Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bedeutung des Placeboeffektes im Vergleich zu intravenös verabreichtem H_1-Antihistaminikum zur Juckreizminderung bei Patienten mit Atopischer Dermatitis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helen Schlachta
aus Sulz am Neckar

Datum der Promotion: 26.02.2016

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABSTRACT DEUTSCH 1

ABSTRACT ENGLISH 2

1. EINLEITUNG UND HINTERGRUND 3

1.1. ATOPISCHE DERMATITIS UND JUCKREIZ 3
1.2. JUCKREIZAUSLÖSENDE SUBSTANZEN BEI PATIENTEN MIT ATOPISCHER DERMATITIS 4
1.3 HISTAMIN UND SEINE REZEPTOREN 5
1.3.1. HISTAMIN IN DER HAUT DES MENSCHEN 7
1.4. BEDEUTUNG DER ANTIHISTAMINIKA IM THERAPIEKONZEPT DER ATOPISCHEN DERMATITIS 8
1.4.1. WAS SIND ANTIHISTAMINIKA? 8
1.4.2. H_1-ANTIHISTAMINIKA DER 1., 2. UND 3. GENERATION 8
1.4.3. BEHANDLUNG ALLERGISCHER REAKTIONEN MIT H_1-ANTIHISTAMINIKA 8
1.4.4. EINSATZ VON H_1-ANTIHISTAMINIKA ZUR JUCKREIZBEHANDLUNG BEI DER ATOPISCHEN DERMATITIS 9
1.5. PLACEBOEFFEKTE IN DER MEDIZIN 10
1.5.1. KLASSISCHE KONDITIONIERUNG UND ERWARTUNG DURCH POSITIVE INSTRUKTION 10
1.5.2. APPLIKATIONSFORM VON PRÜFSUBSTANZEN ZUR INDUKTION VON PLACEBOEFFEKTEN 11
1.6. PLACEBOFORSCHUNG BEI ATOPISCHER DERMATITIS – DIE VORLÄUFERSTUDIE VON KLINGER ET AL. 12
1.7. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG 12
1.7.1. PRIMÄRE FRAGESTELLUNG 13
1.7.2. SEKUNDÄRE FRAGESTELLUNGEN 13

2. MATERIAL UND METHODEN 13

2.1. PROBANDEN 13
2.1.1. EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG 13
2.1.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 15
2.1.3. SICHERHEITSLABOR 17
2.1.4. AUFWANDSENTSCHÄDIGUNG UND ETHIK 17
2.2. VERSUCHSDESIGN 17
2.2.1. RANDOMISIERUNG UND VERBLINDUNG 19
2.2.2. DER PRICK-TEST UND DIE PRÜFMEDIKATION DIMETINDENMALEAT (FENISTIL®) 19
2.2.3. DIE MESSUNG DES SUBJEKTIVEN JUCKREIZEMPFINDENS 21
2.2.4. POSITIVE INSTRUKTION UND KONDITIONIERUNG IM VORLIEGENDEN EXPERIMENT 21
2.3. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG 22
2.3.1. SCREENING 22
2.3.2. VERSUCHSABLAUF 23
2.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG 25

3. ERGEBNISSE 26

3.1. DIE ZWEIFAKTORIELLE VARIANZANALYSE MIT MESSWIEDERHOLUNG 26
3.1.1. PRÜFUNG AUF INTERAKTIONSEFFEKTE ZUR MINDERUNG DES JUCKREIZEMPFINDENS 27
3.1.2. VERGLEICH DES JUCKREIZLINDERNDEN EFFEKTES DER PLACEBOGRUPPE MIT DER VERUMGRUPPE ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN (HAUPTEFFEKT GRUPPE) 28
3.1.3. VERGLEICH DES JUCKREIZLINDERNDEN EFFEKTES ÜBER DIE ZEIT MIT UND OHNE KONDITIONIERUNG (HAUPTEFFEKT PHASE) 29
3.1.4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER ZWEIFAKTORIELLEN VARIANZANALYSE MIT MESSWIEDERHOLUNG 31
3.2. WEITERE STATISTISCHE AUSWERTUNGEN ZUM SUBJEKTIVEN JUCKREIZEMPFINDEN 31
3.2.1. T-TEST FÜR UNVERBUNDENE STICHPROBEN 34
3.2.2. T-TEST FÜR VERBUNDENE STICHPROBEN 35

3.2.3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER T-TESTS 37

4. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION 38

LITERATURVERZEICHNIS 49

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 61

LEBENSLAUF 62

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS 63

DANKSAGUNG 64

Abstract deutsch

Hintergrund: Die Atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen. Sie geht typischerweise mit starkem Juckreiz einher, der auch bis heute oft nur unzureichend zu therapieren ist. In einer früheren Untersuchung der Arbeitsgruppe (2007) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit AD stärkere Placeboeffekte auf Schmerzempfinden entwickeln als Hautgesunde. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich dieser Placeboeffekt auch für den Juckreiz von AD-Patienten nachweisen lässt und wie stark dieser Effekt im Vergleich zu einer Behandlung mit intravenös appliziertem Dimetindenmaleat, einem H_1-Antihistaminikum, ausgeprägt ist.

Methoden: 34 Patienten (26 weiblich, 8 männlich) mit Atopischer Dermatitis wurden nach ausführlicher Aufklärung per Losverfahren einer Verumgruppe (n=15) und einer Placebogruppe (n=19) zugeteilt. An zwei Untersuchungstagen wurde jeweils eine Prick-Testung mit 1%iger Histamin-Lösung am Unterarm zur Juckreizinduktion und eine Infusion mit Dimetindenmaleat (Verumgruppe) bzw. isotoner Kochsalzlösung (Placebogruppe) zur Juckreizminderung appliziert. Mittels verbaler positiver Instruktion (Erwartung) und Klassischer Konditionierung (durch den unwissentlichen Wechsel der Histamin-Prick-Lösung zur Negativ-Prick-Lösung) wurde der Placeboeffekt gezielt ausgelöst. Die Medikamentenwirkung wurde über positive verbale Instruktion gesteigert. Das subjektive Juckreizempfinden wurde mittels einer Numerischen Rating Skala (0 Punkte= kein Juckreiz und 10 Punkte= maximal vorstellbarer Juckreiz) alle 30 Sekunden nach der Prick-Testung für insgesamt 10 Minuten erfasst. Die Auswertung erfolgte mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit dreifacher Messwiederholung.

Ergebnisse: Es wurde ein signifikant vermindertes Juckreizempfinden über die Zeit der Untersuchung bestimmt ($p<0.05$), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe nachweisbar war. Die gezielte Placebointervention führte über psychologische Prozesse der Erwartung und Klassischer Konditionierung zu einer Juckreizreduktion, die einer Verumbehandlung mit 4 mg Dimentindenmaleat intravenös überlegen war. Der juckreizmindernde Effekt über die Zeit (Tag 2 der Untersuchung) konnte in der Placebogruppe aufrechterhalten werden. In der Verumgruppe kam es erst an Tag 2 zu einer signifikanten Verminderung des Juckreizes verglichen mit Tag 1.

Schlussfolgerung: Ein Placeboeffekt zur Juckreizminderung war bei AD-Patienten nachweisbar und wurde über die Erwartungshaltung und Klassische Konditionierung ausgelöst. Er war einer juckreizmindernden Therapie mit 4 mg Dimetindenmaleat intravenös, kombiniert mit positiver Instruktion, überlegen. Zukünftig sollte näher untersucht werden, ob und wie diese Placeboeffekte im klinischen Behandlungsalltag genutzt werden können.

Abstract english

Background: Atopic dermatitis (AD) is a frequent chronic inflammatory skin disease. It is characterized by intense itching, which is still difficult to treat. Previously we demonstrated that the placebo effect of pain reduction seemed to be greater in atopics than in healthy individuals. Here, the efficacy of the h1-antihistamine dimetindenmaleat given intravenously was compared to placebo effects regarding the relieve of pruritus investigated in AD patients.

Methods: 34 AD patients (26 female, 8 male) were randomized into a verum (dimetindenmaleat, n=15) and a placebo group (saline, n=19). On two following days, histamine skin-prick-test was performed with different additional conditioning, either a positive briefing (‚itch-reducing medication') or additionally a classical conditioning by unknown replacement of the histamine- to a saline-prick-solution in the placebo group. Pruritic sensation was scored with a numerical rating scale (0 points= no itching, 10 points= maximum of itching) every 30 seconds for 10 minutes. A two-way analysis of variance with repeated measurements was applied.

Results: We showed a significant decrease of pruritic sensation over time ($p<0.05$) without a significant difference between groups. The provoked placebo effect by classical conditioning and expectation was reducing itch more efficiently than 4 mg dimetindenmaleat intravenously. The significant itch-reducing fact was reproduced in the placebo group within 24 hours. The itch sensation in the verum group was significantly decreased only on the 2nd day.

Conclusion: The placebo effect achieved through classical conditioning and expectation was effective for relieving pruritus in AD patients. It was more efficiently in reducing itch sensations than 4 mg dimetindenmaleat intravenously combined with a positive briefing. How placebo effects can be used in clinical daily routine and treatment requires further investigation.

1. Einleitung und Hintergrund

1.1. Atopische Dermatitis und Juckreiz

Die Atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen [1-5]. Sie gehört zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises und kann oft mit Allergischer Rhinitis und/oder Allergischem Asthma bronchiale einhergehen. Typischerweise beginnt die Krankheit im Kleinkindalter. Klinisch finden sich juckende Ekzeme mit Papeln und Papulovesikeln an altersabhängig typischen Lokalisationen [4,5]. Die Diagnose der AD wird ausschließlich klinisch gestellt (Zollner, S.81) [4].

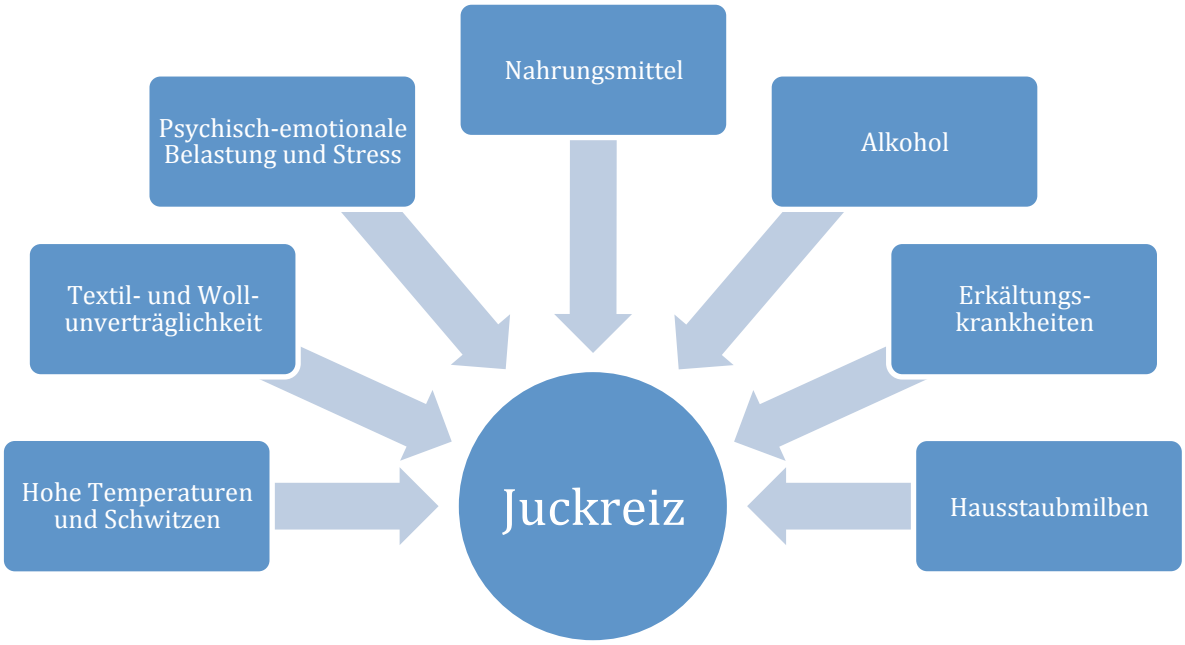
Um eine Standardisierung der Diagnose der AD zu ermöglichen wurden die von Hanifin und Lobitz 1977 erstmals erstellten diagnostischen Kriterien 1980 von Hanifin und Rajka bzw. 1992 von Hanifin überarbeitet und ergänzt [6,7]. Sie sind bis heute gültig und beruhen auf vier Haupt- und mehreren Nebenkriterien. Zu den Hauptkriterien gehören neben Juckreiz (Pruritus), dem chronisch-rezidivierenden Verlauf und der typischen Morphe und Lokalisation des Ekzems, eine positive atopische Familien- bzw. Eigenanamnese.

Das Kardinalsymptom der AD ist der oftmals intensive und für die Patienten quälende Juckreiz [1,4,6,8-10]. Pruritus entsteht bei AD-Patienten durch zahlreiche Faktoren [11] (siehe Abbildung 1) und lässt sich bis heute nur unzureichend therapieren [9,12-15]. Die genauen Mechanismen der Juckreizentstehung und der relevanten Mediatoren sind nicht vollständig erforscht [15]. Der quälende Juckreiz führt bei den Betroffenen zu einem sehr hohen Leidensdruck, der mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher geht [15,16].

Die meisten AD-Patienten kennen die multifaktorielle Ätiologie ihrer Erkrankung und überblicken die Interaktion ihres Körpers mit der Umwelt und ihrer Psyche sehr gut. Viele kennen den möglichen Einfluss der persönlichen Lebenssituation und die Rolle von Disstress in Bezug auf ihre Hauterkrankung. Kimata et al. (2003) konnten in verschiedenen Studien zeigen, dass zum Beispiel Computer-induzierter Stress bei AD-Patienten zu einer signifikant-verstärkten allergenspezifischen Reaktion mit deutlicherer Haut-Quaddelbildung und erhöhtem spezifischen IgE im Serum einhergeht, verglichen mit Hautgesunden [17]. Ebenso löst durch wiederholt klingelnde Mobiltelefone [18] oder

durch heftigen Verkehrslärm einer stark befahrenen Straße [19] induzierter Stress signifikant verstärkte spezifische Allergenreaktionen bei Patienten mit AD aus. Insgesamt scheint der Krankheitszustand bei Patienten mit AD u.a. von der aktuellen Lebens- und Umgebungssituation abhängig zu sein [17-20]. Laarhoven et al. konnten 2012 in einer Studie mit 59 hautgesunden Frauen zeigen, dass es bei den Probandinnen zu einer deutlichen Zunahme von induziertem Pruritus bei zeitgleich emotional-negativer Situation kam [21]. Insgesamt scheinen individuelle psychologische und soziale Faktoren (wie z.B. positive oder negative Erwartungshaltung, soziale Erwünschtheit) sowie die aktuelle Lebenssituation die Schwere der Erkrankung und den individuell empfundenen Juckreiz zu beeinflussen [17-24].

Abbildung 1: Häufige Auslöser von Juckreizattacken bei Neurodermitikern nach Beltrani [11]



1.2. Juckreizauslösende Substanzen bei Patienten mit Atopischer Dermatitis

Bis heute sind eine Reihe juckreizauslösender Substanzen bei Patienten mit Atopischer Dermatitis bekannt, jedoch ist ihre genaue pathophysiologische Entstehung sowie neuronale Weiterleitung über sensible C-Nervenfasern und Verarbeitung im Zentralen Nervensystem (ZNS) noch immer Gegenstand der aktuellen Forschung [25].

Neben Histamin, einem der Hauptvertreter der pruritogenen Stoffe, führt eine Vielzahl von Substanzen und Mediatoren über die dazugehörigen Rezeptoren zu lokalem Juckreiz der Haut (siehe Abbildung 2) [13,15,25-28].

Abbildung 2: Juckreizmediatoren bei Atopischer Dermatitis

Mediator	Wirkmechanismus/Rezeptor
Histamin	• Bindung H1-Rezeptor (H1) von: ○ Arteriolen, Venolen (H1 an Endothelzellen): durch Ca^{2+}-induzierte Aktivierung der NO-Synthase → Freisetzung NO → Vasodilatation ○ Arterien, Venen (H1 an glatten Muskelzellen): Ca^{2+}-Ausschüttung → Vasokonstriktion ○ sensiblen Nervenfasern (C-Fasern) • Bindung H4-Rezeptoren sensibler Nervenfasern (C-Fasern) • Bindung H4-Rezeptoren auf Immunzellen (z.B. T-Zellen)
Acetylcholin	• Induktion von Pruritus bei Patienten mit AD • Induktion von Schmerz bei Hautgesunden • Wirkt an muskarinergen (M1-5) und nicotinergen Rezeptoren, sowie direkt an sensiblen Nervenfasern
Serotonin	• Induktion von Pruritus via Rezeptorstimulation (5-HT3-Rezeptoren)
Interleukine (IL) • IL-2 • IL-31	 • Aktiviert kutane C-Nervenfasern • Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt
Neuropeptide • Substanz P • Somatostatin, Neurotensin, Secretin, VIP (Vasointestinales Peptid) • CGRP (Calcitonin-gene related peptide)	 • NK1-Rezeptor auf Mastzellen, Mastzelldegranulation • Mastzelldegranulation mit Freisetzung von Histamin • Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt, erhöhte Konzentration bei AD-Patienten, führt zu Histaminliberation und IL-8-Anstieg
Proteinase • Chymase • Tryptase	 • Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt • PAR-2 (Proteinase activated receptor-2) an sensorischen Nervenfasern
Eikosanoide • Prostaglandine (E1 und E2) • Leukotriene	 • Verstärkung von histamin- und serotonin-induziertem Juckreiz • Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt
Bradykinin	• Pruritus via B1- und B2-Rezeptor an sensiblen Nervenfasern, Histaminliberation
Opioide	• Modulation von peripherem und zentralem Pruritus über Rezeptorstimulation (μ-, δ-Rezeptor)
Capsaicin	• Induktion von Brennen und Jucken über Vanilloidrezeptor Typ1
NGF (Nerve Growth Factor)	• Nervenfasersensibilisierung? Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt
Neutrotophin-4	• Nervenfasersensibilisierung? Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt

Neben den genannten juckreizauslösenden Mediatoren sind noch weitere Ursachen für Pruritus bei AD-Patienten bekannt. Diese sollen hier jedoch unberücksichtigt bleiben.

1.3 Histamin und seine Rezeptoren

Histamin, das natürlich vorkommende biogene Amin des Histidins, wurde von Dale erstmals im Jahr 1906 identifiziert [29]. Dale und Laidlaw beschrieben im Jahre 1910 die ersten pathophysiologischen Funktionen von Histamin wie z.B. Blutdruckabfall durch Vasodilatation [29,30].

Bis heute wurden zahlreiche physiologische Funktionen und Eigenschaften des Histamins erforscht. Es ist unter anderem einer der Hauptmediatoren für die Auslösung von Juckreiz und allergischen Entzündungsreaktionen in der Haut [31-33] und spielt eine

wichtige Rolle in der komplexen Regulation des Immunsystems [34-36]. Viele immunregulatorische Zellen des menschlichen Körpers exprimieren auf ihrer Oberfläche Histamin-Rezeptoren und sind in der Lage, Histamin eigenständig zu synthetisieren [34,36-38].

Die Wirkungen von Histamin werden über Histamin-Rezeptoren vermittelt, die unterschiedliche Wirkungen im menschlichen Organismus auslösen [33-37,39-48]. Bis heute sind vier Subtypen von Histaminrezeptoren (H_1 – H_4) bekannt (siehe Tabelle 1) [33-37,39-48].

Tabelle 1: Beispiele für die Lokalisation und die Funktionen der vier Histaminrezeptoren

Rezeptor	Signal-transduktionsweg	Lokalisation	Haupt-Funktion	Klinische Bedeutung
H_1	G_q → Aktivierung der Phospholipase Cβ → Ca^{2+}↑	Glatte Muskelzellen (Gefäße, Gastrointestinal-Trakt, Bronchien), Epithelzellen, Endothelzellen, ZNS-Neurone, Neutrophile, Eosinophile, Monozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten	Broncho- und Vasokonstriktion (Ca^{2+}-Wirkung) und Vasodilatation (NO-Wirkung), Gefäßpermeabilität↑, Prostazyklinsynthese↑	Allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, allergisches Asthma, Urtikaria
H_2	G_s → Aktivierung der Adenylatcyclase → cAMP↑ → Aktivierung der Proteinkinase A	Belegzellen des Magens, glatte Muskelzellen, ZNS, kardiovaskuläres System, Epithelzellen, Endothelzellen, ZNS-Neurone, Neutrophile, Eosinophile, Monozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten	z.B. HCl-Sektretion↑ im Magen	Peptische Ulzera, Gastroösophagealer Reflux
H_3	G_i → Inhibierung der Adenylatcyclase → cAMP↓	Präsynaptischer Rezeptor an zentralen und peripheren Neuronen, postsynaptisch an Lunge, kardiovaskulärem System, Monozyten, Eosinophile, Endothelzellen	Regulation der Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern	Potentielle Bedeutung möglich für Allergische Rhinitis, neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, ADHS, Schizophrenie, Epilepsie, neuropathischer Schmerz
H_4	G_i → Inhibierung der Adenylatcyclase → cAMP↓, Aktivierung der Phospholipase Cβ → Ca^{2+}↑	Mastzellen, Eosinophile, Neutrophile, Basophile, Monozyten, Dendritische Zellen, Langerhans Zellen, T-Zellen, Fibroblasten, ZNS, Knochenmark	Chemotaxis für Eosinophile und Mastzellen	Bedeutung möglich für Atopische Dermatitis, Allergische Rhinitis, Allergisches Asthma, andere Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen

Sie gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, welche die extrazellulären Signale über die G-Proteine zu intrazellulären Second-Messenger-Systemen leiten [34-37,39,49]. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen der aktiven und der inaktiven Form der Histamin-Rezeptoren [35,39].

1.3.1. Histamin in der Haut des Menschen

In der Haut wird Histamin in großen Mengen vor allem von Mastzellen, welche als lokaler Speicher fungieren, und Basophilen (mobiler Speicher) synthetisiert und bei entsprechendem Reiz, immunologisch oder nicht-immunologisch, direkt freigesetzt [13,26,35,36,49,50]. Histamin induziert bei intrakutaner Freisetzung oder Injektion vor allem über den H_1-Rezeptor die typische Akutreaktion mit Rötung (durch Vasodilatation), Schwellung/Quaddel (interstitielles Ödem durch gesteigerte Gefäßpermeabilität) und Juckreiz [1,32,36,44,51]. Histamin steigert direkt die mastzellabhängige Entzündungsreaktion der Haut [35,37,39,40,42,43]. Aufgrund dieser Tatsache wird Histamin häufig zur experimentellen Induktion von Pruritus im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [14,52,53]. Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) ist „[... der Pricktest] aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der Testergebnisse [und] des geringen Risikos systemischer Reaktionen [...] als Haupttestmethode der ersten Wahl“ zur Induktion von allergischen Reaktionen vom Soforttyp anzusehen (Leitlinie *Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen,* Kapitel 6.1) [54]. Die Hautreaktion der Pricktestung mit einer Histaminlösung wird hierbei als Referenz verwendet [54].

Juckreizempfindungen der Haut werden über die Afferenzen von sensiblen langsam leitenden C-Nervenfasern zum ZNS übermittelt. Diese freien Nervenendigungen von unmyelinisierten Neuronen können in der Haut von Histamin über den H_1-Rezeptor aktiviert werden [13,25,55-57]. Neue Erkenntnisse zeigen, dass der kutane Juckreiz bei AD-Patienten nicht nur über H_1-Rezeptoren zum ZNS des Menschen geleitet, sondern dass die histaminerge Juckreiz-Weiterleitung auch über H_4-Rezeptoren der sensiblen C-Nervenfasern der Haut vermittelt wird [16,39,55]. Aktuelle Arbeiten zeigen, dass der H_4-Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Juckreiz und akuten Entzündungsreaktionen der Haut spielt [36,48,55].

Bei Patienten mit AD konnte eine erhöhte Dichte von Mastzellen in den Ekzemherden festgestellt werden [1,5,44,58-60]. Auch wurde gezeigt, dass die intradermale Histaminkonzentration bei Patienten mit AD erhöht ist [1,5,32,44,61,62]. Die Bedeutung von Histamin in der gesamten Pathophysiologie der AD ist bis heute kontrovers, jedoch ist unbestritten, dass es einen zentralen Mediator bei der Entstehung von Juckreiz bei Neurodermitis darstellt [15,32,44,57].

1.4. Bedeutung der Antihistaminika im Therapiekonzept der Atopischen Dermatitis

1.4.1. Was sind Antihistaminika?

Die aktive und die inaktive Form des jeweils exprimierten Histamin-Rezeptors befinden sich in einem Gleichgewicht (steady-state) auf Zellen des menschlichen Körpers [39,41,57,63-69]. Antihistaminika wirken als sogenannte ‚inverse Agonisten'. Sie binden als Agonisten an die inaktiven Histamin-Rezeptoren und stabilisieren diese in inaktivierter Form [44,66-70]. Das Rezeptor-Gleichgewicht wird zu Gunsten der inaktiven Seite verschoben und die Histamin-vermittelten Effekte werden blockiert [39,57,66].
Die im alltäglichen Sprachgebrauch verwandte Formulierung der ‚Histamin-Rezeptor-Antagonisten' oder ‚Histamin-Rezeptor-Blocker' ist überholt, da sie nicht die genauen Molekularmechanismen beschreiben [39].
Heute werden Antihistaminika gemäß der Wirkung in Rezeptoruntergruppen unterteilt.

1.4.2. H_1-Antihistaminika der 1., 2. und 3. Generation

Derzeit existieren drei Generationen von H_1-Antihistaminika [57,71,72], wobei die erste Generation u.a. die Blut-Hirn-Schranke überwinden und zentralnervöse Wirkungen auslösen kann [39,70,73,74]. Hierbei ist die sedierende Komponente (vermittelt über den H_1-Rezeptor im ZNS) charakteristisch, deshalb nennt man die H_1-Antihistaminika der ersten Generation auch ‚sedierende Antihistaminika' [39]. Die zweite Generation der H_1-Antihistaminika zeigt nur eine minimale ZNS-Gängigkeit und hat neben einer erhöhten Potenz eine längere Wirkdauer [39,44,57,70,75]. Aufgrund eines erhöhten kardialen Risikos für Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsade-de-Pointes wurden verschiedene Vertreter dieser Gruppe wieder vom Markt genommen [44,76]. Die dritte Generation der H_1-Antihistaminika wurde entwickelt, um ein noch günstigeres Nebenwirkungsspektrum ohne gleichzeitigen Wirkungsverlust zu erzielen [72]. Sie leiten sich von den Substanzen der zweiten Generation ab, wobei die Bezeichnung der ‚dritten Generation' nicht einheitlich benutzt wird [75].

1.4.3. Behandlung allergischer Reaktionen mit H_1-Antihistaminika

H_1-Antihistaminika gehören zur Standardtherapie der allergischen Rhinitis, der allergischen Konjunktivitis sowie der Urtikaria [39,44,57]. Sowohl die topische Gabe in Form von Gel und Salben sowie Nasenspray und Augentropfen als auch die systemische

Applikation ist möglich, wobei die Substanz Dimetindenmaleat aktuell neben z.B. Clemastin und Dimenhydrinat einer der wenigen Vertreter zur intravenösen Gabe darstellt [39]. Dimetindenmaleat wird in der Notfallmedizin bei der Akutbehandlung der Anaphylaxie und des allergischen Schocks eingesetzt [72].

H_1-Antihistaminika unterdrücken unter anderem allergische Entzündungsreaktionen und Juckreiz direkt am H_1-Rezeptor auf sensiblen C-Nervenfasern und kleinen Blutgefäßen [57,77,78]. Die typische Histamin-vermittelte ‚wheal-and-flare'-Reaktion mit Rötung und Quaddel der Haut wird gehemmt [39,44,57]. Je nach Konzentration des jeweiligen Wirkstoffs wird eine Inhibition der Mastzell-Aktivierung sowie der Histamin-Liberation erreicht [39,44,57].

Antihistaminika werden häufig in klinischen Studien eingesetzt, um eine künstlich induzierte histaminerge Hautreaktion zu beeinflussen und abzuschwächen [14].

1.4.4. Einsatz von H_1-Antihistaminika zur Juckreizbehandlung bei der Atopischen Dermatitis

H_1-Antihistaminika werden auch zur Behandlung des Juckreizes bei Patienten mit AD eingesetzt [44,57,62,77,79,80].

Erst in den letzten Jahren wurden klinisch-pharmakologische Studien zur Effektivität von H_1-Antihistaminka zur Behandlung von Pruritus bei Patienten mit atopischem Ekzem durchgeführt [14,44,57,78,81]. Zum Einsatz von H_1-Antihistaminika der ersten Generation existieren kaum randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) [57,77,78,80]. Die Ergebnisse der Studien zur Effektivität von Antihistaminika zur Juckreizbehandlung sind heterogen [44,57,77]. Die Ursache für die Varianz der Studienergebnisse im Outcome der antipruriginösen Therapie ist bislang nicht geklärt und Gegenstand aktueller Forschung.

Es wurde in den letzten Jahren immer wieder vermutet, dass die erste Generation von Antihistaminika vor allem über den sedativen Nebeneffekt antipruriginös wirken und nicht über die direkte H_1-Rezeptor-Interaktion [44,79,80,82].

In der Behandlungsleitlinie der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und der aktuellen Leitlinie des JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology) zur Behandlung der Neurodermitis wird der Einsatz von H_1-Antihistaminika der ersten Generation als Teil der antipruriginösen Therapie zumindest vorübergehend empfohlen [71,83].

1.5. Placeboeffekte in der Medizin

Seit über 40 Jahren gelten randomisierte doppelblinde placebokontrollierte klinische Studien als Goldstandard der evidenzbasierten Medizin. Die erste Studie mit diesem Design wurde im Jahre 1907 durchgeführt [84,85]. Die Wirksamkeit einer Therapie wird gemessen, indem ein Vergleich der Wirksamkeit zwischen aktiver Substanz und einem Placebopräparat angestellt wird [85,86]. Grundlage dieses Studiendesigns ist die Annahme, dass, wenn eine therapeutische Intervention als erwiesen wirkungsvoll gelten soll, sie wirksamer sein muss, als der Effekt durch die Intervention mit einem wirkstofffreien Präparat. Der Placeboeffekt wird als ‚Reaktion eines Organismus auf eine Behandlung, die ursprünglich ohne therapeutischen Effekt auf das bestimmte Leiden bekannt ist' definiert [86-88].

Lange Zeit war der Placeboeffekt in klinischen Studien als ein Bias bekannt [87,89]. In den letzten Jahrzehnten wurde viel zu den zugrundeliegenden Mechanismen des Placeboeffektes geforscht und es konnten bedeutende Erkenntnisse über die biochemischen und neurologischen Vorgänge gewonnen werden. Diese Forschungen haben gezeigt, dass Placeboeffekte durch den psychosozialen Aspekt jeder Behandlung und den Kontext bzw. das direkte Umfeld einer jeden Studie deutlich beeinflusst werden [84,87-91]. Eine professionelle Umgebung einer Behandlung sowie eine gute Arzt-Patienten-Beziehung mit positiver verbaler und nonverbaler Kommunikation und Empathie scheint eine wichtige Rolle zur Erzielung eines Behandlungserfolges zu spielen [87,91,92]. Es ergibt sich somit eine Summation von verschiedenen Placeboeffekten [86,87].

Eine genauere Definition dieser Effekte beschreibt, dass es sowohl positiv-verstärkende Wirkungen (sog. Placebo) als auch negativ-verstärkende Effekte (sog. Nocebo) als Reaktion des menschlichen Organismus auf eine Intervention gibt [22,24,92].

Zwei Haupttheorien zum Placeboeffekt haben sich bis heute als grundlegende mögliche Mechanismen durchgesetzt: die Konditionierungstheorie und die Theorie der Erwartung (siehe Kapitel 1.5.1.) [90,93,94]. Ob sich eine klare Grenze zwischen beiden Mechanismen ziehen lässt, wird kontrovers diskutiert.

1.5.1. Klassische Konditionierung und Erwartung durch positive Instruktion

Klassische Konditionierung beinhaltet, dass ein ursprünglich unkonditionierter Stimulus (wie z.B. eine medizinische Behandlung bei Kopfschmerzen) durch eine wiederholt

erfahrene unkonditionierte Reaktion (z.B. die Beseitigung der Beschwerden durch Einnahme von Tabletten) zu einer konditionierten Reaktion geformt werden kann: die Tablette als Applikationsform wird zu einem konditionierten Stimulus, welcher (bei Einnahme) automatisch zu einer konditionierten Reaktion (z.B. der Schmerzfreiheit) führt [90,94]. Dieses Modell beruht auf den Beobachtungen von Pawlow bei Hunden [95].

Die Hypothese zur Entstehung der Erwartung beruht auf Studienergebnissen, die gezeigt haben, dass z.B. eine medizinische Behandlung durch eine vorab gegebene Information den Hergang und die Wirkung der Therapie durch die Erwartung der Patienten deutlich beeinflusst. Die Wahrnehmung der Probanden wird entweder positiv durch eine sogenannte positive Instruktion (z.B. „die Tablette wirkt sehr gut gegen Schmerzen“) oder negativ durch eine negative Instruktion (z.B. „durch die Tablette treten häufig verstärkt Schmerzen auf“) beeinflusst. Die Studien haben gezeigt, dass die Erwartungshaltung durch verbale Instruktion die wahrgenommene Wirkung von Therapiemaßnahmen und deren Nebenwirkungen positiv (sog. Placebo) oder negativ (sog. Nocebo) verstärken kann [22,24,85,86,92-94,96].

Placeboeffekte konnten in der Medizin u.a. im Rahmen der Schmerztherapie, bei der Behandlung des Morbus Parkinson und bei der Therapie von Depressionen, Sucht- und Angsterkrankungen gezeigt werden [84,85,89]. Darüberhinaus konnten Placeboeffekte auf das kardiovaskuläre System, das Immunsystem sowie endokrinologische Regelkreise nachgewiesen werden [84-86,93,94].

Insgesamt zeigen die bisherigen Untersuchungen, dass eine Kombination aus Erwartung (durch verbale Instruktion) und Klassischer Konditionierung deutlichere Placeboeffekte hervorruft, als die jeweilige Methode allein [22,84,93].

1.5.2. Applikationsform von Prüfsubstanzen zur Induktion von Placeboeffekten

Um Placeboeffekte bei der Verabreichung von Prüfsubstanzen bzw. Therapeutika zu induzieren, hat sich gezeigt, dass die Umgebungssituation einer simulierten Behandlung (sogenanntes *Surrounding*) mit ihrem psychosozialen Kontext entscheidend für den Behandlungserfolg ist [22,87-89,91]. Hierbei spielt die Applikationsform eines Placebopräparates eine wichtige Rolle: die Placebowirkung bei der Verabreichung in Tablettenform ist beispielsweise von Form und Farbe der jeweiligen Pille abhängig [87,88]. Die parenterale Applikation einer Placebosubstanz hat sich als am effektivsten erwiesen und erzielt, verglichen mit oraler oder topischer Gabe, die stärksten Placeboeffekte [87,97].

Deshalb wurde in der vorliegenden Untersuchung eine intravenöse Applikationsform eines H_1-Antihistaminikum zur Induktion eines Placeboeffektes zur Juckreizminderung gewählt. Da das Antihistaminikum Dimetindenmaleat parenteral appliziert werden kann, wurde es für die vorliegende Untersuchung ausgewählt.

1.6. Placeboforschung bei Atopischer Dermatitis – die Vorläuferstudie von Klinger et al.

In der Vorläuferstudie der Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2007 wurde der Placeboeffekt bei Probanden mit AD mit Hilfe eines Schmerzmodells im Vergleich zu Hautgesunden ermittelt [98].

Bei den Probanden wurde am Zeigefinger mittels einer Dornelektrode ein Schmerzreiz gesetzt, der durch eine wirkstofffreie Salbe beeinflusst werden sollte. Die Probanden wurden sowohl konditioniert als auch verbal positiv instruiert.

Es konnte eine deutlich stärkere Schmerzreduktion durch positive Instruktion bei AD-Patienten im Vergleich zu Hautgesunden gezeigt werden. Des Weiteren wurde ein Placeboeffekt allein durch die Konditionierung hervorgerufen. Bei der Kombination der Konditionierung und Instruktion zeigte sich ein additiver Effekt: die Konditionierung spielte eine große Rolle zur Aufrechterhaltung des Placeboeffektes über die Zeit. Bei hautgesunden Probanden zeigten sich vergleichbare Werte unabhängig davon, ob sie konditioniert wurden oder nicht. Insgesamt zeigten die Patienten mit Atopischer Dermatitis deutlichere Placeboeffekte durch Erwartung und ein besseres Ansprechen auf die Konditionierungsbedingungen in der Schmerzbehandlung als Hautgesunde.

Die Vorläuferstudie von Klinger et al. [98] entspricht den Ergebnissen einer Metaanalyse klinischer Studien von Laarhoven et al. (2015) [99], welche eine signifikante Reduktion von Juckreiz bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen (Psoriasis, Urtikaria und Atopische Dermatitis) durch Placebointerventionen aufzeigen konnten.

Das Konzept der Placebowirksamkeit scheint sehr gut bei Patienten mit Atopischer Dermatitis angewendet werden zu können.

1.7. Fragestellung und Hypothesen der vorliegenden Untersuchung

In der hier vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, ob sich Placeboeffekte in einem Juckreizmodell bei Patienten mit Atopischer Dermatitis hervorrufen lassen und sich im therapeutischen Kontext als nützlich erweisen. Konkret wurde untersucht, ob der Placeboeffekt einer Juckreiz-Behandlung mit einem wirkstoffhaltigen Präparat

vergleichbar oder überlegen ist. Die physiologische Basis für das Experiment stellt Histamin als einer der Haupt-Mediatoren in der Provokation des Juckreizes dar. In der vorliegenden Untersuchung sollte weiterhin geprüft werden, ob sich die Varianz bezüglich der Wirksamkeit des Dimetindenmaleat durch einen psychologischen Anteil in Form des Placeboeffektes erklären lässt.

1.7.1. Primäre Fragestellung

Sind die juckreizlindernden Effekte einer Placebobehandlung einer antihistaminergen Behandlung bei AD überlegen?

1.7.2. Sekundäre Fragestellungen

Lässt sich mit einer reinen Placebobehandlung durch positive Instruktion ein juckreizlindernder Effekt darstellen? Ist dieser durch Konditionierung zu steigern?

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Für die vorliegende randomisierte, einfach blinde klinische Studie wurden 34 Patient/innen mit AD nach den Kriterien von Hanifin und Rajka [6] rekrutiert. Nach Randomisierung wurden zwei Versuchsgruppen (Verum- und Placebogruppe) gebildet. In der Verumgruppe war es bei einem männlichen Probanden zum Ausschluss während der Untersuchung gekommen (Drop out). Es waren 26 Frauen und 8 Männer im Alter von 18-64 Jahren (Medianes Alter: 27 Jahre, Mittelwert 30.09 Jahre ±11.50 Jahre Standardabweichung). Tabelle 2 stellt eine Übersicht der teilnehmenden Proband/innen dar.

Im Folgenden wird ausschließlich die männliche Form ‚Proband' oder ‚Patient' verwendet, dies stellt keine Repräsentation des Geschlechterverhältnisses der teilnehmenden Personen dar.

2.1.1. Einwilligungserklärung

Nach eingehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung sowie mündlicher und schriftlicher Einwilligung der Probanden wurde eine Teilnahme an der Untersuchung möglich. Eine Studienteilnahme an anderen Studien zum aktuellen Versuchszeitpunkt wurde beim Aufklärungsgespräch explizit ausgeschlossen. Die Versuchspersonen konnten ihre Einwilligung zur Teilnahme zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung ohne

Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückziehen. Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Neurodermitissprechstunde der Hochschulambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie über Aushänge an den zugehörigen Charité - Standorten.

Tabelle 2: Demographische Daten der Probanden

Kriterium	Verumgruppe	Placebogruppe	
Anzahl	15	19	
Alter (Jahren)			
Mittelwert	26.80	32.68	p > 0.05
SD*	6.96	13.74	
SEM**	1.80	3.15	
Median	26	28	
Minimum	18	21	
Maximum	47	64	
Verteilung Alter			
<20	3	0	
20-29	9	11	
30-39	2	4	
40-49	1	1	
>50	0	3	
Geschlecht			
Männlich	3	5	
Weiblich	12	14	
Dauer der AD (Jahren)			
Mittelwert	22.47	23.79	p > 0.05
SD*	11.24	12.61	
SEM**	2.90	2.90	
Median	25	25	
Minimum	4	1	
Maximum	47	56	
Verteilung Dauer der AD			
<10	3	3	
10-19	2	2	
20-29	8	9	
30-39	1	4	
40-49	1	0	
>50	0	1	

*SD: Standardabweichung
**SEM: Standardfehler des Mittelwertes

Nach der vorliegenden Einwilligung erhielt jeder Proband eine Screening-Nummer und wurde in der Patientenidentifikationsliste registriert. Erst nach Erhalt dieser Nummer wurde eine eingehende körperliche Untersuchung mit Erfassung der Vitalparameter durchgeführt sowie eine ausführliche Medikamentenanamnese erstellt. Hierbei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme abgefragt.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien waren für die Studie definiert:

Einschlusskriterien:

- der Proband hat die Patienteninformation gelesen und eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung durch den behandelnden Arzt gegeben
- der Proband hat eine ärztlich diagnostizierte AD nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980) [6]
- SCORAD-Score [100] < 50 Punkte, keine akuten Ekzeme am Unterarm
- Probanden beider Geschlechter
- der Proband ist zwischen 18 und 65 Jahre alt
- mindestens 14 Tage vor der Untersuchung keine Einnahme von Antihistaminika
- mindestens 14 Tage vor der Untersuchung keine lokale antientzündliche Behandlung (z.B. topische Steroide, topische Immunmodulatoren, topische Antihistaminika) an der zu testenden Hautstelle (Unterarm)
- mindestens 1 Monat vor der Untersuchung keine systemische antientzündliche Behandlung (z.B. Steroide, Immunsuppressiva)
- mindestens 1 Monat vor der Untersuchung keine Ultraviolettlichtbestrahlung
- keine Einnahme trizyklischer Antidepressiva, Hydroxyzin, Ketotifen
- für Frauen: effektive Kontrazeption (Verhütungsmethoden erster Wahl mit Wirksamkeit weniger als 1-2 von 100 Frauen pro Jahr schwanger, z.B. orale Verhütungsmethoden wie Pille, Minipille, Hormonpflaster, Hormonimplantat, Hormonspirale, 3-Monats-Spritze) sowie negativer Schwangerschaftstest
- ausreichende Deutschkenntnisse in Wort und Schrift
- vollständig freiwillige Teilnahme

Ausschlusskriterien:

- SCORAD-Score > 50 Punkte

- Vorliegen einer Histamin-Unverträglichkeit/ Allergie
- Einnahme eines Antihistaminikums
- laufende oder innerhalb der letzten 4 Wochen systemische antientzündliche Behandlung (z.B. Steroide, Immunsuppressiva)
- Ultraviolettlichtbestrahlung innerhalb der letzten 4 Wochen
- Abweichungen der hämatologischen und biochemischen Laborwerte von entsprechenden Normwerten (sogenanntes Sicherheitslabor)
- schwangere Frauen (positiver Schwangerschaftstest), stillende Frauen oder Frauen ohne ausreichende Kontrazeption
- Probanden in Notfallsituationen
- Probanden mit schwerwiegenden Herzkreislauferkrankungen
- Probanden mit schwerwiegenden Störungen der Leber-, Nieren- oder Schilddrüsenfunktion
- Probanden mit Immunsuppression
- Probanden mit Tumorerkrankungen
- Probanden mit schweren asthmatischen Beschwerden (GINA >2)
- Probanden mit Einnahme eines ß-Blockers
- nicht einwilligungsfähige Probanden
- Probanden mit Glaukom (Grüner Star) oder Blasenhalsverengung (z.B. Prostatavergrößerung)
- gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Beruhigungs- oder Schlafmitteln
- Alkohol- oder Drogenabusus erhoben über Anamnese
- aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienung von Maschinen in den nächsten 24 h ab Beginn der Untersuchung
- absehbare medizinische und psychologische Komplikationen
- Unterbringung des Probanden in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung (laut AMG §40 (1) 4).
- Infektionen der Haut (Keimverschleppung)
- akute oder chronische Ekzeme am Testort
- entzündliche oder degenerative Hautveränderungen (z.B. Ichthyosis, Sklerodermie)

- generalisierte Urtikaria oder urtikarieller Dermographismus
- Überempfindlichkeit gegenüber einem der sonstigen Bestandteile der Prüfsubstanzen

2.1.3. Sicherheitslabor

Vor der Durchführung der Untersuchung wurde bei jedem Probanden ein sogenanntes Sicherheitslabor bestimmt. Dies sollte den Ausschluss von schweren Grunderkrankungen unter den Versuchsteilnehmern gewährleisten. Die Bestimmung der Blutparameter erfolgte im zertifizierten Zentrallabor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. Die Laborergebnisse mussten mindestens zum Zeitpunkt der Randomisierung vorliegen und durften maximal vier Wochen vor dem ersten Versuchstag bestimmt worden sein. Klinisch relevante Abweichungen von den Normwerten waren als Ausschlusskriterium definiert. Folgende Blutwerte wurden bei jedem Versuchsteilnehmer vor Teilnahme bestimmt:

- Kleines Blutbild
- Alaninaminotransferase (ALAT)
- Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT)
- Serum-Kreatinin
- Natrium- und Kaliumkonzentration

2.1.4. Aufwandsentschädigung und Ethik

Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme eine Fahrtkostenentschädigung. Die Untersuchung wurde bei der Ethikkommission des Landes Berlin eingereicht. Ein positives Votum lag vor.

2.2. Versuchsdesign

Für die Durchführung der Untersuchung wurde ein randomisiertes, einfach blindes klinisches Design gewählt (siehe Abbildung 3). Das Untersuchungsdesign wurde in Kooperation mit PD Dr. Dipl.-Psych. R. Klinger des Instituts für Psychologie der Universität Hamburg entwickelt.

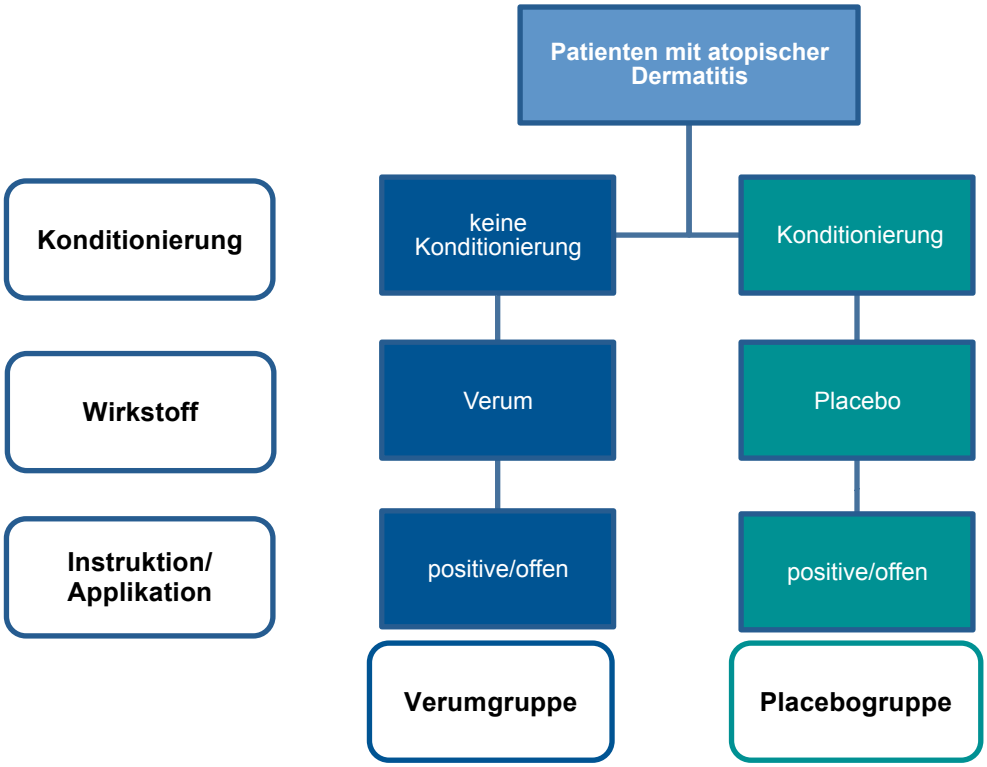
Nach Randomisierung wurden zwei Versuchsgruppen gebildet, bei denen mittels einer Prick-Testung am Unterarm mit einer Histaminlösung Juckreiz der Haut provoziert wurde (siehe 2.2.2.). Per Infusionslösung wurde entweder der Wirkstoff Dimetindenmaleat, ein H_1-Antihistaminikum, oder reine isotone Kochsalzlösung

verabreicht. Das Juckreizempfinden der Probanden wurde mit Hilfe einer Numerischen Ratingskala erfasst und dokumentiert (siehe 2.2.3.). Die juckreizlindernde Wirkung wurde durch positive Instruktion sowie je nach Gruppenzughörigkeit zusätzlich durch Konditionierung (sog. gezielter Placeboeffekt) beeinflusst (siehe 2.2.4.).

Bei den Versuchsgruppen war der Versuchsablauf vergleichbar (siehe Abbildung 4), wobei die Placebogruppe eine Konditionierung erfuhr:

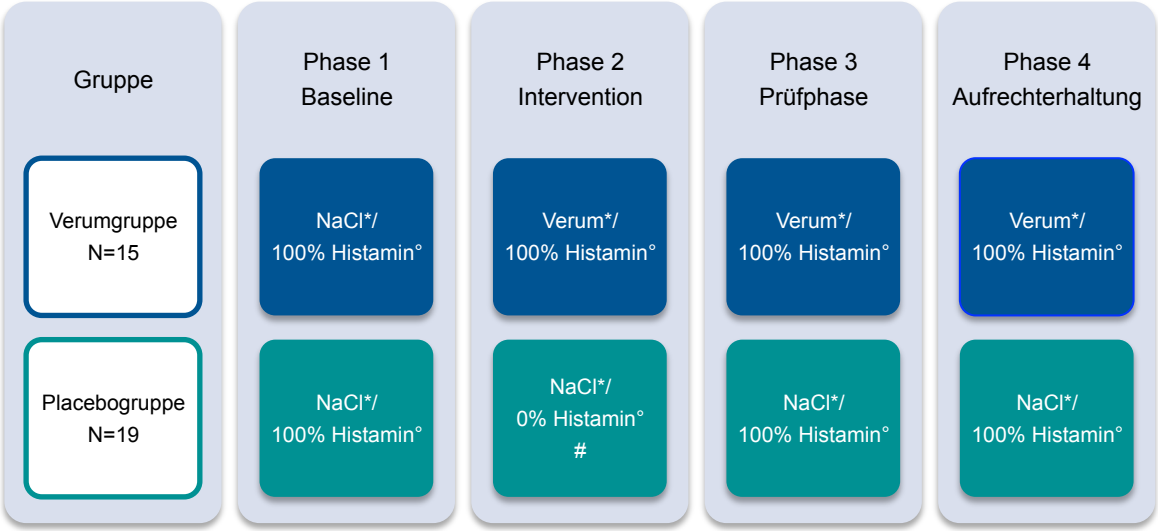
- Verumgruppe: erhält Verum, offene Bedingung (positive Instruktion)
- Placebogruppe: erhält Placebo, offene Bedingung (positive Instruktion), Konditionierung

Abbildung 3: Versuchsaufbau der Untersuchung



Die Probanden erschienen nach der Randomisierung an zwei Versuchstagen (Visite 1 und 2). Die beiden Visiten durften 24 h ± 10 h auseinander liegen, damit die Aufrechterhaltung des Placeboeffektes über die Zeit überprüft werden konnte. Die Versuchstage waren in vier verschiedene Messphasen aufgeteilt. Phase 1 – 3 wurde am ersten Versuchstag bei Visite 1 durchgeführt, Phase 4 fand am Folgetag bei Visite 2 statt.

Abbildung 4: Versuchsablauf (Tag 1: Phasen 1-3 und Tag 2: Phase 4)



Legende: * Infusion: Verum = 2 mg Dimetindenmaleat
NaCl = 100 ml 0,9% Natriumchlorid-Infusionslösung;
° Histamin: 100% = 1 Tropfen Histaminlösung (ALK-prick Positiv-Kontrolle®)
0% = 1 Tropfen ALK-prick Negativ-Kontrolle®;
Konditionierungsbedingung

2.2.1. Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung erfolgte durch ein Losverfahren. Die Probanden durften eigenhändig einen Zettel mit einer Gruppennummer ziehen, ohne Information über die Gruppenzugehörigkeit zu erhalten. Die Lose waren zu gleichen Teilen auf zwei geschlechtsspezifische Losbeutel verteilt, um eine Parallelisierung der Geschlechter- als auch der Gruppenverteilung zu sichern. Gruppe 1 entsprach der Verumgruppe mit insgesamt 15 Proband/innen (12 weiblich, 3 männlich). Gruppe 2 bildete die Placebogruppe mit 19 Proband/innen (14 weiblich, 5 männlich).

Die Prüfärzte durften zur exakten Durchführung des Experiments nicht verblindet sein, um den Versuch der Klassischen Konditionierung sowie der positiven Instruktion genau durchführen zu können.

Die Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Teilnehmer wurde im Screening/Enrolment-Log dokumentiert.

2.2.2. Der Prick-Test und die Prüfmedikation Dimetindenmaleat (Fenistil®)

Die Juckreizprovokation erfolgte standardisiert mittels eines Histamin-Prick-Tests an einem ekzemfreien Hautareal an der Unterarminnenseite der Probanden [33,52,53,101-103]. Bei jeder der insgesamt vier Prick-Testungen wurde das Hautareal variiert, um zu

verhindern, dass der Histaminreiz an derselben Hautstelle erfolgte. Die Hautpartie musste somit eine Oberfläche von rund 5 x 10 cm für die Durchführung der Histamin-Prick-Testungen aufweisen. Außerdem wurde mit der nächsten Prick-Testung erst begonnen, nachdem der durch die vorangegangene Testung verursachte Juckreiz sistierte.

Zur Juckreizprovokation wurde Histamindihydrochlorid-Lösung 10 mg/ml (ALK-prick Positiv-Kontrolle®) verwendet, dies entspricht einer 1%igen Histamin-Lösung (im folgenden Histamin-Lösung genannt). Bei der Prick-Testung wurde nach Reinigung der Hautpartie mit einem herkömmlichen Hautdesinfektionsmittel ein Tropfen der Histamin-Lösung mittels einer Pipette aufgetragen und im Anschluss mit einer Lanzette durch die Epidermis in die Cutis eingebracht. Ein Tropfen der applizierten Lösung entspricht dabei 25 µl Histamin-Lösung (Histamingehalt 250 µg).

Um die Konditionierung zu erzeugen, durfte beim Prick-Test in Phase 2 der Placebogruppe keine wirkstoffhaltige Histamin-Lösung verwendet werden. Daher war hier ein Wechsel der Prick-Substanz auf die Negativ-Kontrolle (ALK-prick Negativ-Kontrolle®) ohne Histamin (im Folgenden Negativ-Kontrolle genannt) notwendig.

Ausführliche Informationen zur Hauttestlösung und der dazugehörigen Negativ-Kontrolle sind der Gebrauchs- und Fachinformation des Herstellers ALK-Abelló zu entnehmen [104].

Um zu untersuchen, ob durch ein pharmakologisch wirksames Präparat eine bessere juckreizlindernde Wirkung erzielt werden kann als durch eine Placebobehandlung ohne Wirkstoff, wurde das Antihistaminikum Dimetindenmaleat der Konzentration 1 mg/ml verwendet. Die Wirksamkeit von Dimetindenmaleat bei lokaler Histaminreaktion ist klinisch sehr gut dokumentiert [14,105-110].

Je Infusion wurde bei entsprechender Gruppenzugehörigkeit zu 100 ml 0,9%iger (isotoner) Kochsalzlösung 2 ml= 2 mg Dimetindenmaleat hinzugefügt (Verum), so dass am ersten Versuchstag maximal 4 mg Dimetindenmaleat (Phase 2 und 3) und an Tag 2 maximal 2 mg Dimetindenmaleat (Phase 4) je Proband der Verumgruppe verabreicht wurden. In allen anderen Messphasen und in der Placebogruppe wurden jeweils 100 ml isotone Kochsalzlösung (Placebo) infundiert.

Ausführliche Informationen zur Prüfsubstanz Dimetindenmaleat 1 mg/ml sind der Fachinformation des Herstellers Novartis Consumer Health GmbH zu entnehmen [111].

Für die Verabreichung der Infusionen von 100 ml isotoner Kochsalzlösung (0,9% NaCl-Lösung) wurden herkömmliche sterile Infusionslösungen verwendet.

2.2.3. Die Messung des subjektiven Juckreizempfindens

Um den in der vorliegenden Untersuchung ausgelösten Juckreiz messen zu können, wurde eine Numerische Rating Skala (NRS) verwendet. Diese gilt als zuverlässiges Messinstrument zur Erfassung von Juckreiz [112,113]. Die Skala reichte von 0 bis 10, wobei 0= “kein Juckreiz spürbar“ und 10= “der am stärksten vorstellbare Juckreiz“ bedeutete. Die Werte wurden mündlich durch die Prüfärzte abgefragt. Die Probanden hatten zusätzlich eine Zahlenskala in DIN A4-Format vor sich liegen. Nach der Durchführung der Prick-Testung wurde alle 30 Sekunden über 10 Minuten der subjektive Zahlenwert des Probanden erfasst und dokumentiert. Somit sollte gewährleistet werden, dass der genaue Verlauf des Juckreizempfindens über die Zeit und nicht nur ein maximaler Punkt erfasst wurde.

In Phase 1 wurde mit der Gabe von isotoner Kochsalzlösung als Infusion und der nachfolgenden Prick-Testung eine sogenannte Baseline des individuellen Juckreizempfindens für jeden Teilnehmer erfasst. Auf diese Baseline soll sich der Vergleich mit den nachfolgenden experimentellen Messphasen 3 und 4 stützen.

Es ergaben sich pro Messphase des Experiments insgesamt 20 Messwerte je Proband. Bei Erreichen des Wertes 9 auf der NRS wurde das Experiment aus ethischen Gründen gegenüber der Probanden abgebrochen (Drop out).

2.2.4. Positive Instruktion und Konditionierung im vorliegenden Experiment

Um eine deutliche Juckreizminderung zu erzielen, wurde allen Probanden jeweils vor Erhalt der Infusion in Phase 2, Phase 3 und Phase 4 die positive Instruktion „Sie bekommen jetzt ein sofort wirksames, stark juckreizlinderndes Präparat verabreicht.“ gegeben. Dies sollte in der Placebogruppe einen möglichen Placeboeffekt auslösen und in der Verumgruppe die juckreizlindernde Wirkung des Verums verstärken.

Um im vorliegenden Experiment einen Effekt der Konditionierung hervorrufen zu können, musste in der Placebogruppe sowohl der Versuchsablauf sowie die Prüfmedikation der einzelnen Messphasen unter Konditionierungsbedingungen verändert werden:

Während Phase 1 (Erwartungsphase) wussten die Probanden, dass in der ersten verabreichten Infusion lediglich Kochsalzlösung enthalten war und der durch die Prick-Testung mit der Histamin-Lösung ausgelöste Juckreiz nicht abgeschwächt sein konnte.
In Phase 2 erhielten die Probanden vor der Infusionsgabe (von reiner isotoner Kochsalzlösung) die positive Instruktion: „Sie bekommen jetzt ein sofort wirksames, stark juckreizlinderndes Medikament verabreicht.“ Die Konditionierung wurde erreicht, in dem bei der folgenden Prick-Testung die Negativ-Kontroll-Lösung verwendet wurde, d.h. es entstand kein Juckreiz. Die Probanden mussten annehmen, dass das angeblich verabreichte Medikament tatsächlich einen juckreizlindernden Effekt hat.
In den folgenden Messphasen 3 und 4 sollte dieser Konditionierungseffekt dazu beitragen, dass der Placeboeffekt (ausgelöst über die positive Instruktion) über eine längere Zeit aufrechterhalten werden würde.
Dieser Versuchsaufbau stützt sich auf den Versuchsaufbau und die Ergebnisse der Vorläuferstudie von Klinger et al 2007 [98].

2.3. Versuchsdurchführung

2.3.1. Screening

Das Screening diente zur Eignungsprüfung der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung. Es konnte unabhängig von Visite 1 maximal vier Wochen vor dem ersten Messtag durchgeführt werden. Bei Vorliegen eines gültigen Sicherheitslabors konnten das Screening und Visite 1 auch am selben Tag durchgeführt werden.
Zum Untersuchungsprogramm des Screenings gehörten:

- die schriftliche und mündliche Patientenaufklärung
- die schriftliche und mündliche Patienteneinwilligung
- Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Anamnese, ethnische Zugehörigkeit
- Körperliche Untersuchung, Erfassung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls), Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht
- Erhebung des SCORAD - Score
- Sicherheitslabor: Blutentnahme (entfällt, wenn bereits ein Sicherheitslabor mit den entsprechenden Parametern des Patienten vorlag, welches nicht älter als vier Wochen war)
- bei Frauen: Schwangerschaftstest

2.3.2. Versuchsablauf

Zur Durchführung der Untersuchung wurden die Probanden an zwei Versuchstagen vorstellig (Visite 1 und 2). Diese durften 24 h ± 10 h auseinander liegen. Die Versuchstage waren in vier verschiedene Messphasen aufgeteilt. Phase 1 – 3 wurde am ersten Versuchstag bei Visite 1 durchgeführt, Phase 4 fand am Folgetag während Visite 2 statt.

Bei jedem Probanden wurden zu Beginn und am Ende der jeweiligen Untersuchung die Vital-Parameter erhoben. Jedem Versuchsteilnehmer wurde ein peripherer Venenkatheter gelegt, dieser war für die Applikation der Infusionen notwendig. Nach Beendigung von Visite 1 wurde dieser venöse Zugang entfernt und am Tag 2 erneut angelegt.

Phase 1 (Baseline):

In Messphase 1 erhielten alle Probanden eine Infusion mit 100 ml reiner Kochsalzlösung. Dies war den Versuchsteilnehmern vorab mitgeteilt worden. Sie wussten, dass keine juckreizlindernde Wirkung von der verabreichten Infusion ausgehen konnte. Im Anschluss erfolgte die Durchführung der ersten Prick-Testung nach Standardverfahren mit Histamin-Lösung an einem ekzemfreien Hautareal an der Unterarminnenseite. Die Erfassung der individuellen Juckreizintensität erfolgte alle 30 Sekunden über insgesamt 10 Minuten mittels Numerischer Ratingskala mit Werten zwischen 0 und 10.

Die Phase 1 diente zur Festlegung der sogenannten *Baseline* der Juckreizintensität, welche bei jedem Probanden individuell verschieden ist.

Phase 2 (Intervention):

Phase 2 wurde in beiden Versuchsgruppen mit der positiven Instruktion „Sie bekommen jetzt die zweite Infusion verabreicht. Diese enthält ein sofort wirksames, stark juckreizlinderndes Medikament.“ begonnen. Die verabreichte Infusion der Verumgruppe von 100 ml Kochsalzlösung enthielt zusätzlich 2 mg Dimetindenmaleat, welches zuvor ohne Beisein der Probanden hinzugefügt worden war. In der Placebogruppe war kein Medikament in der verabreichten zweiten Infusion enthalten.

Nach Beendigung der Infusion erfolgte die zweite Prick-Testung an der Unterarminnenseite. In der Verumgruppe erfolgte diese mit Histamin-Lösung, in der Placebogruppe lediglich mit Negativ-Kontroll-Lösung. Die Patienten der Placebogruppe mussten annehmen, dass das (angeblich) verabreichte Medikament tatsächlich einen deutlich juckreizlindernden Effekt hat. Es erfolgte wieder die Erfassung der individuellen Juckreizintensität mittels NRS.

Phase 3 (Prüfphase):

In Phase 3 wurde erneut in beiden Versuchsgruppen mit der positiven Instruktion „Sie bekommen jetzt die dritte Infusion verabreicht, diese enthält ebenfalls das sofort wirksame, stark juckreizlindernde Medikament.“ begonnen. In der Verumgruppe enthielt die verabreichte Infusion von 100 ml Kochsalzlösung erneut 2 mg Dimetindenmaleat, welches zuvor wieder ohne Beisein der Probanden hinzugefügt worden war. In der Placebogruppe enthielt die Infusion kein Medikament.

Die dritte Prick-Testung erfolgte an der Unterarminnenseite bei beiden Versuchsgruppen mit Histamin-Lösung. Die individuelle Juckreizintensität wurde wieder mittels NRS erfasst.

Mit Phase 3 sollte neben dem möglichen Placeboeffekt mittels positiver Instruktion die Aufrechterhaltung der möglichen Konditionierung untersucht und dokumentiert werden.

Phase 4 (Aufrechterhaltung):

Am zweiten Untersuchungstag erfolgte Phase 4. Wieder wurde in beiden Versuchsgruppen mit der positiven Instruktion „Sie bekommen heute die vierte Infusion verabreicht, diese enthält wieder das sofort wirksame, stark juckreizlindernde Medikament.“ begonnen. In der Verumgruppe enthielt die verabreichte Infusion von 100 ml Kochsalzlösung 2 mg Dimetindenmaleat, welches zuvor wieder ohne Beisein der Probanden hinzugefügt worden war. In der Placebogruppe enthielt die Infusion kein Medikament.

Die vierte Prick-Testung erfolgte an der Unterarminnenseite bei allen Probanden mit Histamin-Lösung. Die individuelle Juckreizintensität wurde wieder mittels NRS erfasst.

Mit Phase 4 sollte neben dem möglichen Placeboeffekt mittels positiver Instruktion die Aufrechterhaltung der möglichen Konditionierung über die Zeit in der Placebogruppe untersucht und dokumentiert werden.

2.4. Statistische Auswertung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um ein zweifaktorielles Untersuchungsdesign mit Messwiederholung.

Die Auswertung und Prüfung der einzelnen Haupteffekte (*Haupteffekt Gruppe* siehe Kapitel 3.1.2., *Haupteffekt Phase* siehe Kapitel 3.1.3.) und möglicher Interaktionseffekte (siehe Kapitel 3.1.1.) erfolgte anhand einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit dreifacher Messwiederholung [114] (siehe 3.1.).

Die Auswertung überprüft den möglichen Einfluss von unabhängigen Variablen (sogenannte Faktoren, hier: zwei) für eine abhängige Variable. Diese mögliche Wirkung eines Faktors auf die abhängige Variable (hier: auf das Juckreizempfinden) wird Haupteffekt genannt. Somit ergeben sich ein Haupteffekt A (hier: Gruppe) und ein Haupteffekt B (hier: Phase).

Beim Vergleich der Werte des Faktors A bei gleichbleibender Stufe des Faktors B spricht man von *einfachen Haupteffekten* (z.B. Vergleich der Mittelwerte von Phase 1 – 4 innerhalb einer Gruppe, siehe hierzu auch Tabelle 3).

Zusätzlich liefert die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung Informationen über eine mögliche Kombinationswirkung (Interaktion oder Wechselwirkung) der beiden Faktoren A und B. Sie beschreibt den gemeinsamen Einfluss der Faktoren A und B auf die abhängige Variable, „...[der] nur durch die gemeinsame und gleichzeitige Wirkung zweier Faktorstufen [entsteht] und [...] nicht durch den generellen Einfluss der zwei Faktoren erklärt werden kann.“ (Rasch 2008, S.60) [115]. Als Interaktionseffekt wird somit eine unerwartete, überadditive Wirkung gewertet. „Ein additives Zusammenwirken beider Faktoren ist als interaktionsfreier »Normalfall« definiert; nur überzufällige Abweichungen von der Additivität werden als »Interaktionseffekt« bezeichnet. [...] Charakteristisch für eine Interaktion ist, dass die Wirkung eines Faktors [A] auf die abhängige Variable von [dem Vorhandensein und] der Ausprägung des anderen Faktors [B] abhängt.“ (Bortz und Döring 2006, S.533) [114].

Als abhängige Variable wurde die Einschätzung der Stärke des Juckreizes anhand einer Numerischen Rating Skala erhoben. Dies erfolgte je Phase alle 30 Sekunden über 10 Minuten. Aus diesen so erhobenen 20 Werten wurde der Mittelwert gebildet, der am Ende in die Berechnungen einging. Die Juckreizbewertungen der Interventionsphase (Phase 2) gingen nicht in die Berechnungen ein.

Als unabhängige Variablen wurden die Gruppe (Faktor A: Verum versus Placebo) und die Messphase (Faktor B: Phase 1, 3 und 4) eingesetzt.
Der sogenannte *Haupteffekt Gruppe* ist definiert als der Einfluss der unabhängigen Variable ‚Gruppenzugehörigkeit' (Verum versus Placebo) auf das subjektive Juckreizempfinden (abhängige Variable). Der sogenannte *Haupteffekt Phase* ist durch die Veränderung des Juckreizempfindens (abhängige Variable) durch die verschiedenen Messphasen (unabhängige Variable) charakterisiert.
Da multiple Testungen vorlagen, führten wir eine Korrektur nach Bonferroni durch, um eine Addition statistischer Effekte auszuschließen. Als signifikant wurde ein p-Wert mit $p<0.05$ gewertet.
Zusätzlich zur Auswertung der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung erfolgte nach Prüfung auf Normalverteilung mit den jeweiligen Mittelwerten die Durchführung von T-Tests für verbundene und unverbundene Stichproben (siehe 3.2.).
Alle Analysen erfolgten unter Benutzung von SPSS 19.0 für Windows (SPPS Inc. Chicago, Illinoi, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung

Die Einschätzung der Juckreizstärke erfolgte mit Hilfe einer Numerischen Rating Skala. Die Skala reichte von 0 bis 10, wobei 0 = "kein Juckreiz spürbar" und 10 = "der am stärksten vorstellbare Juckreiz" bedeutete. Nach der Durchführung der Prick-Testung wurde alle 30 Sekunden über 10 Minuten dieser subjektive Zahlenwert der Probanden mündlich erfasst und durch die Prüfärzte dokumentiert. Von diesen erhobenen 20 Werten je Proband wurde ein Mittelwert gebildet, der am Ende in die Berechnungen einging.
Zur statistischen Auswertung wurde jeweils ein Mittelwert pro Phase je Gruppenpopulation gebildet. Er ergab sich aus den Mittelwerten der von den Probanden angegebenen Einzelwerten. Daraus ergaben sich für die statistische Auswertung sog. ‚gesamte Mittelwerte' (siehe Tabelle 3). Hiermit erfolgte die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit Prüfung auf einen möglichen Interaktionseffekt der Haupfeffekte *Phase* und *Gruppe*.

Tabelle 3: Mittelwerte der Juckreizbewertung

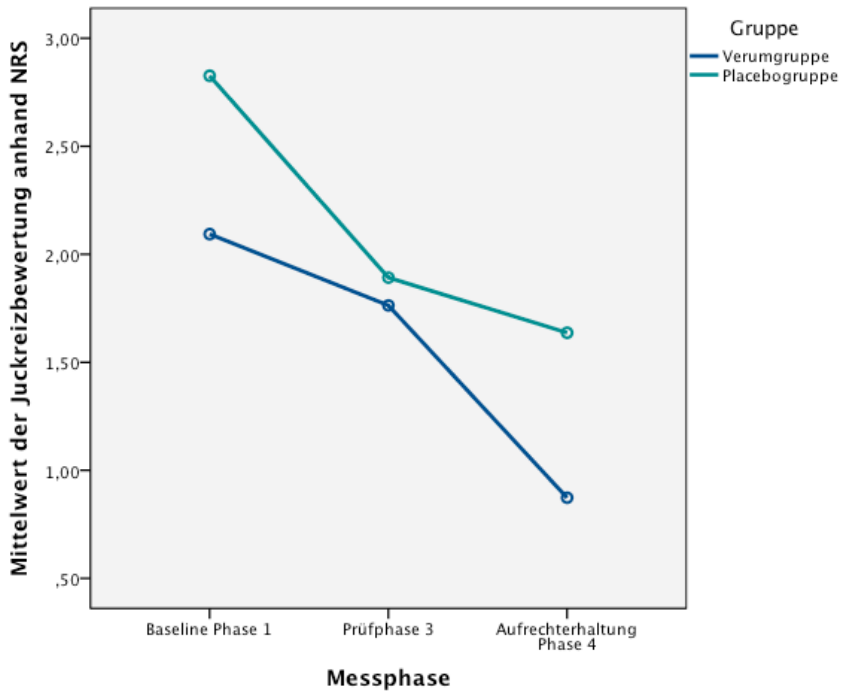
Bedingung	Phase 1	Phase 3	Phase 4	Gesamte Mittelwerte
Verumgruppe (Standardfehler des Mittelwerts SEM)	2.09 (SEM 0.41)	1.76 (SEM 0.45)	0.87 (SEM 0.29)	1.58
Placebogruppe (Standardfehler des Mittelwerts SEM)	2.83 (SEM 0.46)	1.89 (SEM 0.33)	1.64 (SEM 0.28)	2.12
Gesamte Mittelwerte	2.46	1.83	1.26	1.85

Tabelle 3 zeigt folgende Tendenzen: In den einzelnen Messphasen vermindert sich das subjektive Juckreizempfinden der Proband/innen. Es tritt sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe eine vergleichbar abnehmende Empfindung des Juckreizes auf. Das mittlere Juckreizempfinden der Placebogruppe ist durchschnittlich höher als das Juckreizempfinden der Verumgruppe. Inwiefern diese Tendenzen signifikant sind, soll im Weiteren aufgezeigt werden.

3.1.1. Prüfung auf Interaktionseffekte zur Minderung des Juckreizempfindens

Bei der Minderung des Juckreizempfindens der Messphasen 1 (Baseline), Phase 3 (Prüfphase) und Phase 4 (Aufrechterhaltung) konnte in der statistischen Auswertung kein signifikanter Interaktionseffekt der beiden definierten Haupteffekte aufgezeigt werden ($F_{(2,64)}$=1.264, p=0.290). Die Teststärke lag bei 0.265. Der Anteil der Varianz der Interaktion an der verbleibenden Gesamtvarianz des Juckreizempfindens lag bei 4% mit einem partiellen Eta-Quadrat von 0.038. Dies entspricht einer kleinen Effektstärke. Es ergab sich kein überadditiver Effekt auf die Minderung des subjektiven Juckreizempfindens beim Zusammenspiel der beiden Faktoren *Phase* und *Gruppe* (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Interaktionsdiagramm der Haupteffekte *Phase* und *Gruppe*



Die a posteriori durchgeführte Teststärkenanalyse mit der G-Poweranalyse ergab bei n=34 eine Test-Power von 0.89 und ist somit als gut zu bewerten. Das Signifikanzniveau liegt bei α=0.05.

3.1.2. Vergleich des juckreizlindernden Effektes der Placebogruppe mit der Verumgruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Haupteffekt Gruppe)

Der sogenannte *Haupteffekt Gruppe* ist definiert als der Einfluss der unabhängigen Variable ‚Gruppenzugehörigkeit' (Verum versus Placebo) auf das subjektive Juckreizempfinden (abhängige Variable). Der Vergleich erfolgt zwischen zwei Populationen über die gesamte Messdauer. Beim Vergleich der Werte der beiden Gruppen zwischen zwei einzelnen Messphasen spricht man vom *einfachen Haupteffekt Gruppe.*

Das subjektive Juckreizempfinden zeigte in der Placebogruppe einen ähnlichen Verlauf wie in der Verumgruppe, es konnte im Gesamten der Untersuchung (Phase 1, 3 und 4) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen aufgezeigt werden (Haupteffekt Gruppe: $F_{(1,32)}$=1.327, p=0.258). Die mittlere Differenz der Mittelwerte belief sich auf 0.542 Punkte (SEM=0.47) und war nicht signifikant mit einem p=0.285. Die Effektstärke

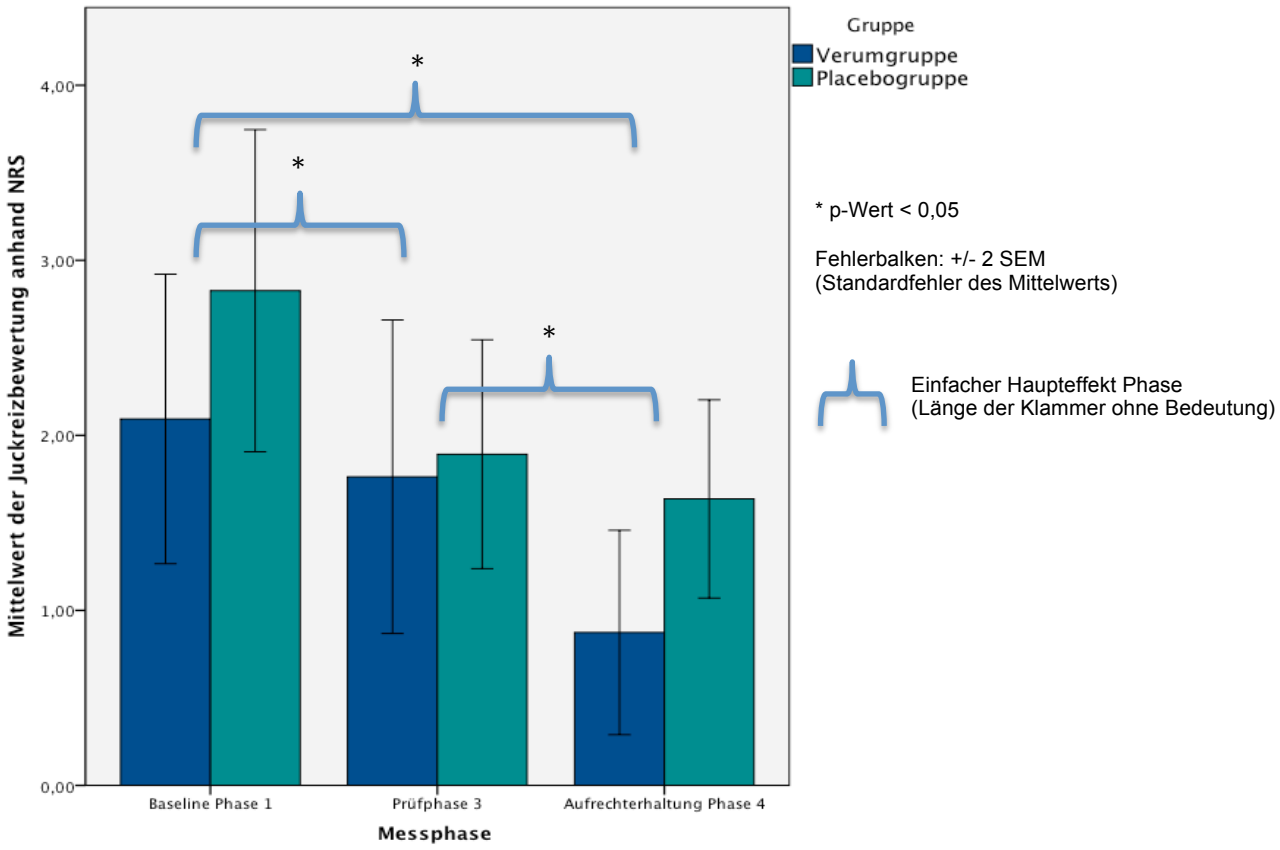
des Faktors *Gruppe* auf die Minderung des subjektiven Juckreizempfindens lag bei 4% (partielles Eta-Quadrat 0.040) bei einer Teststärke von 0.201 (beobachtete Schärfe). Die Gruppenzugehörigkeit mit ihrem jeweiligen Versuchsablauf hatte keinen entscheidenden Einfluss auf das Juckreizempfinden.

Im Versuchsverlauf von der Baseline-Phase 1 zur Prüfphase (Phase 3) konnte kein signifikanter *einfacher Haupteffekt Gruppe* auf die Minderung des Juckreizes festgestellt werden ($F_{(1,32)}$=0.613, p=0.439). Die Effektstärke lag hier bei 2% (partielles Eta-Quadrat 0.019) mit einer Teststärke von 0.118. Die mittlere Differenz der Mittelwerte betrug 0.431 (SEM=0.550).
Im Vergleich der Juckreizbewertung der Baseline (Phase 1) zur Phase 4 (Aufrechterhaltung) konnte kein signifikanter *einfacher Haupteffekt Gruppe* bei der Minderung der Juckreizempfindung gezeigt werden ($F_{(1,32)}$=2.496, p=0.124). Das Partielle Eta-Quadrat von 0.072 zeigte eine mittlere Effektstärke (7%) bei einer Teststärke von 0.335. Die Mittlere Differenz der Mittelwerte lag bei 0.748 Punkten mit SEM=0.474.
Auch die Ermittlung eines *einfachen Haupteffektes Gruppe* auf die Reduktion des subjektiven Juckreizempfindens von der Prüfphase 3 zu Phase 4 (Aufrechterhaltung) zeigte keine Signifikanz ($F_{(1,32)}$=1.064, p=0.310). Auch hier zeigte sich nur eine kleine Effektstärke mit 3% (partielles Eta-Quadrat von 0.032) bei einer Teststärke von 0.170. Die mittlere Differenz der Mittelwerte betrug 0.446 Punkte mit SEM=0.432.

3.1.3. Vergleich des juckreizlindernden Effektes über die Zeit mit und ohne Konditionierung (Haupteffekt Phase)

Der *Haupteffekt Phase* ist charakterisiert durch die Veränderung des Juckreizempfindens über die gesamte Zeit der Messungen. Durch die statistische Auswertung erfolgt der Vergleich der Juckreiz-Werte der Versuchspopulation zu einzelnen Messintervallen (*einfache Haupteffekte Phase*) und über die gesamte Versuchsdauer (Messzeitpunkte Phase 1, 3 und 4).
Insgesamt konnte bei beiden Versuchspopulationen eine Minderung des Juckreizempfindens während der Untersuchung in allen Messphasen, verglichen zur Baseline-Phase, verzeichnet werden (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Entwicklung des subjektiven Juckreizempfindens über die Zeit



Der *Haupteffekt Phase* war signifikant mit $F_{(2,64)}=14.322$ bei einem $p<0.001$. Die Effektstärke des *Haupteffektes Phase* auf die Minderung des Juckreizempfindens lag bei 31% (Partielles Eta-Quadrat 0.309 bei einer beobachteten Schärfe von 0.998). Bei einem Einfluss von > 14% gilt dies als großer Effekt. Der Durchlauf der Messphasen hat einen deutlichen Einfluss auf die Minderung des Juckreizempfindens.

Einen Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsphasen zeigt die weitere Auswertung der paarweisen Vergleiche:
Die genaue Aufschlüsselung zur Überprüfung eines möglichen *einfachen Haupteffektes Phase* zeigte in der Varianzanalyse mit zwei Messwiederholungen im Vergleich der Baseline Phase 1 und der Prüfphase (Phase 3) eine Signifikanz mit $p=0.006$ bei $F_{(1,32)}=8.736$. Die Effektstärke betrug 21% (partielles Eta-Quadrat 0.214) bei einer beobachteten Schärfe von 0.818. Von Phase 1 zu Phase 3 zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Juckreizmittelwerte mit einer mittleren Differenz der Werte von 0.632 Punkten (SEM=0.214).

Ebenso zeigte sich bei der Untersuchung der Mittelwerte von Phase 1 und Phase 4 (Aufrechterhaltung) ein signifikanter *einfacher Haupteffekt Phase* ($F_{(1,32)}$=23.348, p<0.001) bei der Minderung des Juckreizes. Von Phase 1 zu Phase 4 wurde eine deutliche Juckreizminderung erzielt. Die mittlere Differenz lag bei 1.205 Punkten (SEM=0.249) und betrug p<0.001. Die Effektstärke belief sich auf 42% (partielles Eta-Quadrat 0.422) und ist als hoch zu bewerten. Die beobachtete Schärfe betrug 0.997, was einer großen Teststärke entspricht.

Auch bei der Varianzanalyse im Vergleich der Mittelwerte der Prüfphase (Phase 3) und der Phase 4 bei Visite 2 konnte eine Signifikanz eines *einfachen Haupteffektes Phase* aufgezeigt werden ($F_{(1,32)}$=7.413 p=0.010). Die neuerliche Minderung der Juckreizmittelwerte von Phase 3 an Visite 1 zu Phase 4 an Visite 2 war signifikant mit p=0.010 bei einer mittleren Differenz der Mittelwerte von 0.573 Punkten (SEM=0.210). Die Effektstärke lag bei 19% (partielles Eta-Quadrat 0.188) bei einer Teststärke von 0.752 (beobachtete Schärfe).

3.1.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung

- Es ergab sich kein Interaktionseffekt der Haupteffekte Gruppe und Phase auf das Juckreizempfinden (keine übermäßige Minderung durch Kombination der Haupteffekte)
- Der phasenhafte Ablauf der Untersuchung hatte einen deutlich signifikanten Einfluss auf die Minderung des Juckreizes
- Es gab keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der Juckreizempfindung bei der Verum- und der Placebogruppe

3.2. Weitere statistische Auswertungen zum subjektiven Juckreizempfinden

Um eine genauere Auswertung des Juckreizverlaufes und der möglichen Unterschiede zwischen den beiden Versuchspopulationen aufzeigen zu können, wurden weitere Analysen durchgeführt: mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben wurde der Vergleich zwischen den Gruppen zu einem Messzeitpunkt durchgeführt (siehe Kapitel 3.2.1.). Durch den Einsatz des T-Tests für verbundene Stichproben wurde eine differenzierte Aussage zum subjektiven Juckreizempfinden innerhalb einer Versuchspopulation möglich (siehe Kapitel 3.2.2.).

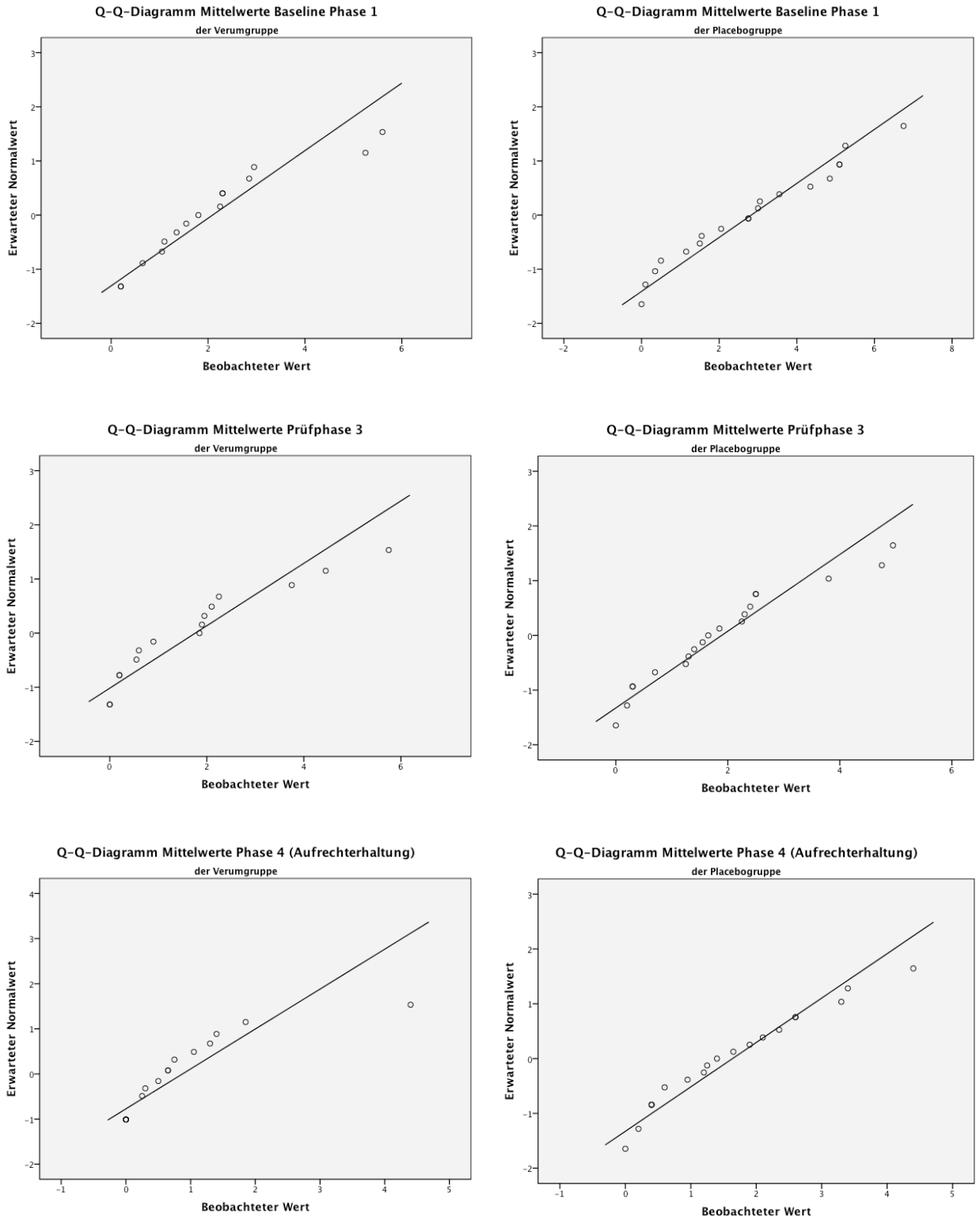
Beide Testungen wurden nach erfolgter Prüfung auf Normalverteilung der subjektiven Juckreizwerte durchgeführt, hierfür wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test benutzt. Die Daten zeigen, dass, außer in Messphase 4 der Verumgruppe, die subjektiven Juckreizwerte in beiden Versuchsgruppen zu allen Messzeitpunkten normalverteilt waren (siehe Abbildung 7). Um dies abzubilden wurden Q-Q-Diagramme mit Normalverteilungsgeraden erstellt (siehe Abbildung 8).

Abbildung 7: Test auf Normalverteilung der Juckreizwerte pro Messphase und Gruppe

		Kolmogorov-Smirnov[a]		
	Randomisierungsgruppe	Statistik	df	Signifikanz
Mittelwert Phase 1	Verumgruppe	,182	15	,194
	Placebogruppe	,107	19	,200*
Mittelwert Phase 3	Verumgruppe	,190	15	,152
	Placebogruppe	,177	19	,120
Mittelwert Phase 4	Verumgruppe	,220	15	,049
	Placebogruppe	,115	19	,200*

[a] Signifikanzkorrektur nach Lilliefors
* Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz

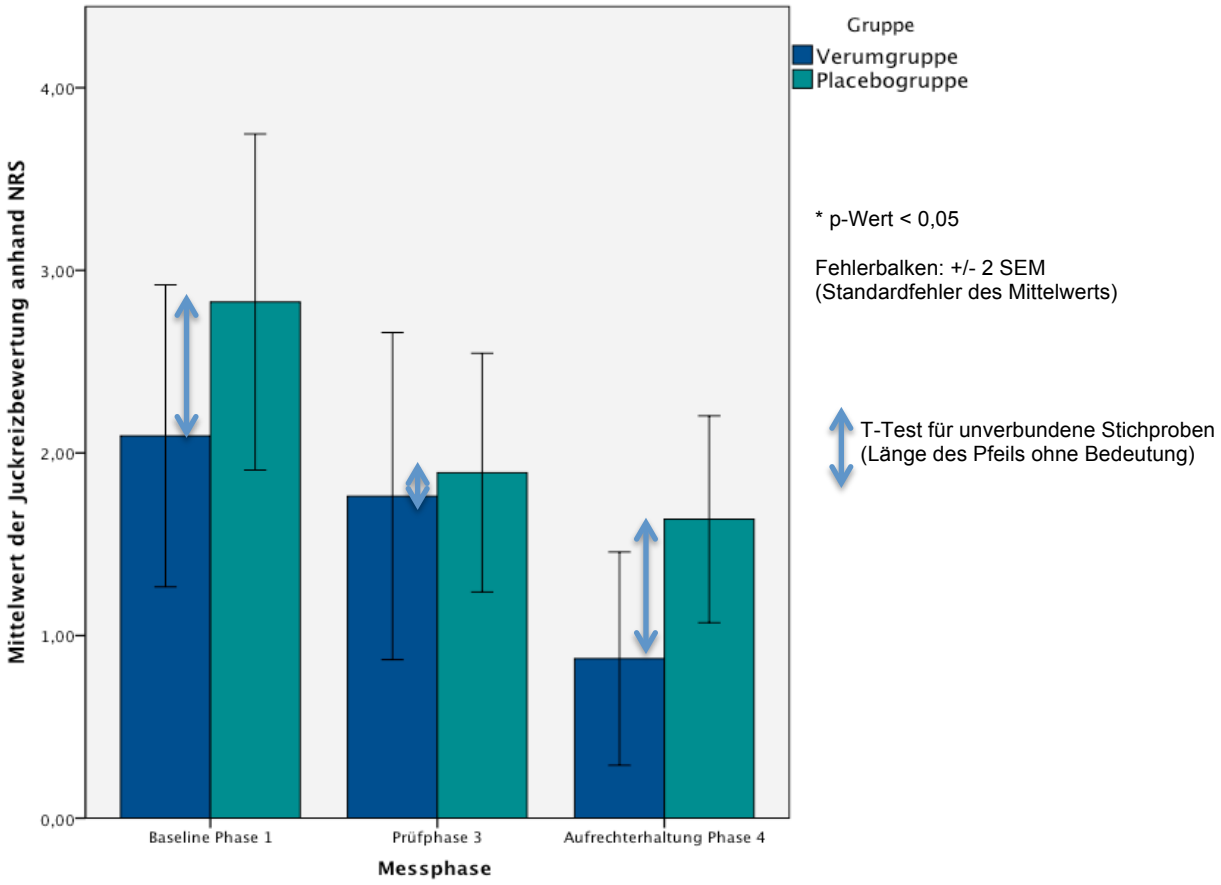
Abbildung 8: Q-Q-Diagramme zur Normalverteilung der Juckreiz-Mittelwerte nach Phase und Gruppe



3.2.1. T-Test für unverbundene Stichproben

Der Vergleich des subjektiven Juckreizempfindens der Placebogruppe mit der Verumgruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten erfolgte mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben (siehe Abbildung 9):

Abbildung 9: Vergleich des subjektiven Juckreizempfindens der Untersuchungsgruppen



<u>Vergleich zu Messzeitpunkt *Phase 1* (Baseline)</u>

Es fand sich kein signifikanter Unterschied bei der Erhebung der Baseline-Juckreizbewertung ($T_{(2,32)}$=1.153, p=0.257), Konfidenzintervall [-0.562; 2.028].

<u>Vergleich zu Messzeitpunkt *Phase 3* (Prüfphase)</u>

Der Vergleich der beiden Versuchsgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Juckreizempfindung in der Prüfphase ($T_{(2,32)}$=0.238, p=0.814). Das Konfidenzintervall lag bei [-0.975; 1.232]. Die Probanden der Verumgruppe hatten zu diesem Zeitpunkt insgesamt 4 mg Dimetindenmaleat intravenös erhalten.

Vergleich zu Messzeitpunkt *Phase 4* (Aufrechterhaltung)

Auch bei Visite 2 in Phase 4 (Aufrechterhaltung) wurde die Juckreizempfindung anhand der Numerischen Rating Skala erhoben, auch die hier erfassten Mittelwerte unterschieden sich in beiden Versuchspopulationen nicht signifikant ($T_{(2,32)}$=1.857, p=0.073), Konfidenzintervall [-0.074; 1.601]. Die Probanden der Verumgruppe hatten zu diesem Zeitpunkt insgesamt 2 mg Dimetindenmaleat intravenös erhalten.

3.2.2. T-Test für verbundene Stichproben

Um die Auswertung der Juckreizentwicklung über die Zeit innerhalb einer Versuchsgruppe durchzuführen, erfolgten die statistischen Berechnungen mit Hilfe des T-Tests für verbundene Stichproben nach durchgeführter Prüfung auf vorliegende Normalverteilung der Werte (siehe Kapitel 3.2.).

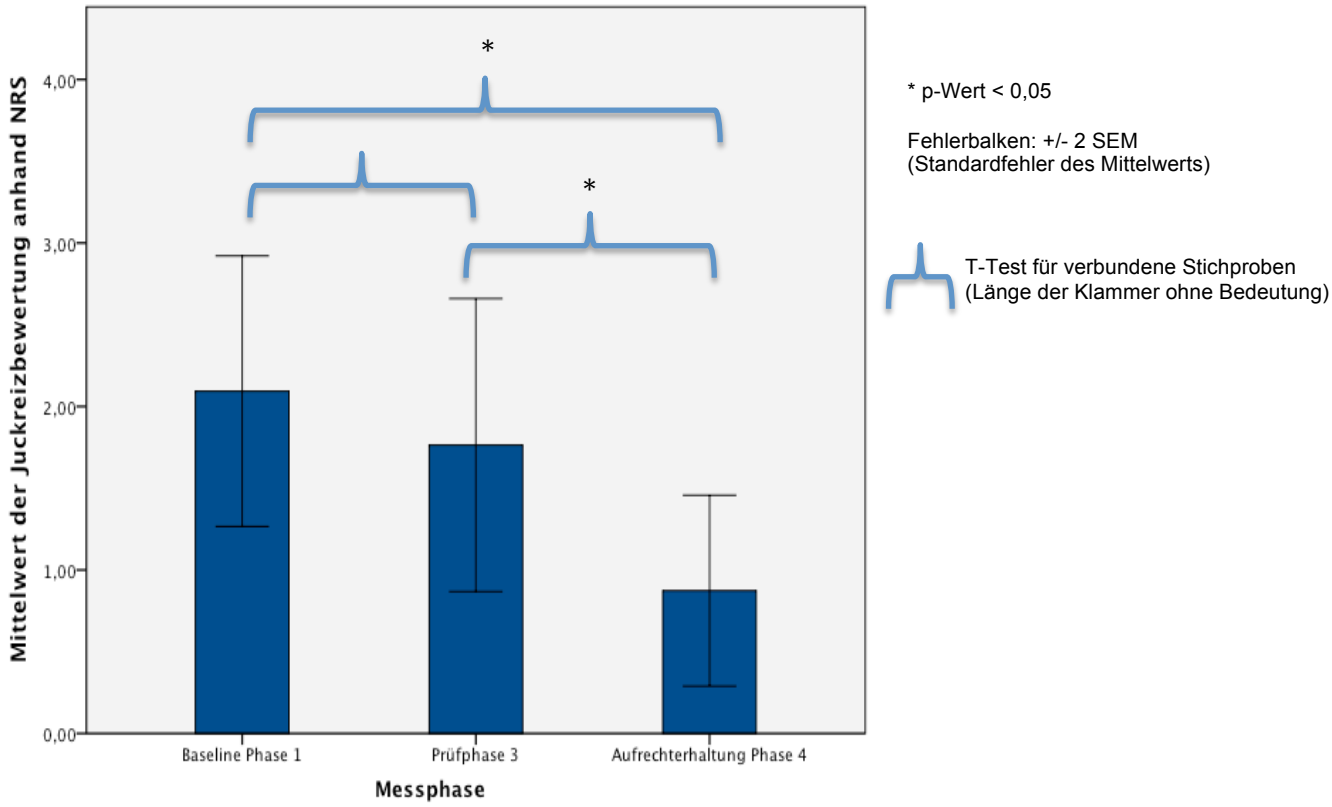
Bei beiden Versuchspopulationen trat eine Minderung des Juckreizempfindens während der Untersuchung in allen Phasen verglichen zur Baseline-Phase auf.

Vergleich der Juckreizwerte der Messphasen 1, 3 und 4 in der Verumgruppe

In der Verumgruppe kam es am ersten Versuchstag (Baseline Phase 1 verglichen mit Phase 3) zu einer Minderung des Juckreizempfindens. Diese war nicht signifikant ($T_{(1,14)}$=1.302, p=0.214). Das Konfidenzintervall betrug [-0.214; 0.874]. Zum Messzeitpunkt *Phase 3* hatten die Probanden insgesamt 4 mg Dimetindenmaleat intravenös erhalten.

In Phase 4 zeigte sich eine signifikante Verringerung des Juckreizes im Vergleich zur Baseline Phase 1 ($T_{(1,14)}$=3.877, p=0.002, Konfidenzintervall [0.545; 1.895]) und zur Prüfphase 3 des Vortages der Untersuchung ($T_{(1,14)}$=3.085, p=0.008, Konfidenzintervall [0.271; 1.509]). Das Juckreizempfinden war an Tag 2 des Versuches insgesamt signifikant geringer (siehe Abbildung 10).

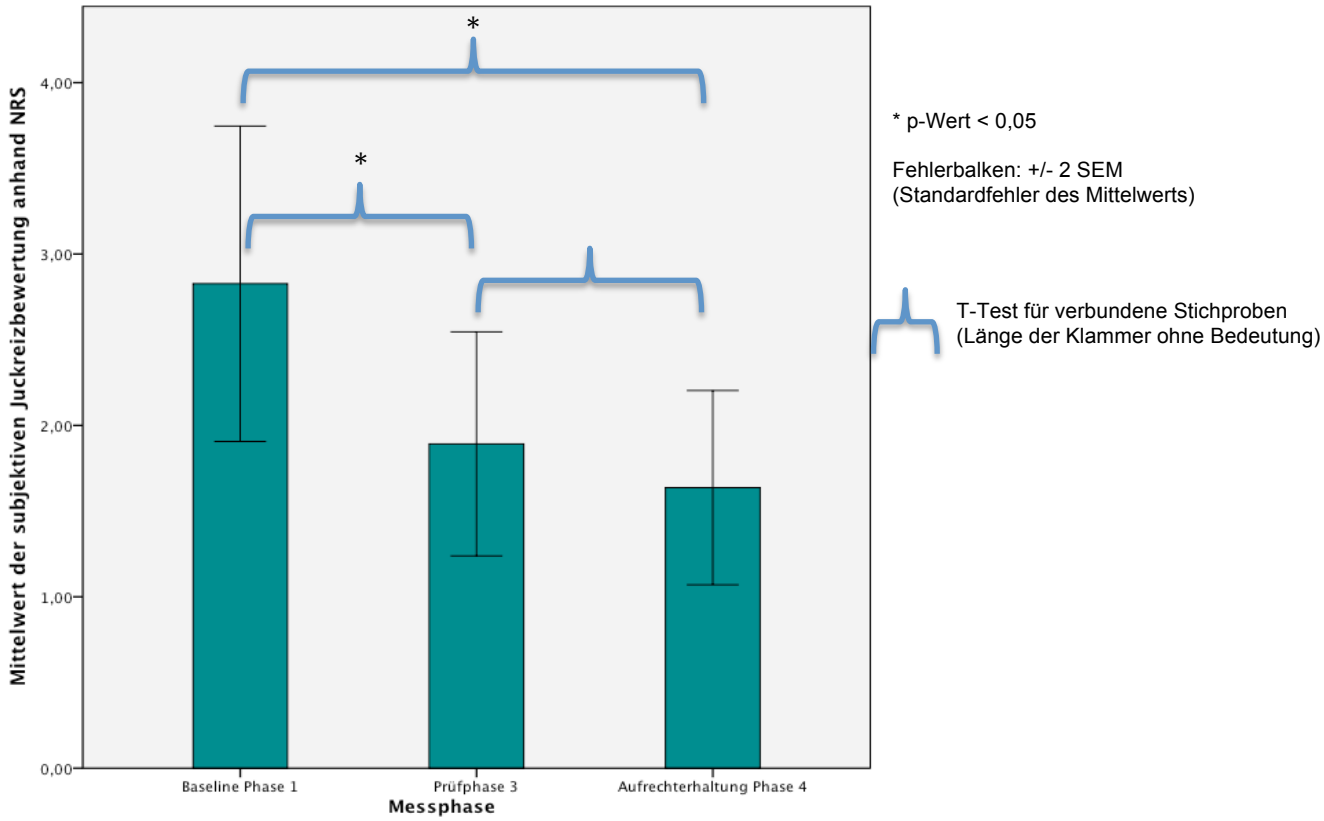
Abbildung 10: Entwicklung des subjektiven Juckreizempfindens der Verumgruppe



<u>Vergleich der Juckreizwerte der Messphasen 1, 3 und 4 in der Placebogruppe</u>

In der Placebogruppe wurde am Versuchstag 1 eine signifikante Juckreizminderung (Baseline Phase 1 verglichen mit Prüfphase 3) erzielt, $T_{(1,18)}$=2.896, p=0.010, Konfidenzintervall [0.257; 1.612]. Am zweiten Versuchstag trat in Phase 4 ebenfalls eine signifikante Reduktion des Juckreizempfindens verglichen mit der Baseline auf (Phase 1 verglichen mit Phase 4, $T_{(1,18)}$=3.247, p=0.004, Konfidenzintervall [-0.367; 0.877]). Eine Juckreizminderung war auch zwischen Phase 3 und Phase 4 zu beobachten, allerdings war diese nicht signifikant ($T_{(1,18)}$=0.862, p=0.40, Konfidenzintervall [0.420; 1.959]) (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Entwicklung des subjektiven Juckreizempfindens der Placebogruppe



3.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der T-Tests

- Eine gezielte Placebointervention (positive Instruktion, Konditionierung) scheint einer Verumbehandlung mit 4 mg intravenös verabreichtem Dimetindenmaleat überlegen zu sein.
  - ⇒ Die Juckreizminderung der Phase 1 zu Phase 3 war in der Placebogruppe, jedoch nicht in der Verumgruppe signifikant
- Der Effekt der ‚Aufrechterhaltung der juckreizmindernden Effektes über die Zeit' wurde mit Verumbehandlung (2 mg Dimetindenmaleat intravenös) gesteigert.
  - ⇒ Signifikante Änderung des Juckreizes von der Prüfphase 3 zu Phase 4 in der Verumgruppe
  - ⇒ Signifikante Änderung von Phase 1 zu Phase 4 in der Verumgruppe
- Der Effekt der ‚Aufrechterhaltung des juckreizmindernden Effektes über die Zeit' wurde in der Placebogruppe aufrechterhalten, jedoch nicht gesteigert.
  - ⇒ Signifikante Änderung von Phase 1 zu Phase 4 in der Placebogruppe

⇒ Kein signifikanter Unterschied von Phase 3 zu Phase 4 in der Placebogruppe

4. Interpretation der Ergebnisse und Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde nach einer Prick-Testung mit Histamin die Entwicklung und mögliche Minderung des subjektiven Juckreizempfindens bei Patienten mit AD untersucht. Eine gezielte Beeinflussung des Juckreizes durch die intravenöse Verabreichung von Dimetindenmaleat wurde mit einer gezielten Placebointervention verglichen.

Es wurden vier wesentliche Ergebnisse erfasst, welche die Grundlage für die vorliegende Diskussion bilden:

1. Der juckreizmindernde Effekt einer gezielten Placebobehandlung, ausgelöst durch positive Instruktion und Konditionierung bei Patienten mit AD, war stärker, als eine durch positive Instruktion unterstützte, intravenöse Verumbehandlung mit 4 mg Dimetindenmaleat bei AD-Patienten.
2. Die gezielte Placebointervention führte zu einem über die Zeit stabilen juckreizmindernden Effekt, der aber nicht gesteigert werden konnte.
3. Der phasenhafte Ablauf der Untersuchung führt zu einer signifikanten Minderung des subjektiven Juckreizempfindens bei Patienten mit AD. Die Verabreichung von Dimetindenmaleat, einem H_1-Antihistaminikum, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Minderung des Juckreizempfindens.
4. Die Gabe von 2 mg Dimetindenmaleat intravenös führte am Folgetag der Intervention (d.h. 20 bis 24 Stunden später) bei Patienten mit AD erneut und stärker zu einer Juckreizminderung als am Vortag.

In die Untersuchung wurden zwei Gruppen einbezogen (siehe Abbildung 3, Seite 18). Die Entwicklung des Versuchsdesigns der hier vorliegenden Arbeit stützt sich auf die Annahme, dass die gezielte Auslösung eines Placeboeffektes zu einer vergleichbaren oder verbesserten Minderung des Juckreizempfindens gegenüber der Verumbehandlung führt. Dieser gezielte Placeboeffekt wurde über eine positive Instruktion und eine Konditionierungsbedingung in der Placebogruppe ausgelöst. Beide Bedingungen gelten in Kombination als starke Induktoren eines Placeboeffektes [22,84,93]. Sie wurden gezielt eingesetzt, um einen starken Placeboeffekt hervorzurufen. Die

Probanden der Verumgruppe erhielten eine positive Instruktion bei der Verabreichung der Dimetindenmaleat-Infusion, jedoch keine Konditionierung. Die Versuchsgruppen unterschieden sich somit in zwei Variablen: der Infusion (isotone Kochsalzlösung versus Dimetindenmaleat) und der Konditionierungsbedingung (ja versus nein).

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigen, dass es sowohl in der Verum- sowie auch der Placebogruppe eine Minderung des Juckreizempfindens über die Zeit gibt. Wir konnten zeigen, dass der phasenhafte Verlauf des Versuchsaufbaus einen deutlichen Einfluss auf die Minderung des durch die Prick-Testung induzierten Juckreizes bei Patienten mit AD hat. Die statistische Auswertung spricht gegen die Annahme, dass die Gruppenzugehörigkeit (Placebo versus Verum) in der Änderung des Juckreizes eine signifikante Rolle spielt, beide Versuchsgruppen zeigen eine Abnahme der Juckreizempfindung über die Zeit. Die Unterschiede der Juckreizmittelwerte zwischen den Gruppen sind gering und nicht signifikant. Das Durchlaufen der verschiedenen Messphasen scheint einen juckreizlindernden Effekt hervorzurufen.
Dieser juckreizmindernde Effekt könnte durch den Versuchsaufbau und die Art der Durchführung der Untersuchung ausgelöst worden sein: Die gesamte Untersuchung lief in einer sehr professionellen Umgebung ab (ärztliches Behandlungszimmer mit Behandlungsliege, verwendetes Material) und wurde in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Studienpersonal ist medizinisch geschult (Studienärztinnen) und vermittelte sowohl durch das äußere Erscheinungsbild (Kleidung, Arztkittel) sowie durch routiniert-professionelle Handgriffe und Verhaltensweisen (ärztliches Gespräch zur Studienaufklärung, Sicherheitslabor, körperlich-medizinische Untersuchung, Legen eines intravenösen Zugangs, Verabreichung der Infusionslösungen, Prick-Testungen am Unterarm) die Ernsthaftigkeit des Versuches. Damit wurde die Glaubwürdigkeit der Testbedingungen hergestellt und eine mögliche Wirkung hervorgerufen. Die Umgebungssituation (sogenanntes ‚Surrounding') und der Kontext einer ärztlichen Behandlung hat erwiesenermaßen einen deutlichen Effekt auf den Therapieerfolg der teilnehmenden Probanden [87,89,91,92]. Di Blasi et al. (2001) [91] haben in ihrer wissenschaftlichen Übersichtsarbeit insgesamt 25 randomisiert-klinische Studien identifiziert, die Daten zum Behandlungserfolg einer Therapie und möglichen Einflussfaktoren der Umgebungssituation lieferten. Die Hälfte der analysierten Studien hatte einen deutlich stärkeren Therapieerfolg bei Ärzten mit positiv-zugewandter und

ermutigender Betreuung der Patienten gezeigt. Die Aussage, dass eine Therapie ‚baldige Besserung' beim Patienten herbeiführen würde, hatte einen deutlich positiven Effekt auf das Outcome der Behandlung. Im Gegensatz dazu haben ärztliche Kollegen, die unpersönlich, formell und unbestimmt in ihren Aussagen waren, keinen additiven Therapieerfolg erzielt. Diese Erkenntnisse stimmen mit Hypothesen von Colloca und Benedetti (2005) überein [89], sie sprechen davon, dass „die Erforschung des Placeboeffektes im Wesentlichen die Untersuchung des psychosozialen Kontext beschreibt, welchen den Patienten umgibt". Sobald eine vermeintlich kranke Person eine Klinik betritt, verändert sich die der Person gesellschaftlich zugewiesenen Rolle und dem individuellen Verhalten, diese Person wird ‚zum Patienten' mit bestimmten Erwartungen, Empfindungen und manchmal auch Ängsten [116]. Diese können durch die folgende Behandlung verstärkt oder abgeschwächt werden [92]. Es besteht die Möglichkeit durch die einfache Teilnahme an einer Untersuchung einen Effekt auf das Sinnes- und somit auch Juckreizempfinden von Patienten auszulösen [89].

Dieser Interventionseffekt durch die Beteiligung an einer klinischen Studie mit professionellem Kontext kann in der vorliegenden Untersuchung sowohl in der Placebo- wie auch der Verumgruppe ausgelöst worden sein und würde die beobachtete Juckreizminderung der beiden Gruppen unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit erklären. Jeder Proband erfährt eine Beeinflussung der Beschwerden durch die alleinige Teilnahme an der Untersuchung [89] unabhängig vom Inhalt der jeweiligen Infusionslösung.

Um klären zu können, inwiefern der Juckreizverlauf von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wurde, wäre eine weitere Untersuchungsgruppe ohne positive Instruktion und Klassische Konditionierung im Versuchsaufbau notwendig. Die Probanden dieser sogenannten ‚reinen Interventionsgruppe' würden in allen Versuchsphasen unwissentlich isotone Kochsalzlösung intravenös verabreicht bekommen sowie eine Prick-Testung am Unterarm mit einer Histamin-Lösung. Es würde somit weder eine positive Instruktion noch eine Klassische Konditionierung erfolgen. Die Juckreizwerte der Probanden dieser Gruppe würden die reine Wirkung einer als wirkungslos geltenden Infusion und Intervention auf einen ausgelösten histaminergen Juckreiz wiederspiegeln. Diese ‚isolierte Intervention' in Form einer Infusion hat möglicherweise bereits einen lindernden Effekt auf die Entwicklung des Juckreizempfindens bei Patienten mit AD [87].

Neben diesem möglichen Interventionseffekt könnte die Verringerung des Juckreizes auch durch eine Gewöhnung (Habituationsreaktion) aufgrund des phasenhaften Ablaufs der Untersuchung und den dadurch wiederholt durchgeführten Prick-Testungen hervorgerufen worden sein [93]. Die Habituation, definiert als eine geringer werdende Reaktion des Organismus auf einen äußeren Reiz bei regelmäßig wiederholter Stimulation [117], könnte somit ebenfalls die Minderung des Juckreizes über die Zeitdauer des Versuches in beiden Untersuchungsgruppen erklären. Um dies als möglichen beeinflussenden Faktor auszuschließen, müsste eine Untersuchungsgruppe ohne therapeutische Intervention formiert werden [99]. Hierbei würden die jeweiligen Prick-Testungen ohne folgende Infusionen durchgeführt werden und der empfundene Juckreiz im Verlauf anhand der NRS dokumentiert. Die erfassten Werte könnten anstatt der jeweiligen Baseline-Werte zur Berechnung und Auswertung des Juckreizverlaufes in der jeweiligen Untersuchungsphase im vorliegenden Untersuchungsdesign verwendet werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die verstärkte Juckreizminderung durch die gezielte Placebointervention könnte die Erkrankungsdauer der Probanden sein: Die mittlere Erkrankungsdauer lag in der Verumgruppe bei 22, in der Placebogruppe bei 23 Jahren. Da das mittlere Alter der teilnehmenden Patienten bei etwa 26 Jahren in der Verumgruppe und bei rund 32 Jahren in der Placebogruppe lag, bedeutet dies, dass die meisten Probanden in beiden Gruppen seit dem Säuglingsalter bzw. der frühen Kindheit an AD erkrankt sind. Dies ist typisch für den Erkrankungsbeginn der AD. Man kann die teilnehmenden Probanden somit als ‚erfahrenes' Patientenkollektiv bezeichnen.
Patienten mit langjähriger AD haben in der Regel bereits viele Medikamente und Therapieansätze zur symptomatischen Behandlung der Hauterkrankung eingesetzt und machen im Laufe ihrer Erkrankung Erfahrungen mit H_1-Antihistaminika. Die Behandlung wird oft durch eine vorherrschende Skepsis gegenüber neuen Therapieansätzen aufgrund von unbefriedigenden vergangenen Therapien beeinflusst.
Die persönlichen Erfahrungen bei gleichzeitig vorliegender Skepsis können bei unserem Patientenkollektiv eine Rolle gespielt und die Induktion des Placeboeffektes positiv beeinflusst haben. Bei der Aufklärung über den Ablauf des Versuches und der Einholung der Einwilligung eines jeden Probanden zur Teilnahme wurde den Patienten mitgeteilt, dass die Inhalte der Infusionsflaschen variiert werden (Dimetindenmaleat versus isotoner Kochsalzlösung) und sie über das Losverfahren einer Gruppe

zugeordnet werden. Auch die Prick-Testung am Unterarm wurde ausführlich erklärt. Den Teilnehmern wurde jedoch verschwiegen, dass in der Placebogruppe eine Konditionierung durchgeführt werden würde, indem die Histamin-Lösung zur Prick-Testung in der Interventionsphase 2 mit einer Negativ-Kontrolle ausgetauscht wurde. Die Probanden der Placebogruppe mussten somit in der Messphase 2 von der starken Wirksamkeit des vermeintlichen Medikaments der Infusionslösung ausgehen. In Anbetracht ihrer langjährigen Erfahrung mit der Erkrankung und möglichen antipruriginösen Therapien hatten die Patienten vermutlich nicht mit einem so deutlich juckreizmindernden Effekt gerechnet. Dies könnte erklären, warum die Probanden der Placebogruppe in der folgenden Prüfphase 3 einen signifikant verminderten Juckreiz verspürten. Die Patienten der Verumgruppe hingegen hatten keine Konditionierungsbedingung und somit keinen ‚Überraschungseffekt' bezüglich der vermeintlichen Wirksamkeit der Infusion. Dies könnte eine Erklärung für das stärkere Outcome der Juckreizwerte in der Placebogruppe gegenüber der Verumgruppe darstellen.

Die Ergebnisse der T-Tests haben gezeigt, dass nach einer Histamin-Prick-Testung bei Patienten mit AD ein gezielter Placeboeffekt eine signifikant stärkere Juckreizlinderung auslöst als eine medikamentöse intravenöse Behandlung mit insgesamt 4 mg Dimetindenmaleat (an Tag 1).
Hier stellt sich die Frage, ob Dimetindenmaleat bei Patienten mit AD, deren Pruritus durch Histaminreiz induziert wurde, wirksam ist.
Die Rolle des Histamins bei der Auslösung von Pruritus bei Patienten mit Atopischer Dermatitis ist umstritten [44,82]. Ursache dafür ist, dass die Behandlung von Juckreiz bei Atopikern mit H_1-Antihistaminika eine große Varianz im Erfolg der Therapie besitzt [15]. Es gibt für die antipruritogene Behandlung mit H_1-Antihistaminika bei AD-Patienten kaum evidenzbasierte Nachweise der Wirksamkeit [62,77,80]. Klein & Clark haben in einer umfangreichen Metaanalyse die Studienlage zum evidenzbasierten Nachweis der Wirksamkeit von H_1-Antihistaminika bei Juckreiz von Patienten mit AD untersucht [77]. Sie kamen auf insgesamt 16 klinische Studien, wovon keine den Kriterien einer Studie der Evidenzklasse I (große Probandenzahl, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert) [118] entsprach. Zwei Studien der Evidenzklasse II (hochwertige Studie ohne Randomisierung) [118] zeigten keine positiven Effekte einer Behandlung des Pruritus mit H_1-Antihistaminika bei AD-Patienten, eine weitere Studie dieser

Evidenzklasse unterstützte jedoch diese Therapie. Insgesamt spiegelt die Metaanalyse die aktuell immer noch kontroverse Diskussion zum klinischen Nutzen von H_1-Antihistaminika bei Pruritus wieder. Eine aktuelle Metaanalyse zum Einsatz von oralen Antihistaminika bei Patienten mit atopischem Ekzem von Apfelbacher et al. (2013) [80] zeigt keine eindeutige Evidenz zur Effizienz einer Monotherapie mit H_1-Antihistaminika bei Patienten mit AD, da keine Studie der Evidenzklasse I zu dieser Fragestellung vorlag. Ob und in welchem Umfang H_1-Antihistaminika als mögliche Zusatztherapeutika bei der Behandlung der AD erhalten bleiben, gilt abzuwarten und ist von zukünftigen Studienergebnissen abhängig. Darüberhinaus fehlt eine eindeutige Studienlage zur Effizienz der Juckreizbehandlung mit H_1-Antihistaminika bei Atopischem Ekzem [39,44,77,80].

Unsere Ergebnisse zeigen keine signifikante Wirkung von Dimetindenmaleat bei der Minderung von histaminerg ausgelöstem Juckreiz bei Patienten mit AD.

Histamin ist in der Haut bei Patienten mit AD erhöht [1,5,32,44,61,62]. Ständer und Steinhoff (2002) vermuten, dass es bei AD-Patienten zu einer Herunterregulation der Expression der kutanen H_1-Rezeptoren kommen könnte [15]. Dies würde die verminderte Wirksamkeit der H_1-Antihistaminika bei Atopischem Ekzem erklären. Einen Nachweis für diese Theorie gibt es bislang nicht.

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass der kutane Juckreiz bei AD-Patienten nicht nur über H_1-Rezeptoren zum Zentralen Nervensystem des Menschen geleitet, sondern dass die histaminerge Juckreiz-Weiterleitung auch über H_4-Rezeptoren der sensiblen C-Nervenfasern der Haut vermittelt wird [16,39,55]. Ohsawa et al. [48] konnten 2012 in einem murinen Modell zeigen, dass die Behandlung von chronischer Dermatitis durch die Kombination eines H_1-Antihistaminikum (Olopatadine) mit einem H_4-Antihistaminikum (JNJ7777120) eine signifikante Reduktion des Pruritus hervorruft. Dies untermauert die Annahme, dass der histaminerge Juckreiz der Haut auch über H_4-Rezeptoren fortgeleitet wird und daher der durch Histamin induzierte Pruritus nur unzureichend durch die Gabe von Dimetindenmaleat vermindert wird.

Des Weiteren ist bekannt, dass die Dichte von sensiblen Nervenfasern in ekzematöser Haut von Patienten mit AD deutlich erhöht ist, verglichen mit Hautgesunden [119,120]. Urashima und Mihara konnten im Jahre 1998 in einer elektronenmikroskopischen Untersuchung von lichenifizierter Haut von Patienten mit langjähriger AD zeigen, dass sowohl die Verteilungsdichte der Nerven als auch der nervale Querschnitt der einzelnen Fasern erhöht war [119]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird vermutet, dass die freien

Nervenenden bei Patienten mit AD nicht funktionell beeinträchtigt, sondern in ihrem Vorkommen deutlich vermehrt sind.

Diese Daten unterstützen die Annahme, dass der induzierte Juckreiz bei Patienten mit AD verstärkt zum ZNS geleitet werden kann. Da ebenfalls H_4-Rezeptoren für die Weiterleitung des histaminergen Pruritus verantwortlich sind, kann die Wirkung von Dimetindenmaleat bei vermehrter Nervenfaserdichte (und somit vermehrter Aktivierung der H_4-Rezeptoren) deutlich gemindert sein.

Um in unserer Untersuchung die exakte Wirkung von Dimetindenmaleat auf die Minderung des Juckreizempfindens bei Patienten mit AD festzustellen, ist die Formierung einer weiteren Untersuchungsgruppe notwendig. Die Probanden dieser Gruppe würden unwissentlich und unter sogenannten verdeckten Bedingungen eine Infusion mit Dimetindenmaleat erhalten. Sie würden weder positiv instruiert noch konditioniert werden. Außerdem wären die Infusionslösungen und der Infusionsständer für die Probanden nicht zu sehen, diese würden hinter einem Wandschirm platziert. Ein Wechsel der Infusionslösungen von isotoner Kochsalzlösung zur Dimetindenmaleat-Lösung sollte über einen Drei-Wege-Hahn für herkömmliche Infusionssysteme, ebenfalls hinter dem Wandschirm, erfolgen. Es wäre somit kein möglicher visueller Trigger für einen Placeboeffekt vorhanden. Der mögliche Versuchsaufbau dieser Probandengruppe stützt sich auf die Beobachtungen von Benedetti et al. (2003) [120], die in mehreren Studien einen deutlich stärkeren Effekt von Analgetika (Opoide, NSAID) verzeichnen konnten, wenn diese für die Patienten so wahrnehmbar wie möglich verabreicht wurden (‚open'). Unter visuell verdeckter Applikation (‚hidden') derselben Menge des Schmerzmedikaments war eine deutlich geringere analgetische Wirkung zu verzeichnen. Mit der o.g. verdeckten Verumgruppe könnte die reine Medikamentenwirkung zur Juckreizminderung untersucht werden.

Es bleibt festzuhalten, dass die Wirksamkeit von H_1-Antihistaminika zur Juckreizreduktion bei Patienten mit Atopischem Ekzem fraglich ist. Das Modell der Induktion von Juckreiz mit Histamin bei AD-Patienten sowie die anschließende Therapie mit Antihistaminika stellt zum aktuellen Zeitpunkt jedoch die einzig vorliegende und vergleichbare Messmethode dar, um im Rahmen von klinischen Untersuchungen das Juckreizempfinden zu erfassen. Es bleibt kritisch zu hinterfragen, ob dieses Modell ideal ist, um die Wirksamkeit von anderen Therapien im Vergleich zu messen. Die Entwicklung einer weiteren Methode zur Juckreizprovokation bei Patienten mit AD sollte Gegenstand von zukünftigen Untersuchungen sein.

Insgesamt bleibt kritisch zu erwähnen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv (n=34) erhoben wurden. Ob sich die gezeigten Ergebnisse in einer größeren Probandenkohorte verifizieren lassen, bleibt in weiteren Studien zu zeigen.

Ein anderer Bias der vorliegenden Untersuchung könnte das Geschlecht darstellen. In beiden Gruppen waren deutlich mehr Frauen als Männer vertreten (80% in der Verumgruppe, 74% in der Placebogruppe). Klosterhalfen et al. (2009) konnten eine signifikant höhere Erfolgsrate von Klassischer Konditionierung bei weiblichen Probanden im Gegensatz zur männlichen Versuchsgruppe zeigen [121]. Laarhoven et al. (2011) haben die Induktion von Nocebo- und Placeboeffekten durch verbale Suggestion für Juckreiz und Schmerz in einer Studie mit insgesamt 105 Frauen gezeigt [93]. Frauen scheinen für psychologische Interventionen ein gesteigertes Ansprechen zu haben und unterscheiden sich in ihrer Wahrnehmung und Reaktion auf emotionale Stimuli [121,122]. Somit wäre es möglich, dass der höhere Anteil von Frauen in der Untersuchungskohorte die Ergebnisse beeinflusst hat. Inwiefern sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bei einem geschlechtlich gemischten Patientenkollektiv reproduzieren lassen, sollte in einer weiteren Untersuchung mit größeren Fallzahlen näher betrachtet werden.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht auf die persönliche Lebenssituation und z.B. mögliche Stressoren mit aktuell emotional-negativen Umständen der teilnehmenden Probanden eingegangen. In der Vergangenheit ist jedoch mehrfach gezeigt worden, dass eine emotionale Stresssituation zu einer verstärkten Hautreaktion [17-19] mit erhöhtem Juckreizempfinden führen kann [21,23]. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass sich Juckreiz bei emotional-belasteten Patienten mit Atopischer Dermatitis durch anxiolytisch wirkende Antidepressiva vermindern lässt [20]. Geers et al. konnten zeigen, dass eine positiv-optimistische Lebenssituation das Ansprechen auf mögliche Placeboeffekte verstärkt und auf etwaige Noceboeffekte verringert [23].

Zusätzlich konnte von Mina et al. 2015 gezeigt werden, dass Frauen mit AD häufiger an Depressionen und Angsterkrankungen leiden als Männer [122].

Wie deutlich die persönlichen Umstände von Probanden die Ergebnisse eines möglichen Placeboeffektes auf das Juckreizempfinden beeinflussen können, sollte in

weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden. Inwiefern das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes in der hier vorliegenden Studie mit möglicherweise einhergehender negativ-emotionaler Lebenssituation der teilnehmenden Probandinnen die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben könnte, sollte ebenfalls in weiterführenden Studien berücksichtigt und geprüft werden.

Die gezielte Placebointervention, ausgelöst durch die Kombination der positiven Instruktion mit Erwartungshaltung sowie der Klassischen Konditionierung, konnte den histaminergen Juckreiz bei Patienten mit Atopischer Dermatitis signifikant mindern. Die positiv instruierte Verumgruppe hatte nach insgesamt 4 mg Dimetindenmaleat intravenös ein schwächeres Outcome, der Juckreiz wurde nicht signifikant reduziert. Um die genauen Ursachen dieses Unterschieds zu klären, wäre ein Vergleich mit einer weiteren Untersuchungsgruppe sinnvoll: Diese sollte eine positiv instruierte und konditionierte Verumgruppe sein.

Die vorliegende Untersuchung zeigt weiterhin, dass bei Patienten mit AD durch die wiederholte intravenöse Gabe von 2 mg Dimetindenmaleat etwa 20 bis 24 Stunden nach der letzten intravenösen Applikation eine signifikante Juckreizminderung erzielt werden kann. Durch eine gezielte Placebointervention (positive Instruktion und Klassische Konditionierung) konnte der juckreizmindernde Effekt über die Zeit nur aufrechterhalten, aber nicht zusätzlich gesteigert werden. Es stellt sich die Frage, woher dieser vermeintlich plötzliche Effekt der erfolgreichen Behandlung von Juckreiz mit Dimetindenmaleat bei Patienten mit AD stammt und warum diese Juckreizminderung erst am zweiten Tag der Untersuchung auftritt?
Eine mögliche Erklärung wäre, dass das bei Visite 1 verabreichte Dimetindenmaleat vom Vortag noch nicht vollständig im Körper der Versuchsteilnehmer abgebaut und noch ein wirksamer Spiegel im Blut der Patienten vorhanden war. Gemäß der Herstellerinformation liegt die durchschnittliche Halbwertszeit für intravenös verabreichtes Dimetindenmaleat bei ca. sechs Stunden (6,3 h) [111]. Normalerweise müsste die ursprüngliche Konzentration von 4 mg im Blut der Probanden der Verumgruppe nach 24 Stunden beim Erscheinen zur zweiten Visite auf rund 6% der Ausgangsmenge (0,25 mg) reduziert worden sein. Hier wäre nicht mehr mit einer Restwirkung zu rechnen. Die Halbwertszeit eines Medikaments ist jedoch eine individuelle Konstante und hängt von der jeweiligen Konstitution des Individuums ab.

Beispielsweise kann sie je nach Alter, Nieren- und Leberfunktion des Organismus der Patienten vom Normwert abweichen. Sollte der Abbau von Dimetindenmaleat verlangsamt sein, ist in der Verumgruppe eine Addition und Akkumulation der Menge von Dimetindenmaleat (1.Tag: 4 mg, 2.Tag: 2 mg) denkbar. Durch das im Vorfeld durchgeführte Screening mit körperlicher Untersuchung und Erfassung von Ausschlusskriterien (wie schwerwiegende Leber- und Nierenerkrankungen) sollte diese Möglichkeit so gering wie möglich gehalten werden. Letztlich können aber dennoch interindividuelle Unterschiede und patientenspezifische Eigenschaften vorliegen, die nicht vorhersehbar und erfassbar sind.

Unter diesen Umständen hätte es zur Akkumulation und damit zur Ausprägung der möglichen Nebenwirkungen von Dimetindenmaleat kommen können. Der bekannte sedative Nebeneffekt könnte am Folgetag der Untersuchung zu einer Abschwächung des Juckreizempfindens bei den Probanden der Verumgruppe geführt haben. Dies könnte erklären, warum die Patienten der Verumgruppe nur geringe antipruriginöse Effekte am ersten Versuchstag erfahren haben, am zweiten Tag der Untersuchung jedoch eine signifikante Minderung des Pruritus erzielt werden konnte. Der sedative Effekt ist in der Placebgruppe nicht vorhanden, somit wäre dies eine weitere Erklärung für das Fehlen der zusätzlichen Steigerung der Juckreizminderung am zweiten Versuchstag in der Placebogruppe.

Viele Autoren von Metaanalysen kommen zu dem Ergebnis, dass die erste Generation der H_1-Antihistaminika vermutlich vor allem über ihren sedativen Nebeneffekt mindernd auf das Juckreizerlebnis wirkt [16,39,77], was die vorliegenden Ergebnisse weiter stützt. Der Hersteller Novartis Consumer Health GmbH [111] weißt darauf hin, dass sich im „[...] klinisch-pharmakologischen Modell (histamininduzierte Quaddeln bzw. Erytheme) zeigte [...], dass die Wirkung einer i.v. verabreichten Einzeldosis von 4 mg Dimetindenmaleat in Bezug auf die Reduktion der Quaddel- und Erythemflächen wenigstens 12 Stunden anhält.“ (Novartis Consumer Health, Fachinformation Injektionslösung Fenistil®) [123]. Somit ist die Möglichkeit einer verlängerten Wirkungsdauer von Dimetindenmaleat nach unserer Histamin-Prick-Testung gegeben. Die Frage, ob diese potentiell verlängerte Wirkungsdauer von intravenös-verabreichtem Dimetindenmaleat bis über 24 Stunden anhält und somit auf unseren Untersuchungsablauf übertragen werden kann, bleibt offen. Ein Klärungsversuch kann über die Auswertung einer Größenbestimmung der Hautquaddel bei unserer Untersuchung versucht werden. Die wichtige Frage, ob sich die verlängerte

Wirkungsdauer, wie laut Hersteller erklärt, nur auf die ausgelöste Quaddel- und Erythemreaktion bezieht oder ebenfalls für den hinstamininduzierten Pruritus und somit die Juckreizminderung gilt, bleibt offen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Untersuchung, dass der histaminerge Juckreiz bei Patienten mit AD über messbare Placeboeffekte signifikant beeinflusst werden kann. Diese Befunde bestätigen frühere Beobachtungen der Arbeitsgruppe [98], dass Patienten mit AD sehr gut auf psychisch-emotionale Interventionen ansprechen. Diese gute Ansprechbarkeit der Patienten auf Placeboeffekte ist wichtig und könnte therapeutisch genutzt werden.
Es stellt sich jedoch die Frage, wo diese Placeboeffekte im klinischen Alltag und bei der antipruriginösen Therapie bei Neurodermitikern konkret genutzt werden könnten. Die entscheidende Frage ist, ob sich die hier gezeigten Placeboeffekte im täglichen Leben der Patienten wiederholen lassen oder ob ein solcher Placeboeffekt nur unter ‚künstlichen Bedingungen', wie sie bei einer klinischen Studie vorliegen, auslösen lässt. Eine placebogesteigerte Wirkung einer medikamentösen Behandlung könnte dazu führen, dass die Menge und Dauer der Medikamenteneinnahme verringert oder sogar komplett vermieden werden könnte. Somit würden auch unerwünschte Nebenwirkungen oder Medikamenten-Interaktionen deutlich reduziert werden.
Ein solcher Placeboeffekt kann zusammenfassend bei wiederholt möglicher Auslösung einen zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung des Juckreizes bei Patienten mit AD bedeuten. Weitere multizentrische Studien mit noch größeren Probandenzahlen und gleicher Geschlechterverteilung sollten durchgeführt werden, um die Ergebnisse unserer Untersuchung zu verifizieren.

Literaturverzeichnis

1. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. Adv Immunol. Vol 102. United States 2009:135-226.

2. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. Br J Dermatol. 2001;144(3):523-532.

3. Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol. 1994;30(1):35-39.

4. Zollner TTM. Atopische Dermatitis / Thomas M. Zollner, Wolf-Henning Boehncke, Roland Kaufmann (Hrsg.). Germany: Berlin ; Boston : Blackwell, 2002.; 2002.

5. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;41(3):298-310.

6. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol. 1980;92:44-47.

7. Hanifin JM, Lobitz WC, Jr. Newer concepts of atopic dermatitis. Arch Dermatol. 1977;113(5):663-670.

8. Koblenzer CS. Itching and the atopic skin. J Allergy Clin Immunol. Vol 104. United States1999:S109-113.

9. Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB, Jr. Pruritus: a review. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 2003(213):5-32.

10. Stander S, Weisshaar E, Steinhof M, Luger TA, Metze D. [Pruritus--pathophysiology, clinical features and therapy--an overview]. J Dtsch Dermatol Ges. 2003;1(2):105-118.

11. Beltrani VS. The clinical spectrum of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(3 Pt 2):S87-98.

12. Charlesworth EN, Beltrani VS. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. Am J Med. 2002;113 Suppl 9A:25S-33S.

13. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. QJM. 2003;96(1):7-26.

14. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Hornstein OP, Handwerker HO. [Antipruritic effect of antihistaminic and local anesthetic topical agents after iontophoretic histamine stimulation]. Hautarzt. 1996;47(5):355-360.

15. Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. Exp Dermatol. Vol 11. Denmark 2002:12-24.

16. Darsow U, Pfab F, Valet M, Tolle TR, Ring J. Itch and eczema. Chem Immunol Allergy. 2012;96:81-88.

17. Kimata H. Enhancement of allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production by computer-induced stress in patients with atopic dermatitis. Brain Behav Immun. 2003;17(2):134-138.

18. Kimata H. Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. Eur J Clin Invest. 2003;33(6):513-517.

19. Kimata H. Exposure to road traffic enhances allergic skin wheal responses and increases plasma neuropeptides and neurotrophins in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome. Int J Hyg Environ Health. 2004;207(1):45-49.

20. Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6(5):335-339.

21. van Laarhoven AI, Walker AL, Wilder-Smith OH, et al. Role of induced negative and positive emotions in sensitivity to itch and pain in women. Br J Dermatol. 2012;167(2):262-269.

22. Bartels DJ, van Laarhoven AI, Haverkamp EA, et al. Role of conditioning and verbal suggestion in placebo and nocebo effects on itch. PLoS One. 2014;9(3):e91727. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091727. Accessed May 17, 2015.

23. Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. J Psychosom Res. 2007;62(5):563-570.

24. Sonthalia S, Sahaya K, Arora R, et al. Nocebo effect in Dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015;81(3):242-250.

25. Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. Arch Dermatol. Vol 139. United States 2003:1463-1470.

26. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. Allergy. 2010;65(7):805-821.

27. Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. Dermatol Ther. Vol 18. Denmark 2005:292-303.

28. Ikoma A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. J Pharmacol Sci. 2009;110(3):265-269.

29. Dale HH. On some physiological actions of ergot. J Physiol. 1906;34(3):163-206.

30. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolylethylamine. J Physiol. 1910;41(5):318-344.

31. Greaves MW, Sabroe RA. Histamine: the quintessential mediator. J Dermatol. 1996;23(11):735-740.

32. Behrendt H, Ring J. Histamine, antihistamines and atopic eczema. Clin Exp Allergy. 1990;20 Suppl 4:25-30.

33. Frossard N, Walsh GM. Comparing the H1 profile of second-generation antihistamines. Allergy. 2000;55 Suppl 60:40-45.

34. Dy M, Schneider E. Histamine-cytokine connection in immunity and hematopoiesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15(5):393-410.

35. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy. 2009;39(12):1786-1800.

36. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(6):1153-1162.

37. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Immune regulation by histamine. Curr Opin Immunol. 2002;14(6):735-740.

38. Schneider E, Leite-de-Moraes M, Dy M. Histamine, Immune Cells and Autoimmunity. Adv Exp Med Biol. 2010;709:81-94.

39. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(6):1139-1150.e1134.

40. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(1):15-22.

41. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, et al. Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor. Mol Pharmacol. 1999;55(6):1101-1107.

42. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. Nature. 2001;413(6854):420-425.

43. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. The role of histamine in regulation of immune responses. Chem Immunol Allergy. 2006;91:174-187.

44. Greaves MW. Antihistamines in dermatology. Skin Pharmacol Physiol. 2005;18(5):220-229.

45. Dimitriadou V, Rouleau A, Dam Trung Tuong M, et al. Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. Clin Sci (Lond). 1994;87(2):151-163.

46. Toyota H, Dugovic C, Koehl M, et al. Behavioral characterization of mice lacking histamine H(3) receptors. Mol Pharmacol. 2002;62(2):389-397.

47. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. Biochem Biophys Res Commun. 2000;279(2):615-620.

48. Ohsawa Y, Hirasawa N. The antagonism of histamine H1 and H4 receptors ameliorates chronic allergic dermatitis via anti-pruritic and anti-inflammatory effects in NC/Nga mice. Allergy. 2012;67(8):1014-1022.

49. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(1):41-53.

50. Riley J. The riddle of the mast cells; a tribute to Paul Ehrlich. Lancet. 1954;266(6817):841-843.

51. Lewis T, Zotterman Y. Vascular reactions of the skin to injury: Part VIII. The resistance of the human skin to constant currents, in relation to injury and vascular response. J Physiol. 1927;62(3):280-288.

52. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. J Neurophysiol. 2003;89(5):2441-2448.

53. Ikoma A, Rukwied R, Stander S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmelz M. Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2003;139(11):1455-1458.

54. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, et al. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. Pneumologie. 2011;65(8):484-495.

55. Greaves MW. Pathogenesis and treatment of pruritus. Curr Allergy Asthma Rep. 2010;10(4):236-242.

56. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. J Neurosci. 1997;17(20):8003-8008.

57. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. Dermatol Ther. 2005;18(4):333-340.

58. Mihm MC, Jr., Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. J Invest Dermatol. 1976;67(3):305-312.

59. Johnson HH, Jr., Deoreo GA, Lascheid WP, Mitchell F. Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 1960;34:237-238.

60. Juhlin L. Localization and content of histamine in normal and diseased skin. Acta Derm Venereol. 1967;47(6):383-391.

61. Ring J, Thomas P. Histamine and atopic eczema. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;144:70-77.

62. Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. J Dermatol Sci. 2003;33(1):23-29.

63. Gantz I, Schaffer M, DelValle J, et al. Molecular cloning of a gene encoding the histamine H2 receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(13):5937.

64. De Backer MD, Gommeren W, Moereels H, et al. Genomic cloning, heterologous expression and pharmacological characterization of a human histamine H1 receptor. Biochem Biophys Res Commun. 1993;197(3):1601-1608.

65. Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. J Biol Chem. 2000;275(47):36781-36786.

66. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. Mol Pharmacol. 2001;60(5):1133-1142.

67. Nijmeijer S, Leurs R, Vischer HF. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor. Methods Enzymol. 2010;484:127-147.

68. Preuss H, Ghorai P, Kraus A, Dove S, Buschauer A, Seifert R. Constitutive activity and ligand selectivity of human, guinea pig, rat, and canine histamine H2 receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2007;321(3):983-995.

69. Schneider EH, Schnell D, Papa D, Seifert R. High constitutive activity and a G-protein-independent high-affinity state of the human histamine H(4)-receptor. Biochemistry. 2009;48(6):1424-1438.

70. Kalpaklioglu F, Baccioglu A. Efficacy and safety of H1-antihistamines: an update. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2012;11(3):230-237.

71. AWMF: Leitlinie Neurodermitis. 2013; http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html. Accessed September 9, 2013.

72. AWMF: Leitlinien-Detailansicht Anaphylaxie, Akuttherapie und Management. 2014; http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-025.html. Accessed March 21, 2014.

73. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatol. 2013;58(3):219-224.

74. O'Leary PA, Farber EM. Benadryl in the treatment of urticaria. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1945;20:429-432.

75. Walsh GM. Antihistamines (H1 receptor antagonists). Vol 28. Side Effects of Drugs Annual 2005:177-183.

76. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. Drugs. 1999;57(1):31-47.

77. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. Arch Dermatol. 1999;135(12):1522-1525.

78. Eschler DC, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. J Drugs Dermatol. 2010;9(8):992-997.

79. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 2000;25(7):559-566.

80. Apfelbacher CJ, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Matterne U, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD007770.

81. Weisshaar E, Forster C, Dotzer M, Heyer G. Experimentally induced pruritus and cutaneous reactions with topical antihistamine and local analgesics in atopic eczema. Skin Pharmacol. 1997;10(4):183-190.

82. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1990;122(4):545-551.

83. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(8):1045-1060.

84. Schneider R, Kuhl J. Placebo forte: ways to maximize unspecific treatment effects. Med Hypotheses. Vol 78. United States: 2012 Elsevier Ltd; 2012:744-751.

85. Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Vol 366. England 2011:1783-1789.

86. Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:33-60.

87. Koshi EB, Short CA. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. Pain Pract. Vol 7. United States 2007:4-20.

88. Benedetti F. Placebo analgesia. Neurol Sci. 2006;27 Suppl 2:S100-102.

89. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Nat Rev Neurosci. 2005;6(7):545-552.

90. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011;366(1572):1859-1869.

91. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. Lancet. 2001;357(9258):757-762.

92. Hauser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(26):459-465.

93. van Laarhoven AI, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH, et al. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. Pain. Vol 152. Netherlands: 2011 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V; 2011:1486-1494.

94. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. Pain. 1997;72(1-2):107-113.

95. Pavlov IP. Conditioned Reflexes. Oxford University Press, London; 1927:430 pp.

96. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. Pain. Vol 144. Netherlands 2009:28-34.

97. Traut EF, Passarelli EW. Placebos in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions. Ann Rheum Dis. 1957;16(1):18-22.

98. Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. Pain. Vol 128. Netherlands 2007:31-39.

99. van Laarhoven AI, van der Sman-Mauriks IM, Donders AR, Pronk MC, van de Kerkhof PC, Evers AW. Placebo Effects on Itch: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Patients with Dermatological Conditions. J Invest Dermatol. 2015;135(5):1234-1243.

100. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. Br J Dermatol. 2007;157(4):645-648.

101. Darsow U, Drzezga A, Frisch M, et al. Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. J Invest Dermatol. 2000;115(6):1029-1033.

102. Simone DA, Alreja M, LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("alloknesis") produced by intracutaneous injection of histamine. Somatosens Mot Res. 1991;8(3):271-279.

103. Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol. Vol 10. New Zealand 2009:287-300.

104. ALK-Abelló Arnzeimittel GmbH. http://www.alk-abello.com/DE/impressum/Pages/Impressum.aspx. Accessed September 11, 2013.

105. Humphreys F, Shuster S. The effect of topical dimethindene maleate on weal reactions. Br J Clin Pharmacol. 1987;23(2):234-236.

106. Lever LR, Hill S, Dykes PJ, Marks R. Efficacy of topical dimetindene in experimentally induced pruritus and weal and flare reactions. Skin Pharmacol. 1991;4(2):109-112.

107. Rampini E, Oberhauser V, Nunzi E. Evaluation of the local antihistaminic activity of dimetindene maleate by a quantitative method. Dermatologica. 1978;157(2):105-109.

108. Englisch W, Bauer CP. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varizella zoster virus infection in children. Arzneimittelforschung. 1997;47(11):1233-1235.

109. Rehn D, Geissler H, Schonbrunn U, Lukas H, Hennings G. Effect-time-relation of the H1-receptor antagonist dimethindene maleate following intravenous injection. Agents Actions. 1990;30(1-2):178-181.

110. Rehn D, Geissler H, Schonbrunn U, Lukas H, Hennings G. Time course of the effect of intravenous dimetindene maleate. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(2):137-141.

111. Novartis Consumer Health Deutschland. http://www.novartis.de/util/impressum.de.shtml. Accessed September 13, 2013.

112. Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):502-507.

113. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):497-501.

114. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. Vol 4: Springer Verlag; 2006.

115. Rasch B, Friese M, Hofmann W, Naumann E. Quantitative Methoden Band 2 Einführung in die Statistik. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008.

116. Hamid E. Physikum exakt. Vol 4: Emminger Hamid; 2005.

117. Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, et al. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. Neurobiol Learn Mem. 2009;92(2):135-138.

118. Collaboration C. Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme) | Das Deutsche Cochrane Zentrum. 2013; http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung. Accessed September 19, 2013.

119. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. Virchows Arch. 1998;432(4):363-370.

120. Sugiura H, Omoto M, Hirota Y, Danno K, Uehara M. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 1997;289(3):125-131.

121. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, et al. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. J Psychosom Res. 2009;66(4):323-328.

122. Mina S, Jabeen M, Singh S, Verma R. Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients. Indian J Dermatol. 2015;60(2):211.

123. GmbH NCH. Fachinformation Fenistil® Injektionslösung. 2010.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Helen Schlachta, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bedeutung des Placeboeffektes im Vergleich zu intravenös verabreichtem H_1-Antihistaminikum zur Juckreizminderung bei Patienten mit Atopischer Dermatitis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.icmje.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsverzeichnis

Kongressbeiträge

Ariane Sölle, Theresa Bartholomäus, Lena Schwender-Groen, **Helen Schlachta**, Stephanie Soost, Margitta Worm, Regine Klinger. Nutzen des Placeboeffektes zur Linderung von Juckreiz durch Klassische Konditionierung: Sind es ähnliche Mechanismen wie beim Schmerz?, 15. Jahrestagung der DGPSF (Deutsche Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und –forschung), 2013, Posterbeitrag.

Danksagung

Meiner Doktormutter Frau Professor Dr. Margitta Worm danke ich hiermit sehr für die Bereitstellung des Themas sowie für ihre allzeitige Unterstützung und ihre Diskussions- und Hilfsbereitschaft!

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Regine Klinger für ihre große Geduld und tolle Unterstützung sowohl bei der Umsetzung des Projekts als auch bei der statistischen Auswertung bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Stephanie Soost, die wirklich immer ein offenes Ohr und Mut machende Worte neben guter Kritik für mich hatte.
Außerdem danke ich dem Team der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie für die tolle Zusammenarbeit und gemeinsame, problemlose Koordination der vielen Probanden und Messungen für die Arbeit. Vor allem möchte ich hier Ariane Lungwitz des Studienzentrums für ihre Ausdauer und ihren Elan danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Jule bedanken, die mit mir über so viele Friedhöfe und durch so viele Prüfungen gegangen ist und mir auch für diese Arbeit unglaublich viel Energie gegeben hat. Ich hoffe, ich konnte dir das ein oder andere aufbauende Wort zurückgeben. Never change a winning team! Danke Jule!

Ich möchte mich bei meinen Eltern und meinen beiden Schwestern für ihre uneingeschränkte Unterstützung sowie ihren immerwährenden Glauben an mich danken. Ihr seid die großartigsten Menschen in meinem Leben!
Ich danke Marie, für alles und für jeden Moment in den letzten 18 Jahren.

Mein innigster Dank gilt Sebastian. Für deine unerschütterliche Liebe und deinen Glauben an mich. Und die vielen Stunden der nächtlichen Ideenfindung. Danke für Alles! Du bist mein großes Glück.