung. Außerdem wurde ein Einfluss der „Verumpunkt“-Akupunktur auf die emotionale EJF-Bewertungen ohne signifikante Veränderungen bei den deskriptiven Bewertungen beobachtet.

In der oben schon genannten Studie untersuchten Pfab et al.¹⁰⁶ nicht nur die abortive Wirkung der Akupunktur auf experimentellen Allergen-induzierten Juckreiz, sondern auch die präventive Wirkung von Akupunktur. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die Verumpunkt-Akupunktur-Vorbehandlung als auch die „Placebopunkt“-Vorbehandlung sich signifikant besser auf die Juckreizreduktion auswirkten als keine Intervention. Nach präventiver Akupunktur verringerte sich sowohl die Quaddel- als auch die Erythemgröße nach 10 Minuten signifikant im Vergleich zu Placebo- und Kontrollverfahren. Außerdem beeinflussten sowohl die „Verumpunkt“- als auch die „Placebopunkt“-Akupunktur die mittlere Gesamt-EJF-Bewertung signifikant.

5.2.4 Vergleich der Akupunkturformen VAa und VAp

In unserer Studie zeigte sich, dass die abortive Akupunktur (VAa) den Juckreiz bei Patienten mit atopischem Ekzem und vorhandener Typ-Sensibilisierung stärker reduziert als die präventive Akupunktur (VAp). Dieses deutet daraufhin, dass die abortiven Effekte die vorbeugenden Effekte übersteigen¹³⁵.

Die Mechanismen der Juckreizreduktion durch Akupunktur sind derzeit noch nicht hinreichend erforscht. Das Ergebnis unserer Studie legt nahe, dass Gegenirritation¹³⁶ und Distraction¹³⁵, welche eine besser untersuchte Rolle in der Analgesie spielen, womöglich auch in der Wirkung der therapeutischen Akupunktur einen Teil zur Juckreizreduktion

beitragen¹³⁷. Die Gegenirritation stellt einen Hyperstimulationseffekt dar: durch Weiterleitung des therapeutischen Schmerzes, in unserem Falle durch die Akupunkturnadeln, über die segmentalen Ebenen hinaus, werden körpereigene, schmerzhemmende supraspinale Zentren stimuliert und über absteigende Bahnen die Schmerzafferenzen im Hinterhorn blockiert.

Ein anderer möglicher Mechanismus des juckreizlindernden Effekts könnte die antientzündliche Wirkung der Akupunktur darstellen¹³⁷⁻¹³⁹. Entzündung spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des atopischen Ekzems^{27,42}. Allerdings sind die durch Akupunktur ausgelösten antientzündlichen Effekte nicht Juckreiz-spezifisch.

Es existieren Verbindungen zwischen bestimmten Mediatoren und Juckreiz. Sowohl endogene Opioide als auch eine Vielzahl an weiteren Mediatoren (z.B. Proteasen, Cytokine, Cannabinoide, etc.) spielen eine Rolle in der Pathobiologie und Pathophysiologie des Juckreizes¹⁴⁰. Diese Botenstoffe haben sowohl in der Vermittlung des analgetischen Effektes der Akupunktur^{141,142} eine besondere Bedeutung als auch in der Beeinflussung des Juckreizes⁴² und stellen somit eine Interaktion zwischen Schmerz und Juckreiz dar^{27,38}.

Ein Experiment an Ratten, welchen LPS injiziert wurde, zeigte, dass Akupunktur auf Rückenmarksebene Hyperstimulationseffekte auslösen und Prostaglandin E2-Spiegel sowohl im Gehirn als auch im Serum senken kann¹⁴³. Prostaglandin E2 stellt einen weiteren Juckreizmediator dar.

Pfab et al.⁹⁰ konnten in einer früheren Studie zeigen, dass es eine Verbindung zwischen der durch Akupunktur ausgelösten Juckreiz-Verminderung und der Reduktion der Basophilen-Aktivierung bei Patienten mit atopischem Ekzem gab. Reduzierung der Basophilenaktivierung kann als weiterer Hinweis zur Erklärung der Aktionsmechanismen von Akupunktur bei Behandlung von Symptomen einer Typ I-Sensibilisierung gedeutet werden.

5.3 Behandlung mit Antihistaminika

In unserer Studie ist im Vergleich zu präventiv durchgeführter Akupunktur die gemessene mittlere Juckreizintensität nach abortiver Akupunktur (VAa) signifikant niedriger als die mittlere Juckreizintensität nach Einnahme eines Antihistaminikums (H1-Rezeptor-Antagonisten) der zweiten Generation (Cetirizin) (VC).

Die Behandlung mit Verum-Cetirizin war im Vergleich zur Behandlung mit Placebo hinsichtlich Juckreizreduktion signifikant besser. Die Ergebnisse bisheriger Studien diesbezüglich waren eher gemischt.

In vielen bisherigen kontrollierten Studien führten nicht-sedierende Antihistaminika nur zu einer mäßigen Juckreizreduktion bei Neurodermitis und es war kein deutlicher therapeutischer Effekt auf den Hautzustand ableitbar^{144,145}. Einen signifikanten Unterschied der Erythem- und Quaddelgröße im Vergleich zu anderen Interventionen konnten wir ebenfalls nicht belegen. Jedoch muss man hinzufügen, dass es trotz häufiger Anwendung und Verschreibung von Antihistaminika nur erstaunlich wenig Studien gibt, die ihre Wirksamkeit geprüft haben und diese Studien oft die Anforderungen einer gut-strukturierten Studie nicht erfüllen, z.B. eine zu geringe Anzahl an Probanden⁵².

Jedoch ist in unserer Studie die mittlere Juckreizintensität nach Einnahme von Cetirizin (VC) signifikant geringer als nach Einnahme eines Placebo-Präparates (PC) oder nach keiner Intervention (NI). Dazu gibt es auch einige kontrollierte Pilotstudien, die die Wirksamkeit nicht-sedierender H1-Antagonisten auf den durch Neurodermitis bedingten Juckreiz belegen. Unter täglicher Einnahme von 10 mg Loratadin kam es zu einer signifikanten Reduktion des sowohl über Tag als auch des über Nacht auftretenden Juckreizes im Vergleich zur Einnahme eines Placebopräparates¹⁴⁶. Ebenso konnte man in einer weiteren Studie an Kindern mit atopischem Ekzem nachweisen, dass sowohl der empfundene Juckreiz sich signifikant schneller verringerte als auch die Hautsymptome, v.a. Erytheme, sich signifikant unter Cetirizin-Einnahme verbesserten¹⁴⁷.

Auch hohe Dosen oder Kombinationen verschiedener nicht-sedierender Antihistaminika könnten zu einer deutlichen Linderung bei chronischem Juckreiz führen¹⁴⁸, wobei hohe Dosen wegen möglicher Interaktionen zwischen den einzelnen Arzneien vorzuziehen wären.

Das nicht-sedierende Antihistaminikum Fexofenadin wies bei erwachsenen Atopikern einen signifikanten Rückgang der Juckreizintensität im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf. Allerdings wurden zweimal täglich jeweils 60 mg verabreicht¹¹⁰. Man könnte daher vermuten, dass hohe Dosen nicht sedierender Antihistaminika eine einschläfernde Wirkung ähnlich der Antihistaminika der 1. Generation besitzen und nur dadurch der Juckreiz subjektiv gemildert wird¹⁰⁹, was wiederum den Nutzen nicht-sedierender Antihistaminika in Frage stellt. Auch Hannuksela et al.¹⁰⁹ konnten nur eine dosisabhängige Verminderung des Juckreizes bzw. der Hautsymptome nachweisen. Nach Einnahme von 40 mg Cetirizin verminderten sich sowohl das Juckreizempfinden als auch die Hauterscheinungen. Dagegen verringerte sich nach Einnahme von 20 mg nur noch die Juckreizintensität und nach 10 mg ließen sich keine signifikanten Veränderungen mehr nachweisen.

In normaler Dosierung weisen Antihistaminika der zweiten Generation nach Ferrer et al.¹⁴⁹ eine bessere Verträglichkeit und eine höhere globale Zufriedenheit bei den Patienten auf. Mehrere Studien belegen die sedierende Wirkung der Antihistaminika der ersten Generation²¹. Die Symptome Schläfrigkeit und Tagesmüdigkeit wurden von den Probanden signifikant öfter genannt als nach Einnahme nicht-sedierender Antihistaminika¹⁴⁷. Unter den nicht-sedierenden Antihistaminika konnte man allerdings nach Gabe von Cetirizin die höchste subjektive Müdigkeit erkennen¹⁴⁹. Die Auswertung der Ergebnisse des d2-Aufmerksamkeits-Konzentrationstests in unserer Studie ergibt ebenfalls eine höchst signifikante verminderte Konzentration nach Einnahme des nicht-sedierenden Antihistaminikums Cetirizin 5 mg im Vergleich zu den anderen Gruppen. Allerdings kann man nicht behaupten, dass 5 mg Cetirizin eine hohe Dosis eines nicht-sedierenden Antihistaminikums darstellt und somit nach Hannuksela et al.¹⁰⁹ eine konzentrationsvermindernde und somit Müdigkeit hervorrufende Wirkung besitzen dürfte. Deshalb sollte man in weiteren Studien dieses Ergebnis überprüfen.

Antihistaminika der 1. und 2. Generation stellen Histamin1-Rezeptor-Antagonisten dar. Die Ursache der eher geringen Wirksamkeit in der Reduzierung von Juckreiz, speziell beim atopischem Ekzem, könnte in der fehlenden Blockierung des Histamin4-Rezeptors liegen. H4-Rezeptoren befinden sich auf hämatopoetischen Zellen, dermalen Fibroblasten und auf Keratinozyten, insbesondere auf Keratinozyten der oberflächlichen epidermalen Schicht. Neben Histamin stellt u.a. Substanz P einen Juckreizmediator dar. Yamaura et al.¹⁵⁰ fanden

heraus, dass H1-Antihistaminika nur den durch Histamin ausgelösten Juckreiz reduzieren konnten, während H4-Antihistaminika sowohl den Histamin-induzierten als auch den Substanz P-induzierten Juckreiz verminderten. Diese Ergebnisse könnten andeuten, dass bei H1-Rezeptor-Antagonisten-resistentem Juckreiz möglicherweise H4-Rezeptor-Blocker nützlich sein könnten.

Baumer et al.¹⁵¹ testeten in einem Hundemodell nach topischer Applikation von Hausstauballergenen die Effektivität zweier H4-Antagonisten in der Prävention atopischer Ekzeme im Vergleich zu der Effektivität zweier H1-Blockern. Die präventive sowohl topische als auch systemische Gabe beider Antihistaminika konnte die Entwicklung atopischer Läsionen nach 24 h nicht vorbeugen. Darüber hinaus wurde die Histaminkonzentration an den Läsionsorten mit Hilfe dermalen Mikrodialyse-Technik gemessen. Interessanterweise konnten nur 1-3 h nach Allergenapplikation erhöhte Histaminwerte nachgewiesen werden. Nach Auftreten der typisch atopischen Hauterscheinungen konnte man allerdings keine erhöhte Histaminkonzentration mehr messen.

Wenn man den Studienaufbau des Hundemodells¹⁵¹ mit dem in unserer Studie vergleicht, muss man berücksichtigen, dass es sich um ein Tiermodell handelt und die Allergenapplikation topisch und nicht über Skin-Prick wie in unserer Studie erfolgte. Dieses könnte nur zu einem mäßigen Juckreiz und zu verminderten Hauterscheinungen geführt haben. Sowohl in unserer Studie als auch in dem Hundemodell konnte man keinen signifikanten Unterschied in der Erythementwicklung zwischen der Behandlung mit Antihistaminika und der Placebo-Gruppe feststellen. Wenn man das Ergebnis der Histaminkonzentrationsmessung auf unsere Studie überträgt, könnte man davon ausgehen, dass Antihistaminika in den ersten Stunden nach Allergenapplikation möglicherweise wirkungsvoll sind, nach einer gewissen Zeit jedoch nicht mehr wirken, da die Histaminkonzentration sich auf einem Normalwert befindet. Der womöglich nicht existierende langfristige Effekt der Histamin-Antagonisten war nicht Teil unserer Untersuchungen, was sich aber in weiteren Studien lohnen könnte.

Auch weitere Tierstudien belegen den sowohl antientzündlichen als auch antipruritogenen Effekt von H4-Antagonisten^{152,153}. Insbesondere die durch TH2-Zellen vermittelte Entzündungsreaktion soll dadurch blockiert werden¹⁵². TH2-Zellen sind charakterisiert durch die Bildung bestimmter Interleukine². Interleukin 31, ein Th2-assoziiertes Zytokin, spielt

möglicherweise in der Entstehung des Juckreizes eine besondere Rolle, v.a. in der akuten Phase von ekzematösen Entzündungen¹⁵⁴. Sonkoly et al.²⁴ brachten in einem Mausmodell eine erhöhte IL31-Konzentration mit Juckreizentstehung in Verbindung. Ebenso konnte in stark juckenden Hautarealen IL-31 vermehrt nachgewiesen werden¹⁶.

All diese Ergebnisse könnten andeuten, dass eine Kombination aus H1- und H4-Antagonisten eine mögliche neue Strategie in der Behandlung des Juckreizes beim atopischen Ekzem darstellen könnte, was in zukünftigen Studien noch weiter untersucht werden muss.

5.4 Bewertung der Placebo-Akupunktur

Die drei Verum-Therapiegruppen wurden durch drei Placebo-Therapiegruppen kontrolliert. Nach allen Placebo-Behandlungen ergaben sich in unserer Studie jeweils signifikant höhere subjektiv wahrgenommene Juckreizintensitäten als nach den Verum-Interventionen. Sowohl die präventive (VAp) und die abortive Akupunktur (VAa) als auch die Einnahme von Cetirizin (VC) unterschieden sich signifikant von ihrer zugehörigen Placebo-Gruppe (PAP, PAa, PC). Jedoch wiesen alle Placebo-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe (NI) eine signifikante Verminderung der Juckreizintensität auf.

Dagegen beobachteten Pfab et al.¹⁵⁵ nur bei der abortiven im Gegensatz zur präventiven Akupunktur einen signifikanten Unterschied zum Placebo-Verfahren. In einer früheren Studie allerdings konnten Pfab et al.⁹¹ auch nach präventiver Akupunktur einen deutlichen Unterschied feststellen.

Die Prüfung einer invasiven Intervention, wie z.B. der Akupunktur, stellt eine eindeutige Herausforderung dar. Die zentrale Frage in der Akupunktur-Forschung ist, ob man Akupunktur (nicht pharmakologisch invasiv) auf die gleiche Art und Weise untersuchen kann wie ein Medikament. Akupunktur kann man am besten beschreiben als ein Einbringen sehr feiner Nadeln in bestimmte Punkte des Körpers mit variabler Tiefe. Diese Nadeln werden routinemäßig manipuliert, um anfangs eine bestimmte Empfindung („Deqi“) hervorzurufen, bevor sie die volle Wirkung entfalten¹⁵⁶. Damit die Akupunktur die volle Wirkung beim Patienten entfaltet, muss der Patient diese Empfindung „Deqi“ spüren; die Placebo-Akupunktur muss also ebenso „gespürt“ werden. Wenn allerdings „Deqi“ als eine essenzielle neurologische Komponente in der Wirkung der Akupunktur angesehen wird¹⁵⁷ und eine Placebo-Akupunktur diese Empfindung auszulösen vermag, wird sie von dem Patienten und dem Untersucher für eine adäquate Akupunkturmethode gehalten. Jedoch könnten dadurch die Ergebnisse einer Studie ungewollt nachhaltig beeinflusst werden.

Die Placebo-Akupunktur-Nadeln wurden in der vorliegenden Studie nur auf die Haut aufgebracht und nicht in die Haut eingebracht. Nun stellt sich die Frage, ob die Probanden trotz fehlender Penetration diesen Sinnesreiz („Deqi“) nur durch Berührung der Haut wahrnahmen oder sie dieses Gefühl nicht empfanden. Die Probanden bemerkten keinen

signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Verum- und Placebo-Akupunkturen; die Verblindung war somit erfolgreich. Es könnten also beide Fälle zutreffen: Die Patienten empfanden entweder diese Empfindung durch anfängliche Manipulation der Nadeln trotz nicht vorhandener Penetration der Haut, oder sie nahmen dieses Gefühl nicht wahr und wurden allerdings dadurch nicht wachsam; möglicherweise aufgrund fehlender Akupunkturvorkenntnisse oder des einwöchigen Abstands zwischen den einzelnen Sitzungen.

Dennoch stellt sich die Frage, ob man nicht eine bessere Vergleichbarkeit hätte, wenn man Nadeln benutzt, die in die Haut eingebracht werden, allerdings in Punkte, die nicht zum klassischen Meridiansystem gehören und somit keine Akupunkturpunkte darstellen. Somit würden die nach Lundeborg et al.¹⁵⁸ geeignete Akupunkturbedingung auch für das Placebo-Verfahren zutreffen: Einbringen der Nadeln in eine bestimmte Tiefe und für eine definierte Zeit.

Die Placebo-Nadeln, die wir in unserer Studie einsetzten, wurden andererseits schon mehrfach erfolgreich verwendet^{108,159}. Sie dringen nicht in die Haut ein, lediglich in einen Nadelhalter; jedoch erscheint es dem Patienten, als ob die Haut penetriert werde, da er die Spitze nicht sehen kann. Die Benutzung dieser Nadeln ist kompliziert und erfordert eine nicht unerhebliche Fingerfertigkeit des Behandlers¹⁶⁰. Es ist also möglich den Probanden, jedoch nicht den Therapeuten zu verblinden, da die beiden Techniken ziemlich verschieden sind. Aus diesem Grund stehen neuere Placebo-Nadeln zu Verfügung¹⁶¹, bei denen behauptet wird, es sei möglich den Behandelnden ebenfalls zu verblinden. Die Nadeln befänden sich schon innerhalb eines Plastikrohrs und der Untersucher könne nicht zwischen Penetration der Haut oder Penetration eines weichen Materials auf der Haut unterscheiden. Allerdings gibt es für den Erfolg dieser Methode noch keine wissenschaftlichen Belege.

Die Art der Placebo-Akupunktur erweist sich aufgrund der Tatsache, dass die Probanden nicht bemerkten, wann es sich um ein Placebo- oder um ein Verum-Verfahren handelte, als eine Placebo-Behandlung, welche gut durchgeführt wurde. Die Probanden waren somit erfolgreich verblindet. Das Placebo-Verfahren an sich erwies sich als positiv, da dessen Erfolg größer war als bei der Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention. Dies zeigt, dass allein Placebo-Akupunktur wertvolle Ergebnisse erzielt. Es zeigt aber auch, dass Verum-Akupunktur noch effektiver ist.

6. Zusammenfassung

Juckreiz und Hautveränderungen stellen wichtige Symptome des atopischen Ekzems dar und können eine deutliche Abhängigkeit von Triggerfaktoren, wie Allergenen aufweisen. So ist eine Allergenexposition bei entsprechender Sensibilisierung mit einer Verschlechterung des Hautbildes und einer Verschlimmerung des Juckreizes assoziiert.

In vorangegangenen Arbeiten konnte ein spezifischer Effekt von Akupunktur auf experimentellen Juckreiz bei Patienten mit atopischem Ekzem gezeigt werden. In dieser Studie wurde der Effekt von Akupunktur auf Allergen-induzierten Juckreiz und assoziierte Hautreaktionen mit dem Effekt von Antihistaminika (Cetirizin) bei 20 erwachsenen Patienten mit atopischem Ekzem in einer randomisierten kontrollierten geblindeten Studie verglichen. In verschiedenen Sitzungen wurden präventive (VAp) und abortive (VAa) Verumakupunktur, Einnahme von Cetirizin (5 mg Tbl; VT) und die jeweiligen Placebokontrolltherapien (präventive (PAp), sowie abortive Placeboakupunktur (PAa), Einnahme einer Placebotablette), sowie keine Intervention (NI) durchgeführt.

Juckreiz wurde am Unterarm mittels Allergen-Prick-Test induziert und mithilfe eines validierten biphasischen Temperaturmodells moduliert, das in Juckreizzunahme unter kalten, sowie Juckreizabnahme unter warmen Bedingungen resultiert. Zielparameter waren Juckreizintensität, Quaddel- und Erythemgröße, sowie der d2-Aufmerksamkeitstest.

Die durchschnittliche Juckreizintensität war in VAa im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant niedriger. Nur VAa konnte den Juckreiz unter die klinisch bedeutsame Kratzschwelle senken. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Juckreizintensität in allen Verumgruppen im Vergleich zu ihren jeweiligen Placeboverfahren und zur Kontrollgruppe. Präventive Akupunktur und Antihistaminika-Therapie unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Nur die präventive Akupunktur zeigte im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der reaktiven Hautveränderungen. Das Ergebnis im d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest zeigte sich in VC im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant erniedrigt.

Zusammenfassend reduzierten sowohl Verumakupunktur als auch Cetirizin Allergen-induzierten Juckreiz bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu Placebointerventionen und keiner Intervention.

Anhand dieser verschiedenen Ergebnisse kann man annehmen, dass Akupunktur möglicherweise nützlich in der Bekämpfung des Juckreizes und in der Verbesserung des Hautbildes bei Patienten mit atopischem Ekzem sein könnte. Der Zeitpunkt war insofern wichtig, da abortiv durchgeführte Akupunktur den besten Effekt hinsichtlich Juckreizreduktion zeigte. Dies könnte durch Gegenirritation oder Ablenkung erklärt werden. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass Akupunktur nebenwirkungsärmer als die Standardtherapie mit Antihistaminika ist. In Zukunft sollten weitere Studien durchgeführt werden, um die genauen Mechanismen und die klinische Wirkung von Akupunktur bei Patienten mit atopischem Ekzem noch weiter zu erforschen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lubbe J, Seidenari S, Ring J. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; **24**: 317-28.
- 2 Ring J. *Neurodermitis-Atopisches Ekzem*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2012.
- 3 Schmid-Grendelmeier P, Ballmer-Weber BK. Atopic dermatitis - current insights into path physiology and management. *Ther Umsch* 2010; **67**: 175-85.
- 4 O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**: R2-6.
- 5 Jung EG, Moll I. *Dermatologie*, Vol. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2005.
- 6 Ring J. *Allergy in Practice*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 2005.
- 7 Braun-Falco O, Ring J. Therapy of atopic eczema. *Hautarzt* 1984; **35**: 447-54.
- 8 Hafenreffer S. In: *De pruritu, in Nosodochium, in quo cutis, eique adaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur* (Kuhnen B, ed). Ulm. 1660; 98-102.
- 9 Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepietowski JC. Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 2009; **89**: 379-83.
- 10 Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol* 2002; **41**: 212-6.
- 11 Darsow U, Scharein E, Simon D, Walter G, Bromm B, Ring J. New aspects of itch pathophysiology: component analysis of atopic itch using the 'Eppendorf Itch Questionnaire'. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; **124**: 326-31.
- 12 Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; **17**: 8003-8.
- 13 Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Archives of dermatology* 2003; **139**: 1463-70.
- 14 Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, Schmelz M. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005; **113**: 148-54.
- 15 Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003; **23**: 6176-80.
- 16 Raap U, Ikoma A, Kapp A. Neurophysiology of pruritus. *Hautarzt* 2006; **57**: 379-80, 82-4.
- 17 Johansson O, Liang Y, Emtestam L. Increased nerve growth factor- and tyrosine kinase A-like immunoreactivities in prurigo nodularis skin -- an exploration of the cause of neurohyperplasia. *Arch Dermatol Res* 2002; **293**: 614-9.
- 18 Kinkelin I, Motzing S, Koltenzenburg M, Broucker EB. Increase in NGF content and nerve fiber sprouting in human allergic contact eczema. *Cell Tissue Res* 2000; **302**: 31-7.
- 19 Johnson HH, Jr., Deoreo GA, Lascheid WP, Mitchell F. Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1960; **34**: 237-8.
- 20 Juhlin L. Localization and content of histamine in normal and diseased skin. *Acta Derm Venereol* 1967; **47**: 383-91.
- 21 Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *The British journal of dermatology* 1990; **122**: 545-51.
- 22 Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, Shenton FC, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **120**: 300-7.

- 23 Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**: 619-25.
- 24 Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 411-7.
- 25 Streit M, Von Felbert V, Braathen LR. Pruritus sine marteria. Pathophysiology, diagnostic assessment and therapy. *Hautarzt* 2002; **53**: 830-49.
- 26 Shelley WB, Arthur RP. The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. *AMA Arch Derm* 1957; **76**: 296-323.
- 27 Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; **7**: 535-47.
- 28 Burbach GJ, Kim KH, Zivony AS, Kim A, Aranda J, Wright S, Naik SM, Caughman SW, Ansel JC, Armstrong CA. The neurosensory tachykinins substance P and neurokinin A directly induce keratinocyte nerve growth factor. *J Invest Dermatol* 2001; **117**: 1075-82.
- 29 Baluk P. Neurogenic inflammation in skin and airways. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; **2**: 76-81.
- 30 Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine-induced itch and allodynia (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol* 1995; **75**: 348-52.
- 31 Valet M, Pfab F, Sprenger T, Woller A, Zimmer C, Behrendt H, Ring J, Darsow U, Tolle TR. Cerebral processing of histamine-induced itch using short-term alternating temperature modulation--an fMRI study. *J Invest Dermatol* 2008; **128**: 426-33.
- 32 Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 2010; **33**: 550-8.
- 33 Shimada SG, LaMotte RH. Behavioral differentiation between itch and pain in mouse. *Pain* 2008; **139**: 681-7.
- 34 Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 2003; **15**: 234-9.
- 35 Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2005; **18**: 292-303.
- 36 Namer B, Carr R, Johanek LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* 2008; **100**: 2062-9.
- 37 Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. *Pain* 2009; **144**: 66-75.
- 38 Ikoma A, Rukwied R, Stander S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmelz M. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Archives of dermatology* 2003; **139**: 1475-8.
- 39 White JC, Sweet WH. Pain and the Neurosurgeon: A Forty-Year Experience. *Jama* 1969; **210**.
- 40 Keele CA, Armstrong D. Substances Producing Pain and Itch. *Jama* 1964; **190**.
- 41 Schneider G, Stander S, Burgmer M, Driesch G, Heuft G, Weckesser M. Significant differences in central imaging of histamine-induced itch between atopic dermatitis and healthy subjects. *Eur J Pain* 2008; **12**: 834-41.
- 42 Darsow U, Pfab F, Valet M, Huss-Marp J, Behrendt H, Ring J, Stander S. Pruritus and Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; **41**: 237-44.
- 43 Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2007; **214**: 61-7.
- 44 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; **4**: 1-191.
- 45 Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The

- Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *The British journal of dermatology* 1999; **140**: 1114-21.
- 46 Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *The British journal of dermatology* 2002; **147**: 528-37.
- 47 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; **326**: 1367.
- 48 Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; **111**: 396-8.
- 49 Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *The British journal of dermatology* 2001; **144**: 507-13.
- 50 Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; **13**: 278-86.
- 51 Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepletowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metze D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; **87**: 291-4.
- 52 Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Archives of dermatology* 1999; **135**: 1522-5.
- 53 Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, Sakurada Y, Itoh M, Watanabe T, Yanai K. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002; **72**: 409-14.
- 54 Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, Funaki Y, Itoh M, Iwata R, Wong DF, Yanai K. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using ¹¹C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**: 890-900.
- 55 Doxepin cream for eczema? *Drug Ther Bull* 2000; **38**: 31-2.
- 56 Wong KC, Lien-the W. History of Chinese Medicine. 2nd edn. Shanghai: National Quarantine Service 1936.
- 57 Tan EK, Millington GW, Levell NJ. Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *Int J Dermatol* 2009; **48**: 648-52.
- 58 Dorfer L, Moser M, Bahr F, Spindler K, Egarter-Vigl E, Giullen S, Dohr G, Kenner T. A medical report from the stone age? *Lancet* 1999; **354**: 1023-5.
- 59 Stor W, Irnich D. Acupuncture. Basics, practice, and evidence. *Anaesthetist* 2009; **58**: 311-23; quiz 24.
- 60 O'Connor J, Bensky D. Acupuncture: a comprehensive text. In: (Medicine SCoT, ed). Seattle: Eastland Press 1981.
- 61 Hsu DT. Acupuncture. A review. *Reg Anesth* 1996; **21**: 361-70.
- 62 Langevin HM, Yandow JA. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *Anat Rec* 2002; **269**: 257-65.
- 63 Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; **285**: 1028-32.
- 64 Banes AJ, Tsuzaki M, Yamamoto J, Fischer T, Brigman B, Brown T, Miller L. Mechanoreception at the cellular level: the detection, interpretation, and diversity of responses to mechanical signals. *Biochem Cell Biol* 1995; **73**: 349-65.

- 65 Lai WM, Mow VC, Sun DD, Ateshian GA. On the electric potentials inside a charged soft hydrated biological tissue: streaming potential versus diffusion potential. *J Biomech Eng* 2000; **122**: 336-46.
- 66 Chicurel ME, Chen CS, Ingber DE. Cellular control lies in the balance of forces. *Curr Opin Cell Biol* 1998; **10**: 232-9.
- 67 Chiquet M. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix Biol* 1999; **18**: 417-26.
- 68 Langevin HM, Churchill DL, Fox JR, Badger GJ, Garra BS, Krag MH. Biomechanical response to acupuncture needling in humans. *J Appl Physiol* 2001; **91**: 2471-8.
- 69 Kovacs FM, Gotzens V, Garcia A. Experimental study on radioactive pathways of hypodermically injected technetium-99m. *J Nucl Med* 1992; **33**: 403-7.
- 70 Leake R, Broderick JE. Treatment Efficacy Of Acupuncture: A Review Of the Research Literature. *Integrative Medicin* 1999; **1**: 107-15.
- 71 Kramer S, Zaps D, Kutz DF, Wiegele B, Kolb FP, Zimmer K, Lehmeier L, Fleckenstein J, Becker U, Lang PM, Irnich D. Impact of surgical intervention and postoperative pain on electrical skin resistance at acupuncture points: an exploratory study. *Acupunct Med*.
- 72 Heine H. Anatomical structure of acupoints. *J Tradit Chin Med* 1988; **8**: 207-12.
- 73 Ciszek M, Szopinski J, Skrzypulec V. Investigations of morphological structure of acupuncture points and meridians. *J Tradit Chin Med* 1985; **5**: 289-92.
- 74 Burklein M, Banzer W. Noninvasive blood flow measurement over acupuncture points (Gb21): a pilot study. *J Altern Complement Med* 2007; **13**: 33-7.
- 75 Dorsher PT. On the probability of trigger point-acupuncture point correspondences: an evidence-based rebuttal of Stephen Birch's commentary. *J Altern Complement Med* 2008; **14**: 1183-4; author reply 4-5.
- 76 Huang Y, Yuan L, He ZQ, Wang CL. [Study on the meridians and acupoints based on fasciaology: an elicitation of the study on digital human being]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2006; **26**: 785-8.
- 77 Voll R. Twenty years of electroacupuncture diagnosis in Germany: a progress report. *Amer J Acupuncture* 1975; **3**: 7-17.
- 78 Nakatani Y. Skin electric resistance and Ryodoraku. *J Autonomic Nerve* 1956; **6**.
- 79 Vickland V, Rogers C, Craig A, Tran Y. Electrodermal activity as a possible physiological marker for acupuncture. *Complement Ther Clin Pract* 2008; **14**: 83-9.
- 80 Shultz SP, Driban JB, Swanik CB. The evaluation of electrodermal properties in the identification of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; **88**: 780-4.
- 81 Irnich D, Beyer A. Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia. *Schmerz* 2002; **16**: 93-102.
- 82 Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, Yang CF, Pan HB, Chen YC, Tsai G, Rosen BR, Kwong KK. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain--preliminary experience. *Radiology* 1999; **212**: 133-41.
- 83 Linde K, Streng A, Jurgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes MG, Weidenhammer W, Willich SN, Melchart D. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *Jama* 2005; **293**: 2118-25.
- 84 Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M, Hummelsberger J, Irnich D, Weidenhammer W, Willich SN, Linde K. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *Bmj* 2005; **331**: 376-82.
- 85 Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, Hummelsberger J, Walther HU, Melchart D, Willich SN. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 2005; **366**: 136-43.
- 86 MacPherson H, Thomas K, Walters S, Fitter M. A prospective survey of adverse events and treatment reactions following 34,000 consultations with professional acupuncturists. *Acupunct Med* 2001; **19**: 93-102.

- 87 Belgrade MJ, Solomon LM, Lichter EA. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Acta Derm Venereol* 1984; **64**: 129-33.
- 88 Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Alving K, Delay-Goyet P, Lou YP. Release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons. *Ann N Y Acad Sci* 1992; **657**: 187-93.
- 89 Kesting MR, Thurmuller P, Holzle F, Wolff KD, Holland-Letz T, Stucker M. Electrical ear acupuncture reduces histamine-induced itch (alloknesis). *Acta Derm Venereol* 2006; **86**: 399-403.
- 90 Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, Brockow K, Schober W, Konstantinow A, Irnich D, Behrendt H, Ring J, Ollert M. Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema: a pilot trial. *J Altern Complement Med* 2011; **17**: 309-14.
- 91 Pfab F, Hammes M, Backer M, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Tolle TR, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Preventive effect of acupuncture on histamine-induced itch: a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **116**: 1386-8.
- 92 Che-Yi C, Wen CY, Min-Tsung K, Chiu-Ching H. Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 1912-5.
- 93 Xue CC, An X, Cheung TP, Da Costa C, Lenon GB, Thien FC, Story DF. Acupuncture for persistent allergic rhinitis: a randomised, sham-controlled trial. *Med J Aust* 2007; **187**: 337-41.
- 94 Stellon A. Neurogenic pruritus: an unrecognised problem? A retrospective case series of treatment by acupuncture. *Acupunct Med* 2002; **20**: 186-90.
- 95 Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1993; **186**: 23-31.
- 96 Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1997; **195**: 10-9.
- 97 Pepys J, Roth A, Carroll KB. RAST, skin and nasal tests and the history in grass pollen allergy. *Clin Allergy* 1975; **5**: 431-42.
- 98 Darsow U, Ring J, Scharein E, Bromm B. Correlations between histamine-induced wheal, flare and itch. *Arch Dermatol Res* 1996; **288**: 436-41.
- 99 Pfab F, Valet M, Sprenger T, Toelle TR, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Short-term alternating temperature enhances histamine-induced itch: a biphasic stimulus model. *The Journal of investigative dermatology* 2006; **126**: 2673 - 8.
- 100 Darsow U, Mautner VF, Bromm B, Scharein E, Ring J. [The Eppendorf Pruritus Questionnaire]. *Hautarzt* 1997; **48**: 730-3.
- 101 Pfab F, Valet M, Rippstoff E, Weissenbacher S, Sprenger T, Tölle TR, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U, . Novel ways to understand and measure itch. *Proceedings of the 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology EADV: Rhodes, Greece, October 4 - 8, 2006. Bologna : Medimond* 2006: 309-14.
- 102 Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; **1**: 277-99.
- 103 Brickenkamp R. *Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungstest*, Vol. 9. Göttingen: Hogrefe Verlag. 2002.
- 104 Binks PG, Waters WF, Hurry M. Short-term total sleep deprivation does not selectively impair higher cortical functioning. *Journal of Sleep Research & Sleep Medicine* 1999; **23**: 328-34.
- 105 Zhang E. Chinese acupuncture and moxibustion. *Shanghai: Publishing house of Shanghai College of Traditional Chinese Medicine*. 1990: 80.
- 106 Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy* 2010; **65**: 903-10.

- 107 Yin Y, Zhou XY, Wang YS, Song LJ, Duan YQ. [Observation of therapeutic effect on perineal, crissal and progenital pruritus treated with acupuncture according to differentiation]. *Zhongguo Zhen Jiu*; **31**: 409-12.
- 108 Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998; **352**: 364-5.
- 109 Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, Coulie PJ. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; **70**: 127-33.
- 110 Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *The British journal of dermatology* 2003; **148**: 1212-21.
- 111 Purohit A, Duvernelle C, Melac M, Pauli G, Frossard N. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **86**: 387-92.
- 112 Simons FE, Johnston L, Simons KJ. Clinical pharmacology of the H1-receptor antagonists cetirizine and loratadine in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; **11**: 116-9.
- 113 <http://www.rxlist.com/zyrtec.drug.htm>. In.
- 114 <http://www.exergen.com/medical/product/DermaTemp.html>. In.
- 115 Fahrmeier L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G. *Statistik, Der Weg zur Datenanalyse*, Vol. 6. Berlin, Heidelberg: Springer. 2007.
- 116 Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neurosci Lett* 1995; **187**: 157-60.
- 117 Yosipovitch G, Duque MI, Fast K, Dawn AG, Coghill RC. Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study. *The British journal of dermatology* 2007; **156**: 629 - 34.
- 118 Yosipovitch G, Fast K, Bernhard JD. Noxious heat and scratching decrease histamine-induced itch and skin blood flow. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 1268-72.
- 119 Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht H. Atopic Itch and the Brain submitted. 2008.
- 120 Fruhstorfer H, Hermanns M, Latzke L. The effects of thermal stimulation on clinical and experimental itch. *Pain* 1986; **24**: 259-69.
- 121 Yosipovitch G, Duque MI, Fast K, Dawn AG, Coghill RC. Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study. *Br J Dermatol* 2007; **156**: 629-34.
- 122 Pfab F. Juckreiz: Pathophysiologische Grundlagen und neue Therapiestrategien. 2008.
- 123 Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007; **448**: 204-8.
- 124 Biro T, Toth BI, Marincsak R, Dobrosi N, Geczy T, Paus R. TRP channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1772**: 1004-21.
- 125 Herde L, Forster C, Strupf M, Handwerker HO. Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations a functional MRI study. *J Neurophysiol* 2007; **98**: 2347-56.
- 126 Mochizuki H, Inui K, Tanabe HC, Akiyama LF, Otsuru N, Yamashiro K, Sasaki A, Nakata H, Sadato N, Kakigi R. Time course of activity in itch-related brain regions: a combined MEG-fMRI study. *J Neurophysiol* 2009; **102**: 2657-66.
- 127 Mochizuki H, Sadato N, Saito DN, Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: a human fMRI study. *Neuroimage* 2007; **36**: 706-17.
- 128 Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, Yanai K. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 2003; **105**: 339-46.
- 129 Leknes SG, Bantick S, Willis CM, Wilkinson JD, Wise RG, Tracey I. Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol* 2007; **97**: 415-22.

- 130 Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht HJ, Konstantinow A, Zimmer C, Behrendt H, Ring J, Tolle TR, Darsow U. Temperature modulated histamine-itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema - a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy* 2010; **65**: 84-94.
- 131 Fang J, Jin Z, Wang Y, Li K, Kong J, Nixon EE, Zeng Y, Ren Y, Tong H, Wang P, Hui KK. The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation. *Hum Brain Mapp* 2009; **30**: 1196-206.
- 132 Hui KK, Marina O, Liu J, Rosen BR, Kwong KK. Acupuncture, the limbic system, and the anticorrelated networks of the brain. *Auton Neurosci*; **157**: 81-90.
- 133 Dhond RP, Kettner N, Napadow V. Neuroimaging acupuncture effects in the human brain. *J Altern Complement Med* 2007; **13**: 603-16.
- 134 Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *The British journal of dermatology* 1987; **117**: 771-7.
- 135 Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*; **150**: 113-20.
- 136 Piche M, Arsenault M, Rainville P. Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *J Neurosci* 2009; **29**: 14236-46.
- 137 Pfab F, Kirchner MT, Huss-Marp J, Schuster T, Schalock PC, Fuqin J, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U, Napadow V. Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis: a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy* 2012; **67**: 566-73.
- 138 Li A, Lao L, Wang Y, Xin J, Ren K, Berman BM, Tan M, Zhang R. Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med* 2008; **8**: 20.
- 139 Oke SL, Tracey KJ. The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies. *Ann N Y Acad Sci* 2009; **1172**: 172-80.
- 140 Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 2006; **126**: 1705-18.
- 141 Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004; **361**: 258-61.
- 142 Guo ZL, Moazzami AR, Tjen ALS, Longhurst JC. Responses of opioid and serotonin containing medullary raphe neurons to electroacupuncture. *Brain Res* 2008; **1229**: 125-36.
- 143 Fang JQ, Guo SY, Asano K, Yu Y, Kasahara T, Hisamitsu T. Antipyretic action of peripheral stimulation with electroacupuncture in rats. *In Vivo* 1998; **12**: 503-10.
- 144 Schmid-Grendelmeier P, Ballmer-Weber BK. [Atopic dermatitis - current insights into path physiology and management.]. *Ther Umsch* 2010; **67**: 175-85.
- 145 Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Failure of terfenadine in relieving the pruritus of atopic dermatitis. *The British journal of dermatology* 1989; **121**: 635-7.
- 146 Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy* 1994; **49**: 22-6.
- 147 La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994; **73**: 117-22.
- 148 Schulz S, Metz M, Siepmann D, Luger TA, Maurer M, Stander S. [Antipruritic efficacy of a high-dosage antihistamine therapy. Results of a retrospectively analysed case series]. *Hautarzt* 2009; **60**: 564-8.
- 149 Ferrer M, Morais-Almeida M, Guizova M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig* 2010; **30**: 15-34.
- 150 Yamaura K, Oda M, Suwa E, Suzuki M, Sato H, Ueno K. Expression of histamine H4 receptor in human epidermal tissues and attenuation of experimental pruritus using H4 receptor antagonist. *J Toxicol Sci* 2009; **34**: 427-31.

- 151 Bäumer W, Stahl J, Sander K, Petersen LJ, Paps J, Stark H, Kietzmann M, Olivry T. Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2011; **20**: 577-80.
- 152 Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 1023-33.
- 153 Rossbach K, Wendorff S, Sander K, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Baumer W. Histamine H4 receptor antagonism reduces hapten-induced scratching behaviour but not inflammation. *Exp Dermatol* 2009; **18**: 57-63.
- 154 Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, Krieg T, Stanzel S, Heinrich PC, Merk HF, Bosio A, Baron JM, Hermanns HM. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**: 930-7.
- 155 Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Brockow K, Schober W, Irnich D, Behrendt H, Ring J, Ollert M. Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema – a pilot trial. *Evidence Based Compl Altern Med* 2009: in press.
- 156 Lundeberg T, Stene-Victorin E. Is there a physiological basis for the use of acupuncture in pain? *International Congress Series* 2002; **1238**: 3-10.
- 157 Hui K, Nixon E, Vangel M. Characterization of the "deqi" response in acupuncture. *BMC Complement Altern Med* 2007; **7**: 33.
- 158 Lundeberg T, Hurtig T, Lundeberg S, Thomas M. Long term results of acupuncture in chronic head and neck pain. *Pain Clin* 1988; **7**: 15-31.
- 159 Park J, White AR, Lee H, Ernst E. Development of a new sham needle. *Acupunct Med* 1999; **17**: 110-2.
- 160 White P, Lewith GT, Hopwood V, Prescott P. The placebo-needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? *Pain* 2003; **106**: 401-9.
- 161 Takakura N, Yajima H. A double-blind placebo-needle for acupuncture research. *BMC Complement Altern Med* 2007; **7**: 31.
- 162 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; **114**: 146-8.

8. Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen Personen, die zum Entstehen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Univ. Professor Dr. Dr. med. Johannes Ring für die Möglichkeit an seinem Lehrstuhl meine Promotionsarbeit durchzuführen.

Mein Dank gilt besonders meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Florian Pfab für die durchwegs exzellente Betreuung. Er unterstützte mich jederzeit durch fachlich konstruktive Vorschläge und erleichterte mir durch seine sehr freundliche und hilfsbereite Art die Entstehung dieser Arbeit. Auch aus dem Ausland stand er mir mit Rat und Tat zur Seite.

Herrn Professor Dr. med. Ulf Darsow danke ich für die Unterstützung, als Priv.-Doz. Dr. med. Pfab sich im Ausland befand. Er hatte stets ein offenes Ohr für meine Fragen und stand mir mit fachlichem Rat zur Seite.

Herrn Tibor Schuster danke ich für die statistische Auswertung. Er war immer bereit mir bei meinen Fragen zu helfen.

Allen Mitarbeitern des ZAUMs danke ich für die nette Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gebührt allen Probanden, die mit ihrem Interesse und persönlichem Engagement, sowie ihrer Bereitschaft im Rahmen der Arbeit zeitweilig auf ihre Medikation zu verzichten, diese Arbeit unterstützt haben. Ohne sie hätte diese Arbeit in der vorliegenden Form nicht durchgeführt werden können.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Betrachtung der mittleren VAS-Antwort und der 95 % Konfidenzintervalle getrennt für warme und kalte Phasen	42
Tabelle 2: Mittlere Juckreizintensität und 95 % Konfidenzintervalle der sieben Interventionen.....	43

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppenvergleiche: Unterschiede zwischen den geschätzten Randmitteln basierend auf dem linearen gemischten Regressionsmodell für VAS. Zeit, Temperatur (Wechselwirkung zwischen Zeit und Temperatur) und Intervention wurden als gleichzeitige Variablen angesehen	44
Abbildung 2: Gruppenvergleiche: Unterschiede zwischen den geschätzten Randmitteln basierend auf dem linearen gemischten Regressionsmodell für VAS; blau = kalte Phase, rot = warme Phase	45
Abbildung 3: 4-Sekunden-Intervalle getrennt für Kalt- und Warmphasen	46
Abbildung 4: Boxplot-Darstellung der Erythemgröße nach 10 Minuten	47
Abbildung 5: Boxplot-Darstellung der Erythemgröße nach 20 Minuten	48
Abbildung 6: Boxplot-Darstellung der Quaddelgröße nach 10 Minuten	49
Abbildung 7: Boxplot-Darstellung der Quaddelgröße nach 20 Minuten	50
Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der Temperaturdifferenz (Temperatur nach 10 Minuten – Temperatur nach 20 Minuten)	51
Abbildung 9: Boxplot-Darstellung der deskriptiven Gesamt-Items	52
Abbildung 10: Boxplot-Darstellung des emotionalen Gesamt-Items	53
Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der Konzentrationsleistung (Gesamtzahl - Fehleranzahl)	55

11. Fotoverzeichnis

Foto 1: Skin-Prick-Modell	24
Foto 2: Temperaturmodulation	25
Foto 3: Visual-Analogskala (VAS).....	26
Foto 4: Juckreizbewertung mithilfe der Visual-Analogskala (VAS)	27
Foto 5: präventive "Verumpunkt"-Akupunktur (VAp)	31
Foto 6: "Verumpunkte" auf dem Arm der dominanten Körperhälfte: DI-11 und HT-3 (VAp).....	32
Foto 7: "Verumpunkte" auf dem Bein der dominanten Körperhälfte: Ma-34 und Mi-10 (VAp).....	33

12. Anhang

12.1. Anlagen

12.1.1 Anlage 1: Aushang zur Probandenrekrutierung

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Technische Universität München

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring

Teilnehmer mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) für Akupunkturstudie bei Juckreiz gesucht

Wer?

Vorhandenene Neurodermitis

Alter: 18 - 65 Jahre

Wann?

November/Dezember 2009

7 Termine (jeweils 1 Stunde)

Entschädigung

140,- Euro

Bei Interesse bitte melden:

Marie-Thérèse Kirchner:

Email: marie-th.kirchner@gmx.net

Tel.: 0176/32654685

Priv. Doz. Dr. med. Florian Pfab:

Email: florian.pfab@lrz.tum.de

Tel.: 089/4140-3465, Fax: 089/4140-3453

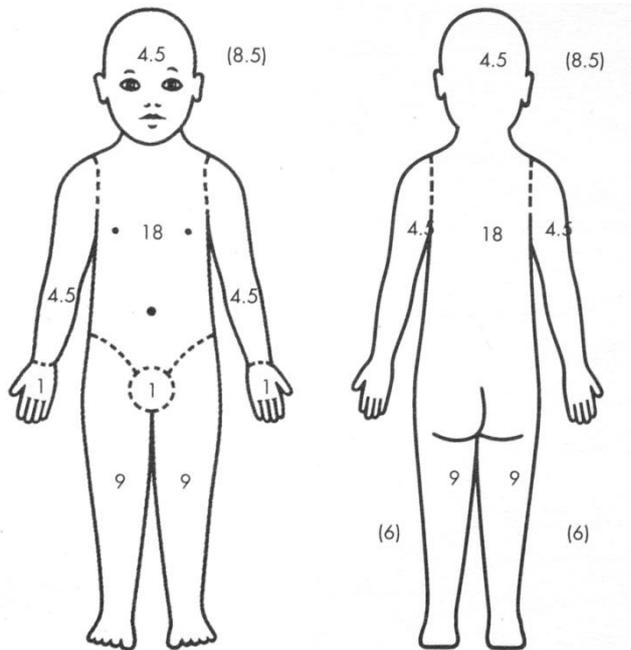
12.1.2 Anlage 2: Hanifin und Rajka-Kriterien¹⁶² zur Diagnose atopisches Ekzem

MAJOR (mind. 3)

MINOR (mind. 3)

<input type="checkbox"/> Juckreiz	<input type="checkbox"/> Hauttrockenheit
<input type="checkbox"/> (alters-) typische Morphologie und Verteilung	<input type="checkbox"/> Ichthyose/ palmare Hyperlinearität (I- Hände)/ Keratosis pilaris
<input type="checkbox"/> chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf	<input type="checkbox"/> Denny-Morgan-Falte <input type="checkbox"/> Pityriasis alba
	<input type="checkbox"/> vordere Halsfalten
	<input type="checkbox"/> perifollikuläre Akzentuierung
	<input type="checkbox"/> weißer Dermographismus
	<input type="checkbox"/> unspezifische Hand-und Fußekzeme
	<input type="checkbox"/> Mamillenekzem
	<input type="checkbox"/> Cheilitis
	<input type="checkbox"/> rezidiv. Konjunktivitis
	<input type="checkbox"/> Keratokonus
	<input type="checkbox"/> anteriorer subkapsulärer Katarakt
	<input type="checkbox"/> Beginn in frühem Lebensalter
	<input type="checkbox"/> Juckreiz durch Schwitzen
	<input type="checkbox"/> Wollunverträglichkeit
	<input type="checkbox"/> Typ-I-Sensibilisierungen
	<input type="checkbox"/> erhöhtes Serum-IgE
	<input type="checkbox"/> Nahrungsmittelunverträglichkeit
	<input type="checkbox"/> Beeinflussung durch Umweltfaktoren und emotionale Faktoren
	<input type="checkbox"/> erhöhte Suszeptibilität für bakterielle und virale Hautinfektionen (S.aureus, Herpes simplex)

12.1.3 Anlage 3: Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)



B Intensität (Summe): (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer)

Erythem:

Ödem/Papelbildung:

Nässen/Krustenbildung:

Exkoration:

Lichenifikation:

Trockenheit:

C Pruritus (0-10)

Schlaflosigkeit (0-10):

A Ausmaß (Summe der betroffenen Hautareale)

$A75 + 7*B/2 + C$

12.1.5 Anlage 5: d2-Konzentrations-Aufmerksamkeitstest (Ausschnitt)

				d	d				
p	d	p	p	d	d	d	d	p	d
		d			p		p		
d	d	d	d	p	p	d	p	d	p
d	d	p	d	d	d	p	p	d	p

12.1.6 Anlage 6: Demographische Daten

Patient	Geschlecht	Geburtsjahr	SCORAD	Typ1-Sensibilisierung (RAST-Standard), Hauptallergen	Rhinokonjunktivitis allergica	Allergisches Asthma bronchiale	Topische Kortikosteroide	Rückfettende Pflege
1	w	1984	37	Hundeepithelien	ja	nein	ja	ja
2	w	1986	37	Hausstaubmilbe	nein	nein	nein	ja
3	w	1986	74	Hausstaubmilbe	nein	nein	ja	ja
4	w	1987	53	Hausstaubmilbe, Gräser-/Birkenpollen	ja	ja	ja	ja
5	m	1980	55	Gräserpollen	ja	nein	ja	ja
6	m	1989	32	Gräserpollen, Hausstaubmilbe	ja	ja	nein	ja
7	w	1990	60	Hausstaubmilbe	nein	nein	nein	nein
8	w	1990	36	Hausstaubmilbe	nein	nein	nein	ja
9	w	1987	40	Hausstaubmilbe, Gräser-/Birkenpollen	ja	nein	ja	ja
10	w	1985	53	Katzen-/Hundeepithelien	ja	ja	ja	ja
11	w	1985	43	Hausstaubmilbe, Katzen-/Hundeepithelien, Gräserpollen	ja	ja	ja	ja
12	m	1991	68	Hausstaubmilbe	nein	nein	ja	nein
13	w	1988	38	Hausstaubmilbe	ja	nein	nein	ja
14	w	1988	46	Hausstaubmilbe	ja	ja	ja	ja
15	w	1987	25	Hausstaubmilbe	ja	ja	ja	ja
16	w	1987	28	Gräserpollen	ja	nein	nein	ja
17	m	1976	46	Katzenepithelien	ja	nein	ja	ja
18	w	1986	44	Birkenpollen	nein	nein	nein	ja
19	m	1985	27	Gräserpollen	nein	nein	nein	ja
20	m	1986	44	Hausstaubmilbe, Gräserpollen	nein	nein	ja	ja