

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

DISSERTATION

Wirkung von Methylprednisolonaceponat auf
experimentell erzeugte Juckreizformen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Maria Römhild

aus Freilassing

Datum der Promotion: 02.03.2018

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abstrakt	VII
Abstract	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Juckreiz	1
1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.2 Klassifikation und klinisches Erscheinungsbild	5
1.2 Neurophysiologie von Pruritus	6
1.2.1 Einteilung	6
1.2.2 Induktion von Pruritus	7
1.2.3 Pruritogene Mediatoren	8
1.2.4 Weg des rezeptorvermittelten Signals über spezifische Nervenfasern	10
1.2.5 Weiterleitung des Juckreizsignals auf spinaler Ebene	11
1.2.6 Rezeptoren auf spinaler Ebene	12
1.2.7 Leitungsbahnen des Tractus spinothalamicus	13
1.2.8 Juckreizverarbeitung im Gehirn	14
1.3 Verwendete Substanzen zur Provokation und Modulation von Pruritus	15
1.3.1 Histamin	15
1.3.2 Mucuna pruriens (Cowhage)	16
1.3.3 Methylprednisolonaceponat (MPA)	18
1.4 Fragestellung	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Studienprobanden	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3 Studiendesign	23
2.4 Juckreizinduktion	23
2.4.1 Juckreizprovokation mit Histamin	23
2.4.2 Juckreizprovokation mit Cowhage	23
2.5 Geräte und Messverfahren	24
2.5.1 Visuelle Analogskala (VAS)	24
2.5.2 Mexameter	26
2.5.3 Volumetrie	28
2.6 Studienablauf	29
2.7 Statistik	32
3. Ergebnisse der Untersuchung	33
3.1 Probanden	33

3.2 Auswirkungen von MPA auf die maximale Juckreizintensität von Cowhage- und Histamin-induziertem Juckreiz.....	34
3.3 Auswirkungen von MPA auf die Gesamtdauer von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz	35
3.4 Auswirkungen von Methylprednisolon (MPA) auf die Juckreizintensität im zeitlichen Verlauf, erzeugt durch Cowhage und Histamin	38
3.5 Effekte von MPA auf die Hautrötung von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz	41
3.6 Einfluss von MPA auf die Größe und Form der Quaddel nach Histaminprovokation	41
4. Diskussion	43
4.1 Diskussion der Ergebnisse	43
4.2 Limitationen und Methodenkritik	50
4.2.1 Limitationen der Studie	50
4.2.2 Methodenkritik	51
4.3 Zusammenfassung.....	55
5. Literaturverzeichnis.....	56
Anhang	67
Erhebungsbogen (CRF) Patientenversion	67
Erhebungsbogen (CRF) Arztversion	68
Einwilligungserklärung	70
Eidesstattliche Versicherung	72
Lebenslauf.....	73
Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

AD:	Atopische Dermatitis
AUC:	Area under the Curve
CMi:	mechanoinsensitive C-Fasern
CRF:	Case Report Form
Dur:	Dauer des Juckreizes
GRP-R:	Gastrin-releasing-Peptid-Rezeptor
GR:	Glukokortikoidrezeptor
Mex:	Mexameter
MPA:	Methylprednisolonaceponat
NaCl:	Natriumchlorid, Kochsalz
NGF:	Nerve Growth Factor
NK1R:	Neurokinin-1-Rezeptor
PAR:	Proteinase-aktivierter Rezeptor
PBI:	Patients Benefit Index
STT:	Tractus spinothalamicus
VAS:	Visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die neuronale Leitungsbahn für Pruritus (Ikoma et al. 2011)	11
Abbildung 2: Chemische Struktur Histamin (Leurs et al. 1995)	15
Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Cowhagehärchens (La Motte et al. 2007)	17
Abbildung 4: Strukturformel von Methylprednisolon (Zaumseil et al. 1992)	18
Abbildung 5: Mexametersonde.....	27
Abbildung 6: Messvorgang mit Mexametersonde	27
Abbildung 7: Volumetriemessgerät von Primos	29
Abbildung 8: Linker und rechter Unterarm mit Markierungen 1-6 für die Provokation, 1 und 4 für Histaminprovokation, 2 und 5 für die intraindividuelle Negativkontrolle, 3 und 6 für Cowhageprovokation.	30
Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Teilnehmer: 40% männliche, 60 % weibliche Probanden.....	33
Abbildung 10: Altersverteilung der Teilnehmer	33
Abbildung 11: Effekt von MPA auf die maximale Juckreizintensität von Histamin-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)	35
Abbildung 12: Effekt von MPA auf die maximale Juckreizintensität von Cowhage-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)	35
Abbildung 13: Effekt von MPA auf die Gesamtdauer von Histamin-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)	37
Abbildung 14: Effekt von MPA auf die Gesamtdauer von Cowhage-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)	37
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Juckreizintensität von Histamin-induziertem Juckreiz; MPA (blau) vs. Vehikel (rot) im Vergleich; gezeigt wird der durchschnittliche Juckreiz zum jeweiligen Zeitpunkt mit Standardfehler; keine signifikante Reduktion der „Area under the Curve“ (AUC) von Histamin-induziertem Juckreiz bei MPA vs. Vehikel vorbehandelter Areale.....	38
Abbildung 16: Effekt von MPA auf den in seiner Gesamtheit verspürten	

Histamin-induziertem Juckreiz, n.s. ($p=0,05$); Mittelwerte der AUC von MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE) 39

Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der Juckreizintensität von Cowhage-induziertem Juckreiz; MPA (blau) vs. Vehikel (rot) im Vergleich; gezeigt wird der durchschnittliche Juckreiz zum jeweiligen Zeitpunkt mit Standardfehler; keine signifikante Reduktion der „Area under the Curve“ (AUC) von Cowhage-induziertem Juckreiz bei MPA vs. Vehikel 40

Abbildung 18: Effekt von MPA auf den in seiner Gesamtheit verspürten Cowhage-induziertem Juckreiz (AUC), n.s. $p=0,05$; Mittelwerte der AUC von MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE) 40

Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Juckreizintensität von Cowhage-induziertem Juckreiz (VAS); Zu beachten ist die vernachlässigbare Reduktion des Juckreizes in Verbindung mit 1% Hydrokortison im Vergleich zur Cowhage-Kontrolle (Papoiu et al. 2015) 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Pruritus (Metz et al. 2008).....	6
Tabelle 2: Effekte von Glukokortikosteroiden auf die Gentranskription (Barnes et al. 2005)	20
Tabelle 3: Maximale Juckreizintensität von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz im Vergleich Vehikel vs. MPA (p-Wert statistisch signifikant bei $\leq 0,05$, Students t-Test)	34
Tabelle 4: Juckreizdauer von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz im Vergleich Vehikel vs. MPA (p-Wert statistisch signifikant bei $\leq 0,05$).....	36
Tabelle 5: Hautrötung bei Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz im Vergleich Vehikel vs. MPA (p-Wert statistisch signifikant bei $\leq 0,05$).....	41
Tabelle 6: Mittelwerte für Quaddeln nach Provokation mit Histamin	42

Abstrakt

Methylprednisolonaceponat (MPA) ist ein anti-entzündlich wirkendes topisches Glukokortikosteroid, das in der Dermatologie ein weites Einsatzspektrum findet. Es wird vor allem bei entzündlichen Hauterkrankungen, die oft mit einem chronischen Juckreiz einhergehen, wie der atopischen Dermatitis (AD), eingesetzt. Darüber hinaus werden topische Glukokortikosteroide in der klinischen Praxis auch bei juckenden Hauterkrankungen eingesetzt, die nicht mit primär entzündlichen Hautveränderungen einhergehen. Über die direkten, antipruritischen Effekte von Glukokortikosteroiden liegen bislang keine verlässlichen Daten vor. Diese Studie untersucht daher die antipruritische Wirksamkeit von MPA bei Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz an gesunden Probanden. Dazu wird ein Modell verwendet, welches die verschiedenen Juckreizparameter wie maximale Juckreizintensität, deren Veränderung über die Zeit, die Rötung und die Quaddelbildung erfasst. Es ermöglicht, Aussagen über die Eigenschaften der verschiedenen, induzierten Juckreizformen und deren Veränderung über die Zeit zu erlangen, bzw. deren Veränderung durch bestimmte topische Substanzen wie das oben erwähnte MPA zu beobachten.

MPA 1% und Vehikel werden randomisiert und kontrolliert unter Okklusion auf den rechten und linken Unterarm von 30 gesunden Probanden aufgetragen und dort für eine Stunde belassen, bevor die Juckreizprovokation durch das Einreiben von 40-45 Cowhagehärchen oder durch Hautpricktestung mit Histamin (10mg/ml) erfolgt. Die Juckreizintensität wird von den Probanden 30 Minuten lang mittels einer visuellen Analogskala aufgezeichnet. Die auftretende Rötung und Quaddelbildung wird mehrmals, vor und nach Provokation, mit verschiedenen Messmethoden erfasst.

Durch die Nutzung dieses Modells kann gezeigt werden, dass ein topisches Steroid (MPA) keinen Einfluss auf die Juckreizintensität und die weiteren untersuchten Parameter hat. Weder bei Histamin- noch bei Cowhage-induziertem Juckreiz können juckreizmindernde Effekte von MPA beobachtet werden.

Abstract

Methylprednisolon aceponate (MPA) is an anti-inflammatory topical glucocorticoid that has broad range of applications in dermatology. It is mainly used for inflammatory skin conditions which are often or always associated with a chronicle pruritus, such as atopic dermatitis. Topical glucocorticoids are used in clinical practice even for pruritic skin disorders which do not accompany primary inflammatory skin alterations. However there is no reliable data available yet regarding the direct antipruritic effects of glucocorticoids. Therefore this particular study investigates the antipruritic effect of MPA by histamine-and cowhage-induced pruritus on healthy people. For this cause we used a model, which assessed different itch parameters, such as maximal intensity of itch and the change over time as well as flare and wheal development. This allows statements to be obtained about the characteristics of the different induced forms of itching over time and to respectively observe their changes by certain topical substances such as the above mentioned MPA.

MPA (1%) and vehicle are randomized and applied controlled under occlusion on the right and left forearm of 30 healthy probands. After one hour contact time the itch was provoked by rubbing 40-45 cowhage hairs or by performing skin-prick-testing with histamine (10mg/ml). The probands itch intensity was assessed for 30 minutes using a visual analogue scale. Wheal volume and flare were recorded several times with different measurement systems before and after provocation.

Using this model, it is shown, that a topical steroid (MPA) has no influence on the itch and the other analyzed parameters. Neither with histamine nor cowhage induced pruritus were any itch reducing effects from MPA found.

1. Einleitung

1.1 Juckreiz

Pruritus (Juckreiz) beschreibt eine „unangenehme Empfindung der Haut, die den Wunsch zu Kratzen hervorruft“. So lautet eine Definition für Juckreiz von Haffenreffer aus dem Jahre 1660. Sie ist immer noch gültig. Aber man unterscheidet heute zwischen akutem und chronischem Pruritus. Der akute Pruritus gehört zu den Alarm- und Warnfunktionen der Haut. Der Juckreiz soll die Aufmerksamkeit des Wirts auf die Haut lenken, um eventuelle Fremdkörper, wie toxische Pflanzenbestandteile (z. B. von der Brennnessel oder der Juckbohne) oder Parasiten (z. B. Mücken, Milben) zu entfernen. Dauert der Juckreiz länger als sechs Wochen an, spricht man von chronischem Pruritus, der in seiner Komplexität noch nicht voll erforscht ist und für den Arzt eine große Herausforderung in Diagnostik und Therapie darstellt (Ständer et al. 2007).

Anfang des 19. Jhd. nahmen Wissenschaftler an, dass die Schmerzwahrnehmung in sehr naher Verbindung zum Juckreizempfinden steht. Dieser Vermutung folgend entwickelte man die Intensitätstheorie, die besagt, dass leichte Aktivierung der Nozizeptoren Pruritus hervorruft und moderate Aktivierung zu Schmerz führt (von Frey 1922). Diese Annahme konnte später jedoch widerlegt werden. Zum einen dadurch, dass die Verabreichung von Morphin Schmerzen reduziert, aber gleichzeitig auch Juckreiz evozieren kann. Zum anderen dadurch, dass elektrisch verursachter Juckreiz bei erhöhtem Stimulus nicht unbedingt in Schmerz übergeht (Tuckett und Wei 1987).

Die Entdeckung von primär afferenten Histamin-sensitiven Neuronen (Schmelz et al. 1997) und Histamin-sensitiven spinalen Projektionsneuronen bei Katzen (Andrew und Craig 2001), deren Stimulation in klarem Zusammenhang mit dem Juckreizempfinden steht, spricht im Gegensatz dazu für die Spezifitätstheorie. Diese besagt, dass unterschiedliche Gruppen von Neuronen Schmerz und Juckreiz leiten. Allerdings scheinen diese histaminsensitiven Neurone auch auf schmerzauslösende Substanzen wie Capsaicin zu reagieren, was die Spezifität wiederum relativiert. Es ist eher von einer Juckreiz-Selektivität dieser Neurone auszugehen (Schmelz et al. 2000a).

Chronischer Pruritus ist ein komplexes multifaktorielles Symptom, welches in erster Linie in Zusammenhang mit entzündlichen Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis und Psoriasis auftritt. Auch bei systemischen Erkrankungen wie Stoffwechselstörungen, Leber- und Nierenerkrankungen, psychischen und neurologischen Erkrankungen kommt chronischer Pruritus vor. Pruritus schränkt die Lebensqualität der Patienten stark ein und kann ebenso belastend für die Betroffenen sein, wie chronischer Schmerz (Yosipovitch et al. 2013, Kini et al. 2011, Zachariae et al. 2012).

Nicht therapierter chronischer Juckreiz kann durch kontraproduktives Kratzverhalten zu Hautläsionen und Schlafstörungen führen, als Folgeerscheinung auch zu Leistungsbeeinträchtigungen in Schule und Arbeit (Carr et al. 2014, Ständer et al. 2007).

Viele Jahrzehnte wird dem Pruritus keine große Rolle in der dermatologischen Forschung beigemessen. Bisher gibt es in Deutschland und Europa wenige gegen Juckreiz wirkende zugelassene Medikamente. Lediglich nicht-sedierende H1-Antihistaminika der neuen Generation sind für die Therapie von Juckreiz bei Urtikaria zugelassen (Zuberbier et al. 2014). Die Therapie mit Antihistaminika gilt lange Zeit als einziger Standard bei allen pruritusassoziierten Erkrankungen. Bei Histamin-vermittelten Reaktionen sind diese auch durchaus von großem Nutzen. Bei anderen chronischen pruritogenen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis (AD) oder Psoriasis, ist die Therapie mit Antihistaminika jedoch weitestgehend ineffektiv (Johanek et al. 2007, Davidson et al. 2007). Daraus lässt sich schließen, dass nicht-Histamin-assoziierte Mechanismen existieren, die bei der Pruritusvermittlung in der Haut involviert sind (Twycross et al. 2003). Neuere neurobiologische Studien können die Existenz von zwei unterschiedlichen neuronalen und zentralen Leitungsbahnen identifizieren, welche Histamin-induzierte und nicht-Histamin-induzierte Formen von Juckreiz weiterleiten (Johanek et al. 2007, Davidson et al. 2007, Namer et al. 2008, Johanek et al. 2008, Papoiu et al. 2012). Dieser nicht-Histamin-induzierte Juckreiz wird laut Reddy primär von Proteasen als Mediatoren evoziert (Reddy et al. 2008). Bereits im Jahr 1969 wurde die Protease Papain als Histamin-unabhängiger Juckreizmediator identifiziert (Rajka 1969, Hägermark 1973). Diese Entdeckung bleibt zunächst unerforscht, bis man 2003 einen

spezifischen Proteinase-aktivierten Rezeptor (PAR-2) an afferenten Nervenfasern nachweisen kann (Steinhoff et al. 2003). PAR-2 wird unter anderem durch die Protease Mucunain aktiviert. Mucunain ist der pruritogene Bestandteil einer tropischen Pflanze (*Mucuna pruriens* oder engl. Cowhage), deren bohnenähnliche Früchte viele Härchen tragen, welche die Protease Mucunain enthalten. Treffen die Härchen auf die Haut, wird die Substanz freigesetzt und kann über den oben erwähnten PAR-2 Juckreiz, unabhängig von Histamin, erzeugen (Reddy et al. 2008). Dabei aktiviert Mucunain mechano-sensitive periphere Nervenfasern und eine spezielle Gruppe von spinalen Projektionsneuronen (Namer et al. 2008, Davidson et al. 2007, Johanek et al. 2008, Ringkamp et al. 2011). Mehrere Studien belegen bereits, dass die Juckreizprovokation mit Cowhage als geeignetes Modell fungiert, um Histamin-unabhängigen Juckreiz zu untersuchen (Papoiu et al. 2011, 2013 und 2015, LaMotte et al. 2009, Hawro et al. 2014b, Andersen et al. 2016). Das Modell soll in dieser Studie weiter charakterisiert werden und die Wirksamkeit eines topischen Glukokortikosteroids bei Histamin- und nicht-Histamin-induziertem Juckreiz prüfen.

1.1.1 Epidemiologie

Obwohl Pruritus ein sehr verbreitetes Symptom verschiedener Krankheiten ist, gibt es nur wenige Studien zur Inzidenz und Prävalenz von chronischem Pruritus. Oft wird der Pruritus als Krankheitssymptom in der klinischen Forschung vernachlässigt, da es kompliziert ist, dieses häufig multifaktorielle Geschehen richtig zu erfassen. Vorhandene Studien untereinander zu vergleichen ist schwierig, da der Pruritus innerhalb der verschiedenen Krankheitsbilder unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Zudem werden in den Studien unterschiedliche Methoden zur Juckreizprovokation angewendet. Darüber hinaus finden meist keine standardisierten Messungen statt. Dies erklärt, warum die epidemiologische Erforschung von Pruritus so lange vernachlässigt wird.

Weisshaar und Dalgard veröffentlichen 2009 einen Bericht mit dem Ziel, den momentanen Wissensstand über die Verteilung von chronischem Pruritus in verschiedenen Populationen zu erörtern (Weisshaar und Dalgard 2009). Ihre

Recherchen ergeben, dass die Prävalenz von 8,4% bei einer Querschnittstudie mit mehr als 40.000 Teilnehmern in Oslo, Norwegen, bis hin zu 13,9% in einer kleineren deutschen Pilotstudie mit 200 Teilnehmern reicht (Dalgard et al. 2004, Mattered et al. 2009). Bei einer späteren populationsbasierten Querschnittstudie wird bei 4500 Individuen die Prävalenz von chronischem Juckreiz per Fragebogen erfasst. Dabei wird die Punktprävalenz (13,5 %), die Prävalenz in den letzten 12 Monaten (16,4%) und die Prävalenz auf Lebenszeit (22,0%) von chronischem Pruritus ermittelt. Zudem kann festgehalten werden, dass die Beeinflussung der Lebensqualität eher von der Intensität als vom alleinigen Vorhandensein der Symptome abhängt (Mattered et al. 2013).

Frauen klagen im Allgemeinen mehr über Juckreiz als Männer: 11,9% bei Frauen und 9,6% bei Männern (Dalgard et al. 2004, Mattered et al. 2009, Meding et al. 2001, Lomholt 1964). Die Ursachen und Ausprägung von chronischem Juckreiz scheinen auch vom Alter (Dalgrad et al. 2004), der ethnischen und sozialen Herkunft (Murray et al. 1997, Marmot et al. 1991, Siegrist et al. 2004, Dalgard et al. 2007), der psychischen Verfassung und den Strukturen des Gesundheitssystems abhängig zu sein (Weisshaar und Dalgard 2009). Die Prävalenz von Pruritus bei Patienten, die eine dermatologische Praxis besuchen, liegt bei 36,2% (wovon 87,6% unter chronischem Juckreiz leiden). Bei 73,6% beeinflusst Juckreiz sogar das tägliche Leben (Kopyciok et al. 2016). Eine weitere Studie quantifiziert die Prävalenz von Juckreiz in einer allgemeinmedizinischen inneren Abteilung auf 39,9%. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist dabei nicht abhängig von der Stärke der Juckreizempfindung (Silverberg et al. 2016).

Anders verhält es sich in der Fachliteratur, betrachtet man die Häufigkeit von chronischem Pruritus in Zusammenhang mit einer bestimmten Krankheit. Bei atopischer Dermatitis gilt Juckreiz als Leitsymptom und ist zwingend notwendig für die Diagnose. Folglich leidet jeder der Betroffenen an Juckreiz, 87% davon verspüren das Symptom täglich (Yosipovitch et al. 2002). Genauso verhält es sich bei einer akuten Form von Juckreiz, der Urtikaria, bei der in 100% der Fälle Juckreiz als Symptom angegeben wird. Bei der Psoriasis beträgt die Häufigkeit von Juckreiz bis zu 87% (Weisshaar und Dalgard 2009).

Die Angaben zur Häufigkeit von Pruritus bei inneren Erkrankungen variieren bei

Nierenerkrankungen zwischen 10% und 70%, bei Lebererkrankungen zwischen 15% und 100% (Weisshaar und Dalgard 2009).

1.1.2 Klassifikation und klinisches Erscheinungsbild

Studien zeigen, dass Pruritus sehr prävalent ist, jedoch weltweit uneinheitlich versorgt wird, da es keine genauen Richtlinien in Diagnostik und Therapie gibt (Weisshaar und Dalgard 2009). Nach wie vor existieren keine objektiven Methoden, um die Stärke von Juckreiz zu messen und die verschiedenen Juckreizqualitäten zu unterscheiden. Auch bei der Klassifikation ist es nötig, zwischen akutem und chronischem Pruritus zu unterscheiden. Die Klassifikation von chronischem Pruritus kann nicht auf ein einziges festes Schema reduziert werden, da es sich um ein Symptom verschiedener Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie handelt. Aus klinischer Sichtweise ist eine Einteilung nach symptombezogenen und differentialdiagnostischen Kriterien sinnvoll, da es oft schwierig sein kann, die zugrundeliegenden Ursachen des Pruritus nur durch das klinische Bild zu identifizieren.

Zu diesem Zweck kombiniert das „International Forum for the Study of Itch“ (IFSI) 2007 die Klassifikation nach dem klinischen Bild (Ständer et al. 2007) mit der Einteilung nach differentialdiagnostischen Kriterien (Bernhard 2005). Zuerst wird das klinische Bild ermittelt. Pruritus auf primär nicht-entzündlicher Haut wird von Pruritus auf primär entzündlicher Haut unterschieden. Ersterer kann als generalisierter oder lokalisierter Pruritus auf unauffälliger Haut definiert werden, wie bei Leber- und Nierenerkrankungen oder Morbus Hodgkin. Pruritus auf primär entzündlicher Haut ist definiert als Pruritus, der in Kombination mit einer entzündlichen Hauterkrankung auftritt. Als Beispiele sind hier die atopische Dermatitis, Psoriasis, Urtikaria und das kutane Lymphom zu nennen. Zusätzlich können bei beiden Bedingungen chronische Kratzläsionen auftreten, wie zum Beispiel Erosionen, Exkoriationen und Krusten bis hin zu Lichen simplex oder Prurigo nodularis. Die zuletzt beschriebenen Hautzustände versteht man heute als sekundäres kratzinduziertes Geschehen, dem Pruritus auf primär entzündlicher oder nicht-entzündlicher Haut vorausgehen kann. Im zweiten Schritt wird nach eventuell nötigen Laboruntersuchungen, sowie histo-

logischer oder radiologischer Abklärung, eine Zuweisung in die entsprechenden Krankheitsbilder vorgenommen.

Tabelle 1: Klassifikation von Pruritus (Metz et al. 2008)

<p>Differenzialdiagnostische Klassifikation (Bernhard 2005) gruppiert die möglichen zugrunde liegenden Erkrankungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> · dermatologische Erkrankungen · systemische Erkrankungen · neurologische Erkrankungen · psychosomatische/psychogene Erkrankungen · gemischt · andere (unbekannte Ursache)
<p>Klinische Klassifikation (Ständer et al. 2007) Einteilung nach klinischem Hautstatus</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Pruritus auf primär veränderter, entzündlicher Haut · Pruritus auf primär nicht-veränderter, nicht-entzündlicher Haut · Pruritus mit chronischen Kratzläsionen (Prurigo)
<p>IFSI-Klassifikation (Ständer et al. 2007) vereint die klinische und differenzialdiagnostische Klassifikation</p>	
<p>Neuroanatomische Klassifikation (Twycross et al. 2003) Einteilung nach der möglichen Entstehung von Pruritus (siehe unten)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · pruritozeptiv: Pruritus mit Ursprung in der Haut · neuropathisch: Pruritus durch Schädigung der peripheren Nerven · neurogen: Mediatoren erzeugen im ZNS Pruritus ohne Schädigung der Nerven · psychogen

1.2 Neurophysiologie von Pruritus

1.2.1 Einteilung

Hinsichtlich des neurophysiologischen Verständnisses von Pruritus, werden in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse gewonnen, im Besonderen hinsichtlich der Entstehung von Juckreiz, dessen neuronaler Weiterleitung und der Verarbeitung im Gehirn. Der Schwerpunkt der Forschung liegt auf der Bestimmung und Analyse der entscheidenden Nerven, Mediatoren und Neurorezeptoren, die der Weiterleitung von Pruritus dienen, bzw. über welche Wege die Signale weiter in das Gehirn geleitet und in welchen Zentren sie verarbeitet werden.

Da Juckreiz lokalisiert oder generalisiert, peripher oder zentral ausgelöst werden kann, ist es an dieser Stelle wichtig, die verschieden erzeugten Juckreizformen, voneinander zu unterscheiden. Bewährt hat sich dabei eine

Klassifikation, basierend auf dem neuroanatomischen Ursprung des Pruritus (Twycross et al. 2003). Es werden vier verschiedene Kategorien voneinander abgegrenzt:

- 1) Prurizeptiver Pruritus, nimmt seinen Ursprung direkt in der Haut. Durch die Stimulation freier Nervenendigungen von C-Fasern durch interne oder externe Pruritogene wird der Reiz zentral weitergeleitet, wie bei Psoriasis oder Urtikaria.
- 2) Neuropathischer Pruritus entsteht, sobald die afferenten juckreizvermittelnden Nervenfasern an beliebiger Stelle entlang des peripheren Nervensystems beschädigt werden. Daraus resultiert ein lokalisierter, auf das beschädigte Areal begrenzter Juckreiz. Beispiele sind der brachioradiale Pruritus, Pruritus nach einer Herpes Zoster oder Notalgia paraesthetica.
- 3) Neurogener Pruritus steht in Zusammenhang mit veränderten Vorgängen im zentralen Nervensystem. Mediatoren, wie endogene Opiode können akkumulieren (bei chronischen Lebererkrankungen) und Juckreiz auslösen, ohne dass eine Schädigung der zentralen oder peripheren Nerven vorliegt (Twycross et al. 2003). Auch Hirntumore oder Abszesse im Gehirn können zu neurogenem Juckreiz führen (Metz und Maurer 2007).
- 4) Psychogener Pruritus tritt bei psychischen und psychiatrischen Erkrankungen auf, wie bei Dermatozoenwahn, Depressionen und Stress. Ursache kann ein gestörter Stoffwechsel im zentralen Nervensystem sein oder ein unausgeglichener Serotoninhaushalt (Ikoma et al. 2005, Twycross et al. 2003).

1.2.2 Induktion von Pruritus

Juckreiz kann in der Haut von einer Vielzahl verschiedener Stimuli durch die Aktivierung bestimmter Nervenfasern ausgelöst oder inhibiert werden. Elektrische Stimulation kann bestimmte Nervenfasern aktivieren und dadurch Juckreiz erzeugen (Ikoma et al. 2005).

Mechanische Reize, wie das Kratzen und Reiben von betroffenen Hautstellen, führen durch Aktivierung und Deaktivierung bestimmter Hirnareale zur Unterdrückung des Juckreizes (Yosipovitch et al. 2008). Physikalische Reize wie sehr starke Hitze oder starke Kälte verringern Juckreiz. Moderate Kälte hingegen kann Pruritus verstärken (Pfab et al. 2010).

In der Haut vorkommende Zellen, wie Keratinozyten und Mastzellen, sind für das Zustandekommen von Juckreiz verantwortlich. Nach Stimulation dieser residenten Hautzellen können pruritogene Mediatoren freigesetzt werden, die an Nozizeptoren binden und somit einen Juckreiz direkt auslösen.

Keratinozyten können viele mit Juckreiz assoziierte Signale durch die Expression von PAR-2, Opioid-, Cannabinoid- oder H4-Rezeptoren detektieren und somit den Juckreiz in verschiedene Richtungen modulieren (Stefansson et al. 2008, Bigliardi et al. 2009, Yamaura et al. 2009).

Mastzellen kommen in großer Zahl in der Nähe von Keratinozyten und den sensorischen Nervenendigungen vor. Die Mastzellen können viele verschiedene Rezeptoren exprimieren, die durch Bindung von Liganden angeregt werden und ihre Mediatoren freisetzen. Viele dieser Mediatoren sind pruritogen. Dies deutet darauf hin, dass die Mastzellen eine entscheidende Rolle bei der Juckreizvermittlung einnehmen.

1.2.3 Pruritogene Mediatoren

Einer der meist untersuchten und bekanntesten Mediatoren für Pruritus ist Histamin, welches in großen Mengen in den in der Haut vorkommenden Mastzellen gespeichert wird. Werden diese Zellen aktiviert durch spezifische rezeptorvermittelte Reize oder unspezifische Reize, wie Wärme oder chemische Substanzen, kommt es zur Degranulation dieser Zellen und damit unter anderem zur Freisetzung von Histamin in angrenzende Areale. Über den H1-Rezeptor an den Nervenfasern wird der Juckreiz weitergeleitet (Metz und Maurer 2007). Interessanterweise können H1-Rezeptor-Antagonisten nicht jede Form von Pruritus unterdrücken (Ohsawa et al. 2014). Ein Grund dafür ist unter anderem die Existenz von drei weiteren Histaminrezeptoren: H2, H3, H4 (Jutel et al. 2009, Thurmond et al. 2008), sowie eine relativ große Anzahl weiterer pruritogener Mediatoren. Vor allem der H4-Rezeptor stößt auf großes Interesse

in der Pruritus-Forschung. So zeigt eine Studie aus dem Jahr 2007, dass der H4-Rezeptor bei Mäusen Juckreiz vermitteln kann (Dunford et al. 2007).

Die klassische Histamin-induzierte neuronale Reaktion über den H1-Rezeptor geht immer mit einer Quaddelbildung, einer Rötung und starkem Juckreiz einher. Diese Symptome treten vor allem in Zusammenhang mit Urtikaria, Mastozytose, allergischen Reaktionen und Insektenstichen auf und können alle durch H1-Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika) unterdrückt und gut therapiert werden. Dies deutet darauf hin, dass der H1-Rezeptor hier die entscheidende Rolle in der Weiterleitung spielt (Greaves und Davies 1982).

Neben Histamin können weitere von Mastzellen und Keratinozyten freigesetzte Substanzen identifiziert werden, die Juckreiz evozieren und modulieren. Darunter fallen die Proteasen als Juckreizmediatoren. Hierzu gehören Chymase, Trypsin und Carboxypeptidase, die unter anderem auch als Pruritogene bei entzündlichen Hauterkrankungen, wie der atopischen Dermatitis (AD) wirken können (Metz und Maurer 2007). In der Haut freigesetzte Immunzellen, sowie exogene Substanzen von Pflanzen oder auch Mikroorganismen, können zur Produktion und Freisetzung von Proteasen führen, die wiederum an den Protease-aktivierten Rezeptor (PAR) binden und diesen aktivieren. Die PAR-Expression wird vor allem in Zellen des vaskulären und neuronalen Systems nachgewiesen. Insbesondere PAR-2 und PAR-4 werden in Zusammenhang mit dem Juckreizgeschehen gebracht (Steinhoff et al. 2003, Patricio et al. 2015, Spielhauer 2015). So erzeugt die intrakutane Gabe von PAR-2-Agonisten bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) Juckreiz. Die Provokation mit Cowhagehärchen bei atopischer Haut führt zu einem verlängerten Juckempfinden im Vergleich zu gesunder Haut. Zudem kann eine erhöhte Expression von PAR-2 an den Nervenendigungen dieser Patienten nachgewiesen werden. (Steinhoff et al. 2003, Hawro et al. 2016). Dies lässt vermuten, dass Proteasen Pruritus über die Aktivierung von PAR-2 an den Nervenendigungen der Haut erzeugen und eine wichtige Rolle bei der atopischen Dermatitis spielen.

Es existieren neben den oben genannten Mediatoren noch viele weitere, deren klinische Bedeutung noch nicht klar sind. Zu nennen wären hier Neurotrophine, wie der „Nerve Growth Factor“ (NGF), Lipidmediatoren oder verschiedene Zytokine. In einer Studie von Yamaguchi wird bei Patienten mit AD ein erhöhtes Level von NGF nachgewiesen, welches dafür verantwortlich ist, dass das periphere Nervengeflecht sprießt, sich weiter verzweigt und somit in direktem Zusammenhang zur Stärke des Juckreizgeschehens steht. Man spricht hier von einer sog. peripheren Sensibilisierung, welche den Chronifizierungsprozess von Juckreiz vorantreibt (Yamaguchi et al. 2009).

Interleukine sind ebenfalls Gegenstand der Pruritusforschung. Hier sei nur das von T-Zellen freigesetzte Interleukin-31 genannt, welches bei Mäusen Juckreiz evozieren kann (Dillon et al. 2004). Beim Menschen hingegen kommt es nach Provokation mit Interleukin-31 nicht zu einer unmittelbaren Juckreizreaktion (Hawro et al. 2014a). Seitdem weckt Interleukin-31, als juckreizspezifischer Mediator, großes Interesse in der Pruritusforschung.

1.2.4 Weg des rezeptorvermittelten Signals über spezifische Nervenfasern

Die Weiterleitung des rezeptorvermittelten Signals geschieht über primär afferente Nervenfasern. Sie werden generell nach Myelinisierung, Leitungsgeschwindigkeit und Durchmesser in 3 Kategorien unterteilt: A-Beta-Fasern, A-Gamma-Fasern und C-Fasern. Für das Juckreizempfinden sind vor allem die langsamer leitenden C-Fasern von Bedeutung. Durch zwei humane mikroneurographische Studien können zwei Hauptgruppen von unmyelinisierten C-Fasern charakterisiert werden (Schmelz et al. 1997, Namer et al. 2008). Die eine Gruppe von mechanoinsensitiven C-Fasern (CMi) reagiert sehr stark auf die Stimulation mit Histamin. Die neuronale Aktivierung hält exakt so lange an wie die Juckreizempfindung. Das rezeptive Feld dieser juckreizspezifischen, mechanoinsensitiven Gruppe von C-Fasern stimmt mit dem sog. Axonreflex-Erythem überein (Schmelz et al. 1997). Das Axonreflex-Erythem ist eine neuronal erzeugte Vasodilatation, die typischerweise die Stelle der Histaminstimulation umgibt. Es wird durch Neuropeptide erzeugt, die von den CMi freigesetzt werden (Schmelz et al. 2000b). Der Histamin-induzierte Juckreiz und das Axonreflex-Erythem werden durch CMi vermittelt. Einige CMi reagieren auch auf andere, schmerz erzeugende Substanzen wie Capsaicin.

Demzufolge werden die CMi nicht juckreizspezifisch klassifiziert, sondern eher juckreizselektiv (Schmelz et al. 2003).

Die zweite microneurographische Studie zeigt ein klares Beispiel von Histamin-unabhängigem Juckreiz. Dabei werden *Mucuna pruriens* Härchen (Cowhage) als Stimulator verwendet. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Cowhage polymodale C-Fasern aktiviert, die eigentlich dafür bekannt sind reine Nozizeptoren zu sein. Die mechanoinsensitiven Histamin-empfindlichen Fasern reagieren nicht auf die Stimulation mit Cowhage (Namer et al. 2008, Johaneck et al. 2008). Daraus lässt sich die Existenz von separaten, primär afferenten Neuronen für Histamin- und Cowhageinduziertem Juckreiz folgern.

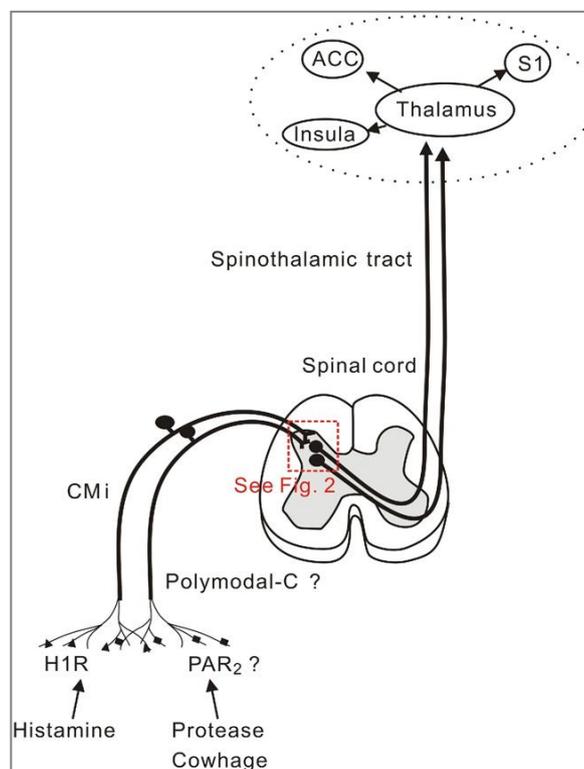


Abbildung 1: Die neuronale Leitungsbahn für Pruritus (Ikoma et al. 2011)

1.2.5 Weiterleitung des Juckreizsignals auf spinaler Ebene

Einzelne Studien mit Mäusen demonstrieren, dass auf spinaler Ebene auch pruritogene Leitungsbahnen existieren, die über das dorsale Horn des Rückenmarks in das zentrale Nervensystem aufsteigen (Akiyama et al. 2009a, Nakano et al. 2008). Eine weitere Studie bestätigt die Existenz von Histamin-sensitiven mechanoinsensitiven Lamina-I-Neuronen des Tractus

spinothalamicus, was den Verdacht einer separaten Bahn im aufsteigenden Rückenmark für Pruritus verstärkt (Andrew et al. 2001). Eine neuere Studie stellt dagegen die Existenz dieser spezifischen Lamina-I-Neurone des Rückenmarks in Frage, schlägt aber dennoch zwei verschiedene juckreizleitende Wege vor. Der eine wird durch Histamin aktiviert, der andere durch Cowhage (Akiyama et al. 2009b).

1.2.6 Rezeptoren auf spinaler Ebene

Anders verhält es sich mit den Studien über die Rezeptoren und Transmitter auf spinaler Ebene. Hier dienen die Studien vor allem dazu, Optionen für weitere Therapieansätze zu ermitteln, die sich immer mehr von peripher nach zentral verschieben (Cevikbas et al. 2011). Zuerst sei hier der Opioidrezeptor genannt. Seine endogenen Peptide, Endorphine, Enkephaline, Dynorphine und Endomorphine wirken über drei Klassen von Rezeptoren: μ , κ , und δ . Morphin als am längsten bekannter μ -Opioid-Rezeptor-Agonist ist schon seit langem als gut wirksames Schmerzmittel bekannt. Auch das Einhergehen mit segmentalem Juckreiz bei epiduraler oder spinaler Gabe von Morphin ist lange bekannt (Ballantyne et al. 1988, Mikuni et al. 2010) und dient als Ansatzpunkt für die weitere Juckreizforschung. Morphin-induzierter Juckreiz über den μ -Rezeptor ist Histamin-unabhängig und resistent gegen Antihistaminika (Krause et al. 1983) kann aber von Morphinantagonisten gestillt werden (Saiah et al. 1994). Morphinantagonisten sind auch bei cholestatischem und dialysebedingtem Juckreiz wirksam, wohingegen die Therapie mit Antihistaminika nicht anschlägt (Bergasa 2005, Phan et al. 2010). κ -Opioid-Rezeptor-Agonisten können Morphin-induzierten Juckreiz, aber auch andere Juckreizformen wie Histamin-unabhängigen und Histamin-abhängigen Juckreiz inhibieren (Lee et al. 2007; Togashi et al. 2002; Yosipovitch et al. 2002).

2007 wird eine Familie von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren entdeckt. Die sog. „Gastrin-Releasing-Peptid-Rezeptoren“ (GRP-Rezeptoren) sitzen im Hinterhorn des Rückenmarks und sollen ausschließlich als Juckreizrezeptoren dienen (Sun et al. 2007). Hier dient Chloroquin, ein bekanntes Mittel gegen Malaria, als Juckreizstimulator. Chloroquin erzeugt bei einigen Patienten, auch bei Versuchstieren, Juckreiz als Nebenwirkung. Es kann eine Aktivität der GRP-

Rezeptoren bei Mäusen beobachtet werden. Die Neuronen werden jedoch auch durch Capsaicin und Histamin aktiviert, nicht aber von thermalen und mechanischen Stimuli. Der GRP-Rezeptor wird demzufolge als neues Schlüsselement in der spinalen juckreizspezifischen Weiterleitung gehandelt (Sun et al. 2007).

Andere Hinweise auf spinale Rezeptoren, die in der Weiterleitung von Juckreiz involviert sind, bietet Carstens, der den Neurokinin-1-Rezeptor (NK1R) als ein weiteres Schlüsselement in der neuronalen Weiterleitung von Juckreiz vorschlägt (Carstens et al. 2010). Dieser Rezeptor kommt überall im zentralen und peripheren Nervensystem vor. Besonders wird er von Neuronen des dorsalen Horns exprimiert. NK1R hat die größte Affinität zu Substanz P, ein pruritogenes Neuropeptid (Roosterman et al. 2006), welches als neuronaler Transmitter auf spinaler Ebene zur Weiterleitung von Juckreiz vorgeschlagen wird (Carstens et al. 2010). Dazu passend bewirken NK1R-Antagonisten eine Verminderung von Juckreiz (Ständer et al. 2010), was jedoch noch mit einer größeren kontrollierten klinischen Studie bestätigt werden muss.

1.2.7 Leitungsbahnen des Tractus spinothalamicus

Die Weiterleitung im „Tractus spinothalamicus“ (STT) ist ein weiterer wichtiger Punkt auf dem Gebiet der Juckreizforschung. Bei Katzen können in einer kleinen Gruppe von Lamina-I-Neuronen Histamin-sensitive Neurone gefunden werden, deren Axone zum kontralateralen Thalamus aufsteigen (Andrew et al. 2001). Diese Histamin-sensitiven STT-Neuronen reagieren genauso wenig auf mechanische und thermale Stimulation wie die korrespondierenden Histamin-sensitiven mechanoinsensitiven C-Fasern. Außerdem projizieren sie zu anderen Hirnarealen als die nozizeptiven STT-Neurone. Dies zeigt, dass sich das Weiterleitungskonzept der primär afferenten Neuronen bei den sekundär afferenten Neuronen fortsetzt. Weiterhin wird dargestellt, dass Histamin-induzierter und nicht-Histamin-induzierter Juckreiz nie die gleichen STT-Neuronen aktiviert. Dies deutet auf separate STT-Bahnen für Histamin- und Cowhage-induzierten Juckreiz hin (Davidson et al. 2007).

Pruritus kann wie oben erwähnt peripher ausgelöst und dann nach zentral

weitergeleitet werden. Er kann aber auch im zentralen Nervensystem oder im Rückenmark entstehen. Appliziert man entsprechende Substanzen wie Opiode, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Calcitonin Gene-related Peptid (CGRP) oder Substanz P intrathekal, so kann bei Mäusen ein juckreizassoziertes Verhalten wie Kratzen und Beißen beobachtet werden (Horta et al. 2006, Ko und Naughton 2000).

1.2.8 Juckreizverarbeitung im Gehirn

Die subjektive Juckreizempfindung ist eine komplexe emotionale Erfahrung, die von vielen Faktoren abhängig ist. Darum ist es von großer Bedeutung, der Verarbeitung von Juckreiz im zentralen Nervensystem mehr Beachtung zu schenken. Neuartige und schonendere Untersuchungsmethoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie oder die Magnetresonanztomographie ermöglichen es, Prozesse im zentralen Nervensystem genauer zu beobachten und zu untersuchen. Studien zeigen, dass der präfrontale Kortex und prämotorische Areale während der Juckreizempfindung aktiviert sind (Darsow et al. 2000; Drzezga et al. 2001). Die Koaktivierung der ipsilateralen prämotorischen Bereiche zeigt das Bedürfnis zu kratzen (Hsieh et al. 1994). Eine Studie über die Unterschiede von Histamin-induziertem und Cowhage-induziertem Juckreiz in der Verarbeitung im Gehirn beschreibt, dass es überlappende Areale der beiden Juckreizqualitäten gibt. Allerdings können auch separate neuronale Vorgänge beobachtet werden (Papoiu et al. 2012).

Im zentralen Nervensystem und im Rückenmark kann Pruritus aufgrund von Schmerzreizen unterdrückt werden. Dies verdeutlicht die sogenannte „Gate-control-Theorie“: Durch die elektrische oder mechanische Stimulation von schnell leitenden myelinisierten A-Fasern auf spinaler Ebene wird die Weiterleitung von Pruritus unterdrückt, weil den schnell leitenden, schmerzvermittelnden A-Fasern der Vorzug gegeben wird. Damit kann die kurzfristige Erleichterung des Juckreizes erklärt werden, die betroffene Patienten bei und kurze Zeit nach dem Kratzen verspüren (Ständer et al. 2003). Es kann noch keine generelle Aussage darüber getroffen werden, welche Areale nun ausschließlich für Juckreiz verantwortlich sind. Wahrscheinlich ist auch, dass sich Areale der Schmerzverarbeitung mit denen der

Juckreizverarbeitung überlappen. Leider stellen die verschiedenen nicht-standardisierten Juckreizstimuli und die Subjektivität der Juckempfindung noch immer ein Hindernis auf dem Gebiet der juckreizspezifischen und bildgebenden Hirnforschung dar.

1.3 Verwendete Substanzen zur Provokation und Modulation von Pruritus

1.3.1 Histamin

Histamin (2-[4-imidazole]-Ethylamin) ist ein einfach strukturierter, biochemischer Botenstoff, der natürlicherweise im Körper vorkommt. Um 1907 wurde von Windaus zum ersten Mal die Synthese von Histamin durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin beschrieben (Windaus et al. 1907). Drei Jahre später erfasste Dale die physiologische und pathologische Wirkweise von Histamin, wobei die Wirkung auf den Blutdruck und die Zusammenhänge mit dem anaphylaktischen Schock besonders hervorgehoben wurden (Dale et al. 1910). Histamin wurde 1927 erstmals aus Lungen- und Lebergewebe isoliert und gilt seitdem als körpereigene Substanz. Der Name Histamin setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort für Gewebe „histos“ und seiner chemischen Bezeichnung, dem biogenen Amin (Akdis et al. 2003). Die chemische Struktur von Histamin besteht aus einem fünfgliedrigen Kohlenstoffring. Der sog. Imidazolring beinhaltet zwei substituierte Stickstoffatome und eine Ethylamin-Seitenkette (C₅H₉N₃).

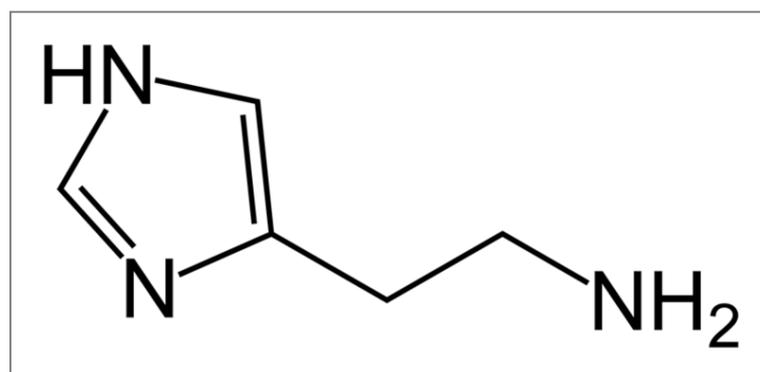


Abbildung 2: Chemische Struktur Histamin (Leurs et al. 1995)

Histamin wird von Mastzellen, basophilen Granulozyten und histaminergen Neuronen synthetisiert. Im Zytoplasma der Zellen verpackt wird das Histamin in Vesikeln gespeichert. Die Biosynthese erfolgt aus L-Histidin über oxidative

Decarboxylierung mithilfe des pyridoxalphosphatabhängigen Enzyms L-Histidin-Decarboxylase (Endo 1982; Akdis et al. 2003).

Im menschlichen Körper übernimmt Histamin nicht nur die Vermittlung der schädlichen Effekte einer allergischen Entzündungsreaktion, sondern arbeitet auch bei vielfältigen regulatorischen Aktivitäten im Verdauungs-, Nerven- und Immunsystem mit. Herrscht eine Entzündung vor, wird Histamin aus den Vesikeln der Mastzellen und basophilen Granulozyten durch Exozytose an die Umgebung abgegeben. An der glatten Muskulatur und den Endothelzellen bewirkt es daraufhin eine Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität. In der Haut zeigt sich eine sofortige Rötung durch die Vasodilatation. Durch die Gefäßerweiterung kommt es zur Ödembildung der Haut und Schleimhaut. Dadurch entstehen die typischen Histamin-vermittelten Reaktionen wie Hautrötung und Quaddelbildung in Verbindung mit Juckreiz.

Im Gastrointestinaltrakt ist Histamin unverzichtbar für die Magensäureproduktion. Gastrin und die Reize des Nervus vagus veranlassen Enterochromaffinzellen im Magen Histamin freizusetzen. Das freigesetzte Histamin aktiviert dann an den Parietalzellen des Magens die H⁺-Sekretion zur Unterstützung des Verdauungsprozesses. Als Neurotransmitter im ZNS ist Histamin an der Steuerung des Appetits und des Lernens, an der Gedächtnisleistung und der Regulation des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt. Histamin wird im Nukleus tuberomammillaris des Hypothalamus produziert. Seine Effekte werden in andere Regionen des Gehirns vermittelt. (Jutel et al. 2002; Akdis et al. 2003; Schneider et al. 2002; MacGlashan et al. 2003; Haas et al. 2003).

In der Pruritusforschung wird Histamin schon seit langem als Standardauslöser von Juckreiz verwendet. Seine physiologischen und pathologischen Eigenschaften sind sehr gut erforscht (Simons et al. 2011). Der Haut-Prick-Test mit Histamin ist gut geeignet, um die vorliegende Studie durchzuführen (Andersen et al. 2016).

1.3.2 Mucuna pruriens (Cowhage)

Mucuna pruriens (Cowhage) ist eine in den Tropen von Südamerika und Indien beheimatete Kletterpflanze, deren Hülsenfrucht mit zahlreichen steifen Härchen,

auch Trichome genannt, bedeckt ist. Sie können einen starken Juckreiz vermitteln, der meist mit einer geringen Rötung einhergeht und ins Brennen und Stechen übergehen kann (LaMotte et al. 2009).

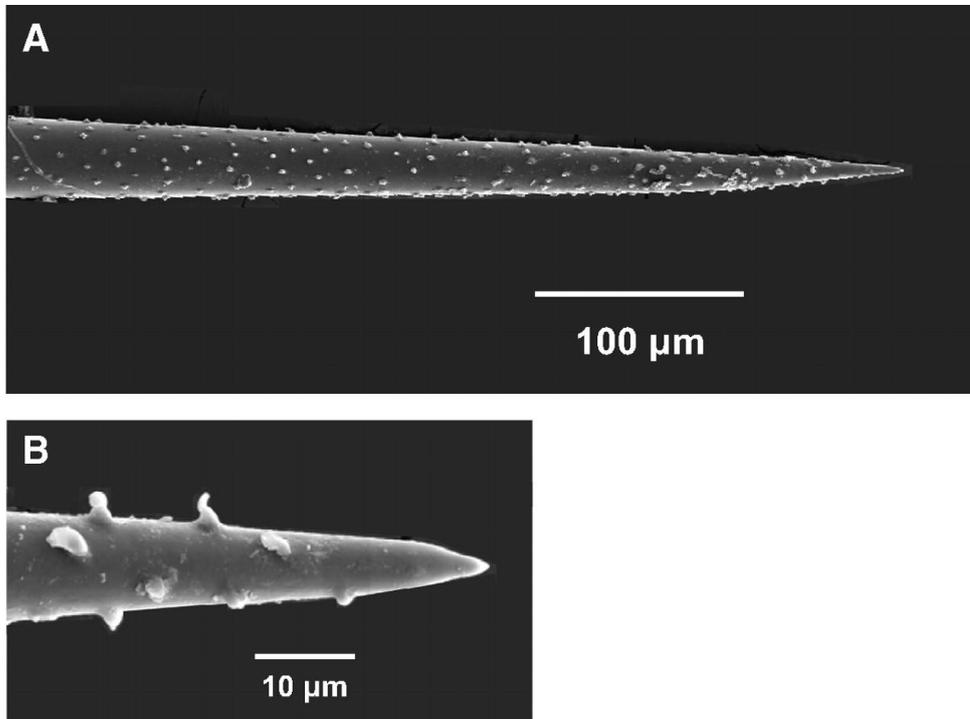


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Cowhagehärchens (La Motte et al. 2007)

Die Härchen der Pflanze enthalten viele Proteine: Mucunain, Mucunadin und Prurienin. Speziell das Mucunain wurde von Reddy 2008 isoliert und in Bezug auf dessen juckreizinduzierende Wirkung am Menschen getestet. Mucunain gilt als einer der juckreizaktiven Bestandteile von Cowhage und löst Juckreiz ohne eine Histamin-assoziierte Quaddelbildung aus. Die chemische Isolierung ergibt, dass es sich um eine neuartige Cysteinprotease handelt, die PAR-2 und PAR-4 aktiviert und Juckreiz ohne Quaddel oder Rötung über mechano-sensitive C-Nervenfasern in der Haut auslöst (Papiou et al. 2012, Namer et al. 2008, Ohsawa et al 2014). Der über PAR-2 vermittelte Juckreiz wird als wesentlicher Bestandteil der Pathophysiologie und Symptomatik der atopischen Dermatitis definiert (Steinhoff et al. 2003, Reddy et al. 2008, Hawro et al. 2016). Demzufolge ist die Juckreizprovokation mit Cowhage als Modell zur experimentellen Juckreizerzeugung am Menschen gut geeignet (Papiou et al. 2011, LaMotte et al. 2009, Ringkamp et al. 2011, Papiou et al 2013, Andersen et al. 2016).

1.3.3 Methylprednisolonaceponat (MPA)

In der vorliegenden Studie wird überprüft, ob Methylprednisolonaceponat (MPA) juckreizmodulierende Eigenschaften besitzt. Bei MPA handelt es sich um ein topisches Glukokortikosteroid der Wirkstärke II-III. MPA gehört damit zu einer Medikamentengruppe, die in der Dermatologie weite Verbreitung findet und die am häufigsten verordnete Untergruppe der topischen Dermatika darstellt (Garbe et al. 2005). Die therapeutische Bedeutung der Glukokortikosteroide bei topischer Anwendung reicht von antiphlogistischer, antiproliferativer und vasokonstriktiver Wirkung bis hin zu immunsuppressiver und antipruriginöser Wirkung. Erstmals wurde das topische Glukokortikosteroid im Jahre 1954 in Form des Hydrokortisons bei Schering entwickelt und angewendet (Zaumseil 1992). Die Grundstruktur umfasst 17 Kohlenstoffatome, die in vier Ringen angeordnet sind, drei Sechser-Ringe und ein Fünfer-Ring (Weber et al. 2006).

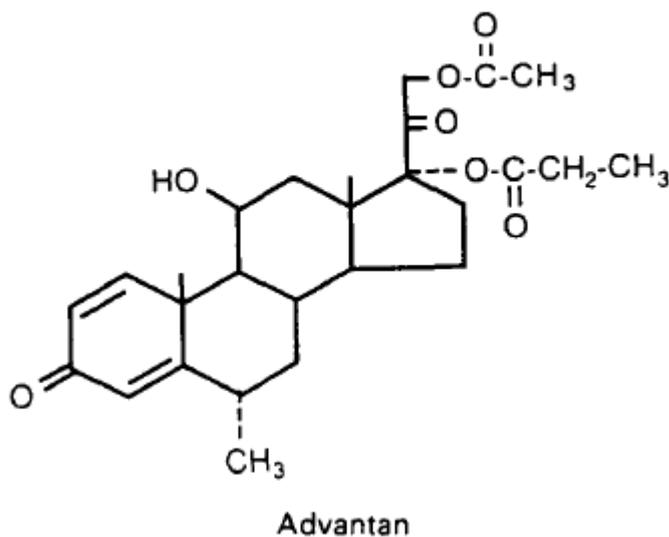


Abbildung 4: Strukturformel von Methylprednisolon (Zaumseil et al. 1992)

Im Laufe der Jahre führen diverse Veränderungen des Steroidgrundgerüsts und dessen Verbindungen zur Erhöhung der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung. Mögliche schädliche Nebenwirkungen werden verringert und eine Vielzahl an neuen Präparaten entsteht (Zaumseil 1992; Weber et al. 2006).

MPA stellt ein vergleichsweise gut verträgliches topisches Glukokortikosteroid dar. Eine Veresterung der Hydroxylgruppe an C17 und C21 führt zu einer starken Lipophilie des Moleküls und erleichtert dadurch dessen Penetration in die Haut. Die Methylgruppe an C6 erhöht die Affinität zum Rezeptor und bewirkt eine stärkere Potenz. MPA hat im Gegensatz zu anderen potenten Glukokortikosteroiden kein Halogen an C9, was das Nebenwirkungsprofil verbessert (Luger et al. 2010; Weber et al. 2006; Täuber et al. 1994b; Zaumseil et al. 1992). Nach seinem Wirken dissoziiert MPA wieder vom Rezeptor und wird sehr schnell durch Glucuronsäure deaktiviert und über den Urin ausgeschieden. Daraus resultieren geringe systemische Nebenwirkungen und ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Vor allem bei Patienten mit atopischer Dermatitis zeigt sich ein positiver, entzündungshemmender Effekt mit geringer Atrophie der Haut, einhergehend mit wenig systemischen Nebenwirkungen im Vergleich zu älteren Präparaten (Täuber et al. 1994a, b; Brazzini et al. 2002).

Molekularer Wirkmechanismus:

Glukokortikosteroide werden vor allem bei inflammatorischen und allergischen Erkrankungen eingesetzt. Entzündlich und allergisch veränderte Haut zeichnet sich aus durch degranulierte Mastzellen, ein erhöhtes eosinophiles Granulozyteninfiltrat und eine erhöhte Anzahl von T2-Helferzellen. Glukokortikosteroide können die Anzahl der Entzündungszellen reduzieren, indem sie deren Überlebenszeit verkürzen und das entzündliche Geschehen durch eine Verringerung der Produktion von chemotaktischen Mediatoren und Adhäsionsmolekülen verändern (Barnes et al. 2005). Sie besitzen demnach ein weites antiinflammatorisches Profil und wirken effektiv bei vielen entzündlichen Hauterkrankungen.

Die lipophilen Glukokortikosteroidmoleküle diffundieren durch die Haut und durch die zytoplasmatische Membran der Keratinozyten und Fibroblasten in deren Zytoplasma, um dort an den Glukokortikosteroidrezeptor (GR) zu binden. MPA wird in der Dermis und Epidermis durch Esterasen zu einem aktiven Metaboliten, Methylprednisolon Propionat (MPP), hydrolysiert. Dieses MPP hat dadurch eine höhere Affinität zum GR (Luger et al. 2010, Mirshahpanah et al. 2007). Der GR-MPP-Komplex wandert in den Nukleus. Dort bindet er an

spezifische Sequenzen der DNA in der Promoterregion von Glukokortikosteroid-sensitiven Genen, den „Glucocorticoid response Elements“ (GREs). Diese Bindung führt zu einer Veränderung in der Transkription von Genen: Einerseits zur Steigerung der Transkription von antiinflammatorischen Genen, andererseits zur Unterdrückung der Gene, die für die Synthese von verschiedenen inflammatorischen Proteinen verantwortlich sind (Tabelle 2), (Barnes et al. 2005).

Tabelle 2: Effekte von Glukokortikosteroiden auf die Gentranskription (Barnes et al. 2005)

<p><u>Erhöhte Transkription:</u></p> <p>Annexin-1 (Lipocortin-1, Phospholipase A2 Inhibitor) C2-adrenerger Rezeptor Sekretorischer Leukoprotease Inhibitor Clara Zellprotein (CC10, Phospholipase A2 Inhibitor) IL-1 Rezeptor-Antagonist IL-1R2 IκB-B (Inhibitor von NF-KB) GILZ MKP-1 IL-10 (indirekt)</p> <p><u>Unterdrückte Transkription:</u></p> <p>Zytokine: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17, IL-18, TNF-B, GM-CSF, und SCF Chemokine: IL-8, freigesetzt von normal aktivierten T-Zellen Monozyten-chemoattraktives Protein (MCP)-1, MCP-3, MCP-4 Adhäsionsmoleküle: intrazelluläre Adhäsionsmolekül 1, vaskularendotheliales Zelladhäsionsmolekül-1, and E-Selektin Inflammatorische Enzyme: induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNO-S), induzierbare Cyclooxygenase, und zytoplasmatische Phospholipase A2 Inflammatorische Rezeptoren: Tachykinin Neurokinin (NK)1-Rezeptoren, NK2-Rezeptoren, und Bradykinin B2-Rezeptoren Peptid: Endothelin-1</p>
--

Glukokortikosteroide sind effektive Mittel in der Bekämpfung von entzündlichen Hauterkrankungen. Viele Studien verzeichnen einen juckreizmindernden Effekt bei entzündlichen Dermatosen, das heißt bei Juckreiz auf primär entzündlicher Haut (Al-Ghnam et al. 2007, Szepanowska et al. 2008, Peserico et al. 2008 und GarciaPonte et al. 2012, Sekine et al. 2012). Allerdings sind Studien, die ausschließlich den antipruritischen Effekt topischer Glukokortikosteroide bei Juckreiz auf nicht-entzündeter Haut untersuchen sehr selten.

Neben der bekannten anti-entzündlichen Wirkung von topischen Glukokortikosteroiden treten jedoch bei dauerhafter Anwendung auch eine Fülle von Nebenwirkungen auf: Hautatrophie, Tachyphylaxie, Striae, Rosacea-ähnliche Symptome, periorale Dermatitis, Akne und Purpura (du Vivier et al. 1976, Hengge et al. 2006, Castela et al. 2012, Viegas et al. 2014). Es gilt daher

zu prüfen, ob der Einsatz von Glukokortikosteroiden, speziell gegen Juckreiz, auch in nicht-entzündlich veränderter Haut sinnvoll ist.

1.4 Fragestellung

Die übergeordnete Fragestellung ist, ob topische Steroide neben ihrer anti-entzündlichen auch direkte anti-pruritische Wirksamkeit aufweisen. Um diese Fragestellung zu beantworten, werden anhand einer randomisierten kontrollierten Studie an gesunden Probanden die anti-pruritischen Eigenschaften von topischen Methylprednisolonaceponat (MPA) überprüft. Hierfür werden experimentelle Juckreizmodelle verwendet, die distinkte Formen von Juckreiz darstellen, wie sie bei der Nesselsucht und der Neurodermitis auftreten. Darüber hinaus wird untersucht, ob MPA einen Einfluss auf andere Parameter in der Haut, wie Rötung und Quaddelbildung aufweist.

Die Beantwortung dieser Fragen soll einerseits Erkenntnisse über die pathomechanischen Grundlagen von Pruritus liefern, andererseits eine objektive Beurteilung der Sinnhaftigkeit einer Glukokortikosteroid-Therapie bei Juckreiz ermöglichen, welcher nicht mit Entzündung der Haut einhergeht.

2. Material und Methoden

2.1 Studienprobanden

30 gesunde volljährige Probanden (12 männlich, 18 weiblich) nehmen freiwillig an dieser Studie teil. Die Rekrutierung der Probanden erfolgt über Aushänge am schwarzen Brett der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Studie wird im Jahr 2012 durchgeführt und ist von der Ethik-Kommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA4/063/12). Die Probanden finden sich im Allergie-Centrum-Charité (Leitung: Prof. Zuberbier), Abteilung für Dermatologie und Allergologie der Charité Universitätsmedizin, unter der Leitung von Prof. Dr. Martin Metz, ein.

Alle Teilnehmer werden über die Studie aufgeklärt und unterzeichnen die Einverständniserklärung (siehe Anhang) vor Beginn der Studie, welche gemäß der Deklaration von Helsinki und dem ethischen Prinzip „Good Clinical Practice“ durchgeführt wird.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien beinhalten folgende Punkte: Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Probanden älter als 18 Jahre sein, die Einwilligungserklärung lesen können und mit ihrer Unterschrift das Einverständnis mit dem Inhalt und den Studienprozeduren bestätigen. Vier Wochen vorher darf an keinen anderen klinischen Studien teilgenommen werden.

Von der Studie ausgeschlossen sind schwangere und stillende Frauen. Weitere Ausschlusskriterien sind jegliche Formen von sichtbaren und juckenden Hautläsionen im Flexorbereich des Unterarms. Neurologische Erkrankungen, wie Paresis und Sensibilitätsstörungen, gelten als Ausschlusskriterien, genauso wie die Einnahme von Antihistaminika, Ketotifen, nicht-steroidalen Entzündungshemmern und anderen Analgetika in den letzten 5 Tagen vor Studienbeginn. Topische Glukokortikosteroide, aufgetragen auf das zu testende Areal, müssen 7 Tage vor der Testung abgesetzt werden. Koffein darf am Tag der Testung nicht konsumiert werden, da es sich auf die periphere Blutzirkulation auswirken kann.

Um mögliche Einflüsse von bestehenden Vorerkrankungen der Probanden auf

die Untersuchungsergebnisse kontrollieren zu können, werden eventuelle Vorerkrankungen von jedem Untersuchungsteilnehmer erfasst. Bei neun Probanden der Stichprobe liegt eine allergische Rhinitis (30%) vor, bei zwei Probanden eine nicht aktive atopische Dermatitis (6,7%), bei einem Probanden ein Asthma bronchiale (3,3%).

2.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine doppelt verblindete randomisierte kontrollierte Studie im Cross-Over-Design zum intraindividuellen Vergleich zwischen Wirkstoff und Vehikel. Die Behandlung kann in einer Phase stattfinden, da es sich bei den Armen um ein paarig angelegtes Körperteil handelt (siehe Abb. 8). Das Vehikel dient als Kontrolle für MPA und ist optisch nicht zu unterscheiden. Zudem dient die Provokation mit NaCl als Negativkontrolle für Histamin und Cowhage.

2.4 Juckreizinduktion

Es wird ein Standardverfahren zur Induktion von Pruritus verwendet, die Hautpricktestung mit Histamin. Zusätzlich kommt die topische Applikation von Cowhage-Härchen als zweite juckreizauslösende Substanz zum Einsatz.

Die Provokation findet jeweils zeitgleich an beiden Armen statt.

2.4.1 Juckreizprovokation mit Histamin

Die Histaminprovokation erfolgt an den beiden distalen Stellen der Unterarme (Feld 1 und 4, siehe Abbildung 8).

Histamin wird im Standardverfahren mittels Hautpricktest in der Konzentration von 10mg/ml (ALK-Abello, Horsholm, Dänemark) der Haut zugeführt. Dazu wird ein Tropfen Histamin in die Mitte der markierten Stellen gegeben und mit einer Lanzette in die Haut gestochen. Die Negativkontrolle mit NaCl erfolgt identisch an den Feldern 2 und 5 (siehe Abb. 8)

2.4.2 Juckreizprovokation mit Cowhage

Zur Provokation von Juckreiz durch Cowhage (zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Ethan Lerner, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) werden unter einem Mikroskop 40-45 Härchen mit einer sehr feinen Pinzette auf einer

Glasplatte abgezählt. Die Härchen werden vorsichtig auf die frei liegenden markierten Felder (Feld 3 und 6, siehe Abb. 8) der Haut aufgebracht und mit den Zeigefingern in leichten, kreisenden Bewegungen 40 Sekunden lang an beiden Unterarmen gleichzeitig in die Haut einmassiert. Eine Folie mit einer 4 cm² großen, runden Öffnung wird mittig in die 4,5 cm² große Markierung gelegt, um zu vermeiden, dass Härchen Hautareale provozieren können, die nicht mit Vehikel oder MPA vorbehandelt sind. Nach der Juckreizprovokation und Beendigung der Aufzeichnungen werden die Härchen mit einem feuchten Tuch entfernt (Papoiu et al. 2011).

2.5 Geräte und Messverfahren

Verschiedene Methoden werden angewandt und miteinander verglichen, um die Intensität und Dauer des experimentell induzierten Juckreizes, die Intensität und Ausbreitung einer Hautrötung und die Entstehung und Größe einer Quaddel nach Applikation von MPA, bzw. des Vehikels zu bestimmen.

2.5.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Die visuelle Analogskala (VAS) ist eine Methode zur Erfassung von subjektiven Empfindungen. In der Regel ist sie eine 10 cm lange horizontale Linie, an deren Enden jeweils eine Beschreibung der extremsten Empfindung verankert ist. Am linken Ende befindet sich die Marke „kein Juckreiz“, am rechten Ende die Marke „maximal vorstellbarer Juckreiz“. Der Proband wird gebeten die empfundene Juckreizintensität an der horizontalen Linie an einer Stelle durch einen vertikalen Strich zu markieren. Diese Marke soll die subjektive Intensität und Wahrnehmung seiner Symptome kennzeichnen. Der Untersucher setzt dabei die von den Probanden markierte Länge mit der Empfindungseinschätzung gleich. Man nimmt an, dass: „die Probanden in der Lage sind ein perfektes 1 : 1 - Verhältnis zwischen der markierten Streckenlänge und der jeweiligen Empfindung herzustellen“ (Scholz 1994).

Erstmals wurde die VAS im Jahre 1921 von Hayes und Patterson beschrieben, die diese Methode entwickelten, um die Beurteilung von Arbeitern durch ihre Vorgesetzten zu ermöglichen (Hayes und Patterson 1921). Zwei Jahre später veröffentlichte Freyd (1923) erste Richtlinien zur Konstruktion der VAS. Die

horizontale Linie soll nicht länger als 5 Inches (12,7 cm) sein. Es sollen beschreibende Ankerwörter benutzt werden, um an den Linienenden die zwei Extreme der Empfindung zu verbalisieren (Marsh-Richard et al. 2009).

Heute gilt die VAS als eine verlässliche Methode zur Erfassung von Schmerzempfinden (De Jong et al. 2005, von Baeyer et al. 2009, Bailey et al. 2010). Dementsprechend hat man erkannt, dass sie nicht minder zur Erfassung von Juckreiz geeignet ist, was Reich et al. 2012 mit einer Studie validiert. Der Vorteil dieser Methode besteht in ihrer einfachen Anwendbarkeit und Konstruktion (Reich et al. 2012). Eine hohe Sensitivität und Kontinuität der Ergebnisse, die auch mit verbalen Ratingskalen korrelieren, macht sie anderen Methoden gegenüber überlegen. Sie ist reliabel über die Zeit und dennoch sensibel für Veränderungen (Scholz 1994). Eine vorherige Übung und das „sich Vertraut machen“ mit den Arbeitsmitteln ist sinnvoll, um keine fehlerhaften Werte zu verzeichnen. In der Auswertung der Daten muss beachtet werden, dass viele Probanden dazu tendieren, die senkrechten Striche eher in die Mitte der Linie zu setzen. Eine weitere Fehlerquelle kann das falsche Abmessen der Skala durch den Untersuchenden sein (Phan et al. 2012, Scholz 1994).

Im Rahmen dieser Studie wird die VAS zur Erfassung der AUC verwendet. Die AUC kombiniert die Dauer des Juckreizes mit der Juckreizintensität. Es werden für jeden Probanden 6 Arbeitsblätter (CRF- Patientenversion) vorbereitet. Jedes Arbeitsblatt steht dabei für eines der sechs zu testenden Felder auf den Unterarmen (Abb. 8). Auf den Arbeitsblättern sind 30 Skalen à 10 cm zu finden. Jede Skala ist mit den Ankerpunkten „kein Juckreiz“ und „maximal vorstellbarer Juckreiz“ gekennzeichnet. Je eine Skala wird für je eine Minute verwendet (siehe Anhang 1). Der Proband muss nach Provokation mit Histamin, Cowhage und NaCl jede Minute sein subjektives Juckreizempfinden, mit einem vertikalen Strich, auf der jeweiligen Skala eintragen, für jede auf der Haut markierten Stelle, bis der Juckreiz verebbt. Die Bögen werden mit der randomisierten Medikamentennummer, mit der jeweiligen Armseite und dem Pseudonym des Probanden versehen (siehe Anhang 1). Die Auswertung der Bögen erfolgt durch Messung des Abstands zwischen der Marke „kein Juckreiz“ und der vom Probanden vertikal eingetragenen Strich mit Hilfe eines Lineals.

Aus den Daten lässt sich zum einen die maximale Juckreizintensität nach der Provokation errechnen, definiert als Intensitätsmaximum, zum anderen die Juckreizstärke im zeitlichen Verlauf.

2.5.2 Mexameter

Zur Quantifizierung der Hautrötung vor und nach der Provokation wird das Mexameter® MX 18 - Courage - Khazaka Electronic (Köln, Deutschland) verwendet. Melanin- und Hämoglobinwert sind die beiden Werte, die das Mexameter, basierend auf der Absorbtionsfähigkeit des Gewebes, erfassen kann. Das Prinzip der Messung basiert auf einer Lichtquelle, die drei spezifischen Wellenlängen emittiert: grün ($\lambda = 568 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$), rot ($\lambda = 660 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$) und infrarot ($\lambda = 870 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$). Diese Wellenlängen werden von der Haut absorbiert und diffus reflektiert, um anschließend von einem Photodetektor aufgenommen und analysiert zu werden. Bei Hämoglobin liegt das Absorptionsmaximum bei 568nm und wird zur Ermittlung der Rötung herangezogen, bei Melanin liegt es bei 660nm und wird zur Bestimmung der Hautpigmentierung benötigt. Da die Quantität des emittierten Lichts bekannt ist, kann die Absorbionsrate der definierten Wellenlänge ermittelt werden. Auf diese Weise lassen sich Erytheme quantifizieren, der Melaningehalt der Haut bestimmen, sowie durchblutungsfördernde Effekte feststellen (Gebrauchsanweisung Mexameter® MX 18).

Die Messeinrichtung der Sonde (Abb.5) hat nur einen Durchmesser von 5 mm. Hat man leichten Kontakt zur Haut, wird die Lichtquelle aktiviert und das reflektierte Licht vom Detektor gemessen, um sofort darauf den Melanin- oder Erythemindex anzuzeigen (Abb. 6). Dieser kann von 1 - 1000 reichen und wird in „arbitrary units“ angegeben, also in relativen Mexameterwerten. Sie sind ein Maß für den Blutfluss in einer bestimmten Region der Haut. Der ganze Messvorgang dauert nur wenige Sekunden.



Abbildung 5: Mexametersonde



Abbildung 6: Messvorgang mit Mexametersonde

Eine Messung soll ausreichen, um zuverlässige Daten über Farbe und Durchblutungszustand der Haut zu erhalten (van der Wal et al. 2013). Das Gerät ist portabel und leicht zu bedienen, der gemessene Wert wird sofort auf dem Display angezeigt und kann gegebenenfalls direkt in ein statistisches Analyseprogramm exportiert werden (Gebrauchsanweisung Mexameter® MX 18). In verschiedenen „in vivo“ Studien werden die Vorteile dieser Messmethode genutzt, um die verschiedenen Auswirkungen von UV-Licht auf die Haut zu untersuchen oder die Effekte von antiinflammatorischen Mitteln zu erforschen (Park et al. 2002, Damian et al. 1997).

Eine Rötung der Haut wird hervorgerufen durch eine Weitung der Kapillaren und einhergehender Mehrdurchblutung der Haut wie es im Rahmen einer Entzündungsreaktion vorkommt. In dieser Untersuchung dient das Mexameter zur Messung der Hautrötung. Gegebenenfalls stellt sich eine Korrelation der

Juckreizstärke zur Erythembildung heraus und es können Effekte der Testsubstanz auf den induzierten Juckreiz geprüft werden.

2.5.3 Volumetrie

Bei der Volumetrie handelt es sich um eine objektive Methode zur dreidimensionalen Erfassung von Objekten und Oberflächen. Im Allergie-Centrum-Charité wird diese Methode, im Rahmen der vorliegenden Studie zur dreidimensionalen Erfassung einer Hautreaktion (Quaddel) angewendet. Dazu wird das Volumetriemessgerät PRIMOS contact (Phaseshift Rapid In Vivo Measurement Of Skin, Abb. 7) der GF Messtechnik GmbH (Teltow, Deutschland) eingesetzt. Ergänzend erfolgt eine Beurteilung der Quaddelfläche mit einem durchsichtigen Lineal. Der Vorteil der 3D-Messmethode gegenüber der traditionellen Linealmessmethode liegt in besseren, gut reproduzierbaren Ergebnissen mit geringer Variabilität (Dos Santos et al 2008) und der Möglichkeit, Aussagen über Höhe und Volumen der Hautveränderung machen zu können. Hinzu kommt, dass dieses Verfahren standardisiert und objektiv ist. Die einfache Archivierung der digitalen Daten ist bei lang andauernden epidemiologischen Studien von Vorteil.

Die Volumenmessung mit Hilfe eines digitalen Bildes sorgt für ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen dem Erythem und der Quaddel (Dos Santos et al. 2007). Zur Bestimmung des Volumens wird ein paralleles Streifenmuster auf die Haut projiziert und durch feinste Höhenunterschiede auf der Haut perspektivisch deformiert. Die Lichtprojektion erfolgt mittels Mikrospiegel-Display von Texas-Instruments. Die Anwendung der auf Mikrospiegeln beruhenden Lichtprojektion bietet den Vorteil einer hohen Lichtintensität, einer kurzen Expositionszeit und einer punkt- und /oder pixelweise adressierbaren Kontrolle des Lichts. Eine hochauflösende CCD-Kamera, die in einem bestimmten Winkel zum Projektor angeordnet ist, erfasst das auf die Haut ausgelenkte Streifenmuster. Dieser Unterschied von projizierten und aufgenommenen Streifenmustern wird von komplexen mathematischen Algorithmen ausgewertet und führt zum erwünschten 3D-Bild der Hautoberfläche (Friedman et al. 2002, Jaspers et al 1999).



Abbildung 7: Volumetriemessgerät von Primos

Die Bedeutung dieser Methode in der Medizin reicht von der Beurteilung von Wundheilungsprozessen, über die Effektivitätsprüfung von Laserbehandlungen zur Verschönerung von Narben, bis hin zur Erfassung des Hautprofils mittels Rauheitsparametern zur Wirksamkeitstestung von Kosmetikprodukten. Auch die einfache Erfassung von Falten, Nävie und Melanomen kann hilfreich für deren Verlaufskontrolle sein (Dos Santos et al. 2008, Jacobi et al. 2004, Fischer et al. 1999, Friedman et al. 2002).

2.6 Studienablauf

Die freiwilligen Probanden finden sich im Allergie-Centrum-Charité der Charité-Universitätsmedizin Berlin ein. Die Versuchsreihe findet in einem Raum statt, dessen Temperatur zwischen 21°C und 23 °C liegt und dessen Luftfeuchtigkeit 40-60% beträgt. Die Regulierung erfolgt kontinuierlich mit Hilfe einer Klimaanlage und eines Luftbefeuchters.

Die Durchführung der Versuchsreihe erfolgt durch die Doktorandin persönlich in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt Dr. Tomasz Hawro. Die Probanden werden gebeten einen Fragebogen (siehe Anhang 2) zu beantworten, um eventuelle allgemeinmedizinische, dermatologische oder neurologische Erkrankungen auszuschließen (siehe 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien). Auf beiden Seiten der Unterarme werden im Flexorbereich je drei 4,5 cm² große kreisrunde Stellen gekennzeichnet und von 1-6 nummeriert (siehe Abb. 8). Die Hautrötung an den sechs markierten Stellen wird mittels Mexameter erfasst und notiert.

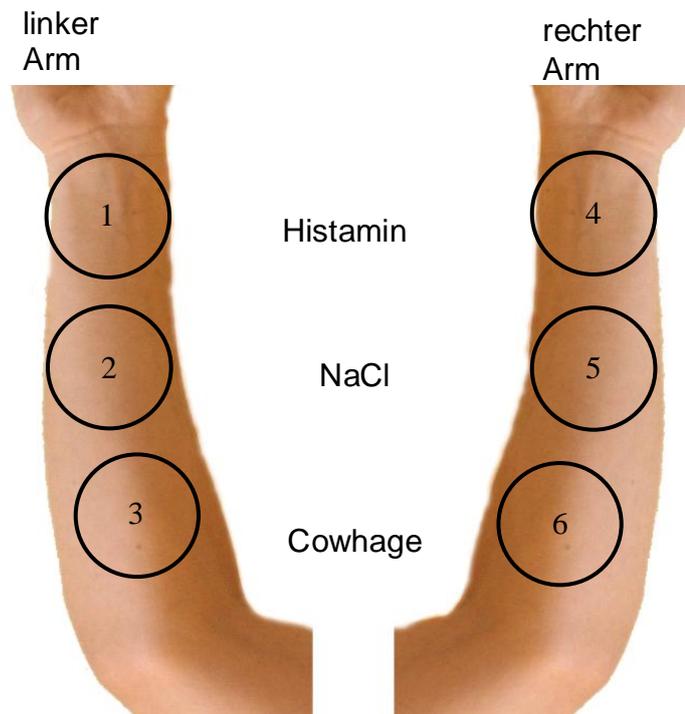


Abbildung 8: Linker und rechter Unterarm mit Markierungen 1-6 für die Provokation, 1 und 4 für Histaminprovokation, 2 und 5 für die intraindividuelle Negativkontrolle, 3 und 6 für Cowhageprovokation.

Im nächsten Schritt werden entweder eine erbsengroße Menge von Methylprednisolon aceponat 1% (MPA) oder das entsprechende Vehikel, die AdvaBase® Creme (Bayer) dünn und gleichmäßig auf die markierten Stellen des Unterarms aufgetragen. Der Verblindungsprozess wird vom Studienpharmakologen durchgeführt. MPA und Vehikel werden in der gleichen Basiscreme gelöst und sind optisch nicht zu unterscheiden. Deshalb dient das Vehikel auch als negative Kontrolle für MPA. MPA und Vehikel werden mit einer Nummer codiert, welche für den jeweiligen Probanden im „Case report form“ (CRF) notiert wird. MPA und Vehikel werden randomisiert auf den rechten und linken Unterarm aufgetragen. Bei 15 der 30 Probanden wird MPA auf den rechten und Vehikel auf den linken Unterarm aufgetragen. Die restlichen 15 Testpersonen bekommen nach umgekehrtem Prinzip MPA auf den linken und Vehikel auf den rechten Unterarm aufgetragen. Die Applikation von MPA und Vehikel und die Durchführung der Testreihe erfolgt durch die verblindete Doktorandin und den verblindeten Prüfarzt. MPA und das Vehikel werden

demnach doppelblind auf die jeweils drei zu testenden Stellen aufgetragen und unter Okklusion mit einer selbstklebenden Folie (Tegaderm 3M) eine Stunde dort belassen.

Nach Ablauf von 45 Minuten findet sich der Proband wieder im Untersuchungsraum des Allergie-Centrums-Charité ein, um sich an die Temperatur im Raum zu adaptieren. Nach weiteren 15 Minuten wird die Okklusionsfolie entfernt. Die Hautrötung wird an den markierten Stellen wiederholt mit dem Mexameter gemessen.

Die Juckreizprovokation erfolgt nun in der Mitte der markierten Stellen. Verwendet werden dabei immer die gleichen Substanzen an den jeweils korrespondierenden Stellen des gegenüberliegenden Unterarmes. Die Provokation wird an beiden Armen gleichzeitig von der Doktorandin und dem Prüfarzt durchgeführt. Distal erfolgt die Juckreizprovokation mit Histamin (Feld 1 und 4, Abb. 8 und siehe 2.4.1 Juckreizprovokation mit Histamin), in der Mitte mit 0,9% NaCl als Negativkontrolle (Feld 2 und 5, Abb. 8) und proximal mit Cowhage (Feld 3 und 6, Abb. 8 und siehe 2.4.2 Juckreizprovokation mit Cowhage). Die Zeit wird zu Beginn der Provokation gestoppt. Die Probanden protokollieren nach jeder Minute die Entwicklung des Juckreizes auf der visuellen Analogskala mit einem subjektiv gewählten vertikalen Strich. Für jede Minute ist eine eigene VAS vorbereitet. Die Aufzeichnung wird vom Probanden nach 30 Minuten beendet.

Zwanzig Minuten nach Provokation wird der größte Durchmesser der Quaddel und die Rötungsausdehnung mit einem durchsichtigen Lineal gemessen und im CRF notiert. Gemäß den Leitlinien soll ein Ablesen der Hautreaktion nach 15-20 Minuten erfolgen (Rueff et al. 2010). Es wird der längere Abstand gewählt, um die vorangehende Juckreizerfassung mittels visueller Analogskala in Gänze durchführen zu können. Nach weiteren fünf Minuten wird erneut die Rötung der markierten Stellen mittels Mexameter gemessen und notiert. 30 Minuten nach Provokation führt die Doktorandin die Volumenmessung der Quaddeln mit dem PRIMOS-compact-Gerät durch und speichert die Ergebnisse der Messung als gekennzeichnete Datei ab. Ebenso wird die Flächenmessung der Quaddel und der Rötung mit dem durchsichtigen Lineal erneut nach 30 min durchgeführt.

Bevor der Proband entlassen wird, entfernt die Doktorandin die Cowhagehörchen mit einem feuchten Tuch.

2.7 Statistik

Die statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen werden mit SPSS 17,0 und Excel 2007 durchgeführt. Um die Normalverteilung der Daten zu bestimmen, wird im Vorfeld der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Alle angegebenen Daten sind normalverteilt. Um Unterschiede in der Wirkweise des Medikaments zu prüfen wird der Students t-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Die Angabe erfolgt in Mittelwerten \pm SE. P-Werte von 0,05 oder niedriger werden als statistisch signifikant eingestuft.

3. Ergebnisse der Untersuchung

3.1 Probanden

In die Studie werden 30 gesunde Probanden eingeschlossen, davon sind 18 weiblich und 12 männlich (siehe Abbildung 9).

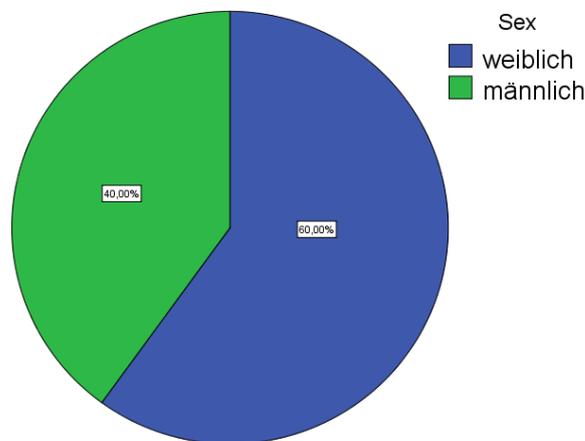


Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Teilnehmer: 40% männliche, 60 % weibliche Probanden

Die Altersverteilung der Probanden reicht von 20-41 Jahren, wobei der Median bei 27,5 (upper Quartile 32,25; lower Quartile 26,00) liegt. Innerhalb der Altersspanne von 20-41 Jahren besteht eine gleichmäßige Verteilung der Probandenanzahl (siehe Abbildung 10).

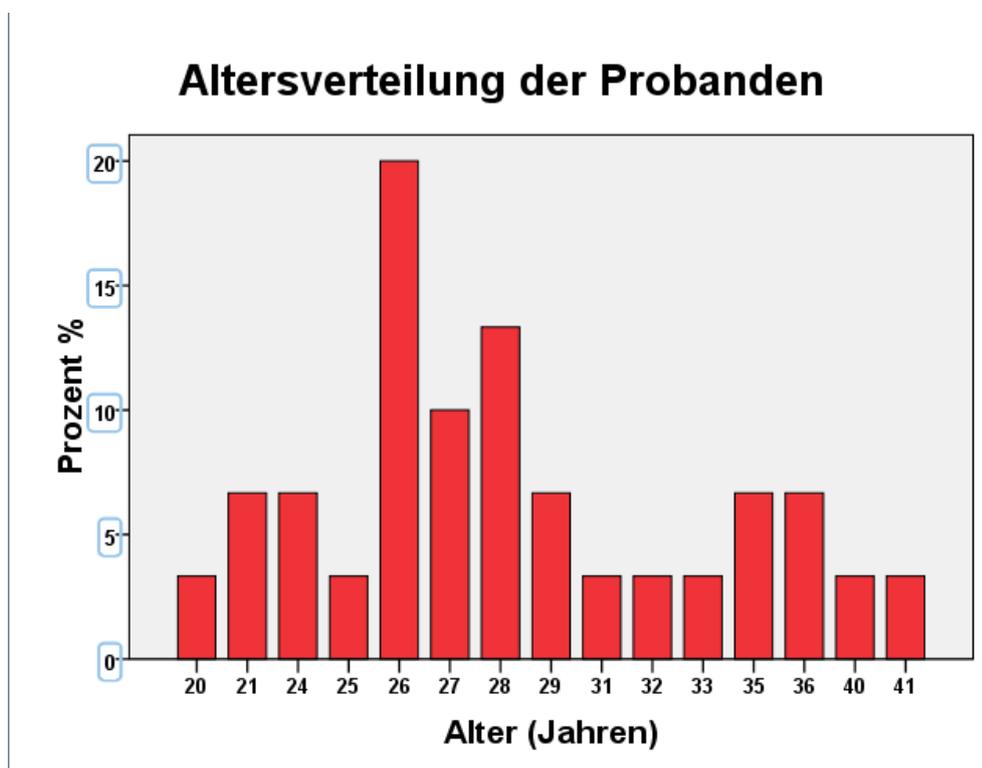


Abbildung 10: Altersverteilung der Teilnehmer

In Bezug auf die Geschlechter- und Altersverteilung liegt dieser Untersuchung

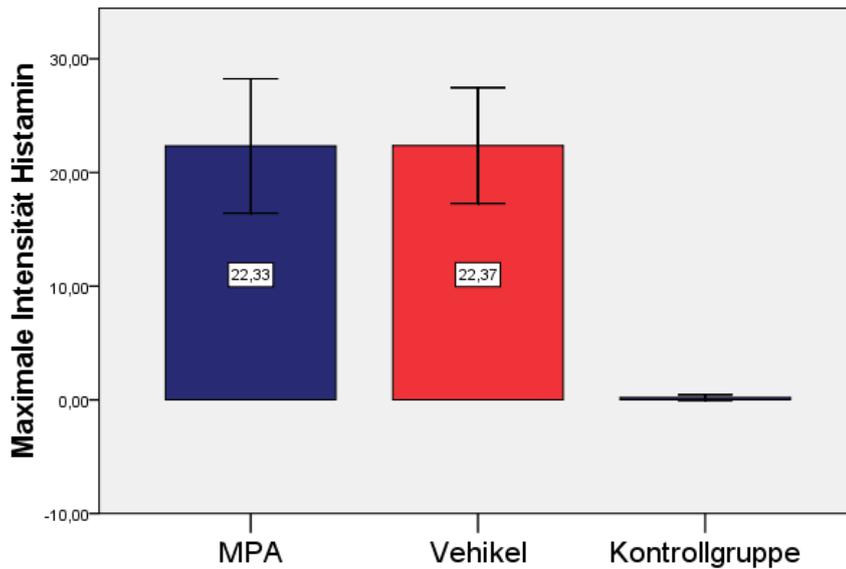
ein ausgewogener Datensatz zugrunde, wonach eine Ergebnisverzerrung aufgrund dieser beiden demografischen Angaben als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

3.2 Auswirkungen von MPA auf die maximale Juckreizintensität von Cowhage- und Histamin-induziertem Juckreiz

Histamin und Cowhage führen sowohl bei einer Vorbehandlung mit MPA, als auch bei einer Vorbehandlung mit dem Vehikel zu einem ausgeprägten Juckreiz. Um die Auswirkungen von MPA auf die maximale Juckreizintensität zu beurteilen, betrachten wir zunächst den Histamin-induzierten Juckreiz mit Vehikel. Der Mittelwert der maximalen Juckreizintensität beträgt $22,37 \pm 2,54$. Im Vergleich dazu ist die maximale Intensität von Histamin-induziertem Juckreiz auf dem mit MPA vorbehandelten Areal bei einem Intensitätswert von $22,33 \pm 2,95$ nahezu identisch (Abb. 11). Dieser geringe Unterschied zwischen den beiden Gruppen (mit und ohne MPA) stellt sich nach einem durchgeführten t-Test als nicht signifikant heraus ($p = 0,98$, siehe Tabelle 3). Ebenso verhält es sich bei Cowhage-induziertem Juckreiz. Hier ist die maximale Juckreizintensität an der mit MPA vorbehandelten Stelle sogar größer ($24,10 \pm 4,11$), jedoch ist dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,61 nicht signifikant (siehe Tabelle 3 und Abb. 12).

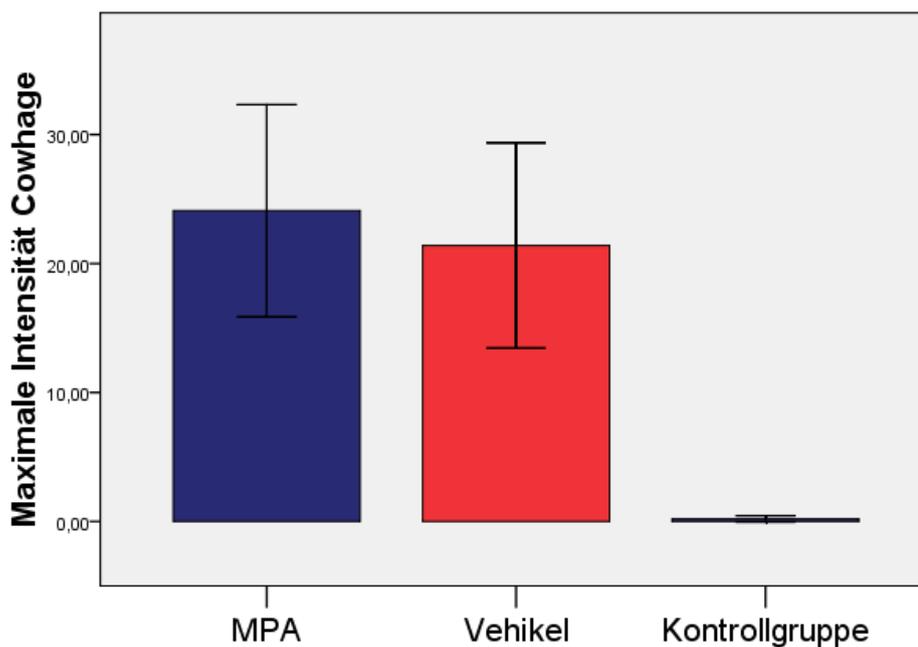
Tabelle 3: Maximale Juckreizintensität von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz im Vergleich Vehikel vs. MPA (p-Wert statistisch signifikant bei $\leq 0,05$, Students t-Test)

Parameter	Substanz	Vehikel			MPA			P-Wert, N=30
		Mean	± SE	Range	Mean	± SE	Range	
Juckreizmaximum	Histamin	22,37	2,547	0-59	22,33	2,956	0-63	0,989
max	Cowhage	21,40	3,975	0-68	24,10	4,114	0-77	0,615



Error Bars: ± 2 SE

Abbildung 11: Effekt von MPA auf die maximale Juckreizintensität von Histamin-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)



Error Bars: ± 2 SE

Abbildung 12: Effekt von MPA auf die maximale Juckreizintensität von Cowhage-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)

3.3 Auswirkungen von MPA auf die Gesamtdauer von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz

Eine weitere zu berücksichtigende Juckreizeigenschaft ist die Dauer des Juckreizes. Die Dauer kann je nach Art des Juckreizes und Einsatz des

Medikaments variieren. Im Folgenden werden eventuelle Unterschiede der durchschnittlichen Dauer betrachtet. Beurteilt man die Gesamtdauer der verschiedenen induzierten Juckreizformen, so zeigt sich, dass auf dem mit Vehikel vorbehandelten Feld Histamin-induzierter Juckreiz im Schnitt nach $10,47 \pm 1,12$ min und Cowhage-induzierter Juckreiz nach $8,8 \pm 1,40$ min verebben. Abbildung 13 zeigt die Mittelwerte der Dauer bei Histamin-induziertem Juckreiz mit und ohne Vorbehandlung mit MPA (Histamin + MPA $10,60 \pm 0,89$ min; Histamin + Vehikel $10,47 \pm 1,12$ min). Aus der statistischen Berechnung kann man keine signifikante Reduktion der Dauer des Histamin-induzierten Juckreizes durch MPA verzeichnen ($p = 0,910$, siehe Tabelle 4). Abbildung 14 zeigt die Mittelwerte der Dauer bei Cowhage-induziertem Juckreiz mit und ohne Vorbehandlung mit MPA (Cowhage + MPA $9,73 \pm 1,41$ min; Cowhage + Vehikel $8,80 \pm 1,40$ min). Auch hier zeigt sich eine 0,93 Minuten längere Dauer der Juckreizempfindung auf dem mit MPA vorbehandelten Feld. Das zeigt, dass auch hier MPA die Dauer des durch Cowhage erzeugten Juckreizes nicht signifikant reduzieren kann ($p=0,455$, siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Juckreizdauer von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz im Vergleich Vehikel vs. MPA (p-Wert statistisch signifikant bei $\leq 0,05$)

Parameter	Substanz	Vehikel			MPA			P-Wert, N=30
		Mean	\pm SE	Range	Mean	\pm SE	Range	
Dauer [min]	Histamin	10,47	1,118	0-30	10,60	0,895	0-20	0,910
	Cowhage	8,80	1,405	0-27	9,73	1,413	0-26	0,455

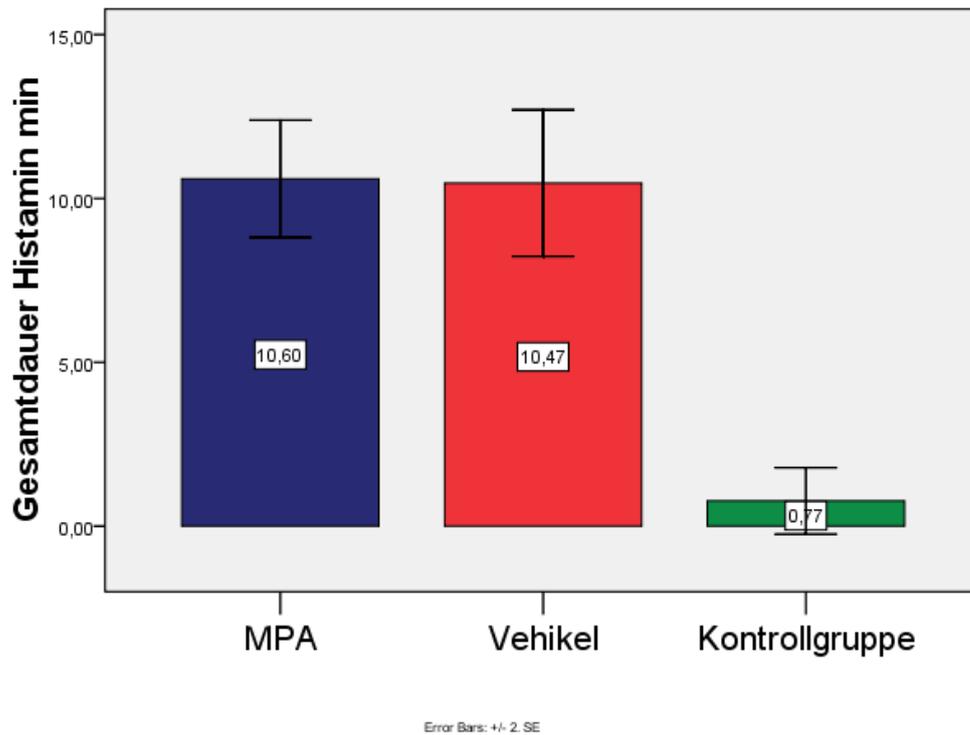


Abbildung 13: Effekt von MPA auf die Gesamtdauer von Histamin-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)

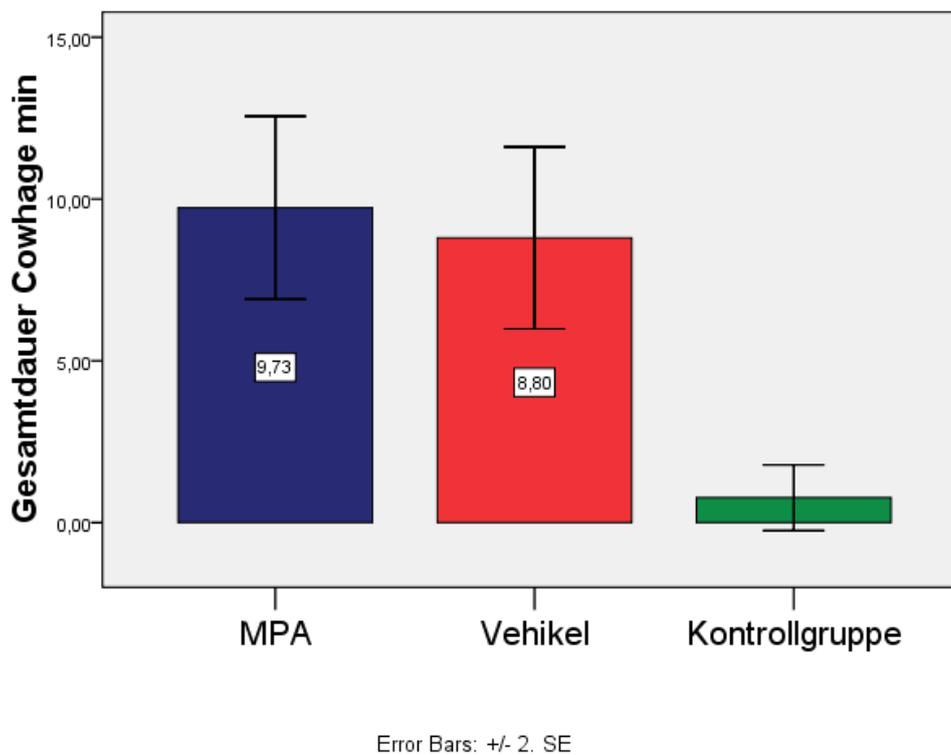


Abbildung 14: Effekt von MPA auf die Gesamtdauer von Cowhage-induziertem Juckreiz; MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)

3.4 Auswirkungen von Methylprednisolon (MPA) auf die Juckreizintensität im zeitlichen Verlauf, erzeugt durch Cowhage und Histamin

Um mögliche Effekte von MPA auf die Juckreizintensität im zeitlichen Verlauf von Histamin- oder Cowhage-induziertem Juckreiz identifizieren zu können, betrachtet man die AUC. Die AUC wird bestimmt durch die Messung der Intensität des Juckreizes in bestimmten Zeitintervallen und gibt somit die Juckreizstärke im zeitlichen Verlauf an. Die AUC steht für den in seiner Gesamtheit verspürten Juckreiz.

Histamin und Cowhage führen sowohl bei einer Vorbehandlung mit MPA, als auch bei einer Vorbehandlung mit dem Vehikel zu einem ausgeprägten Juckreiz. In Abbildung 15 erkennt man die Intensitätskurven von Histamin-induziertem Juckreiz. Die mit MPA vorbehandelte AUC (blau) ergibt einen Wert von $70,9 \pm 11,25$. Im Vergleich dazu ist der Wert der AUC mit Vehikel (rot) bei einem Wert von $88,97 \pm 18,55$ höher. Das bedeutet, dass MPA den Juckreiz mit einem p-Wert von 0,341 nicht signifikant reduzieren kann (Abbildung 16). Ein positiver Effekt von MPA auf Histamin-induziertem Juckreiz kann nicht bestätigt werden.

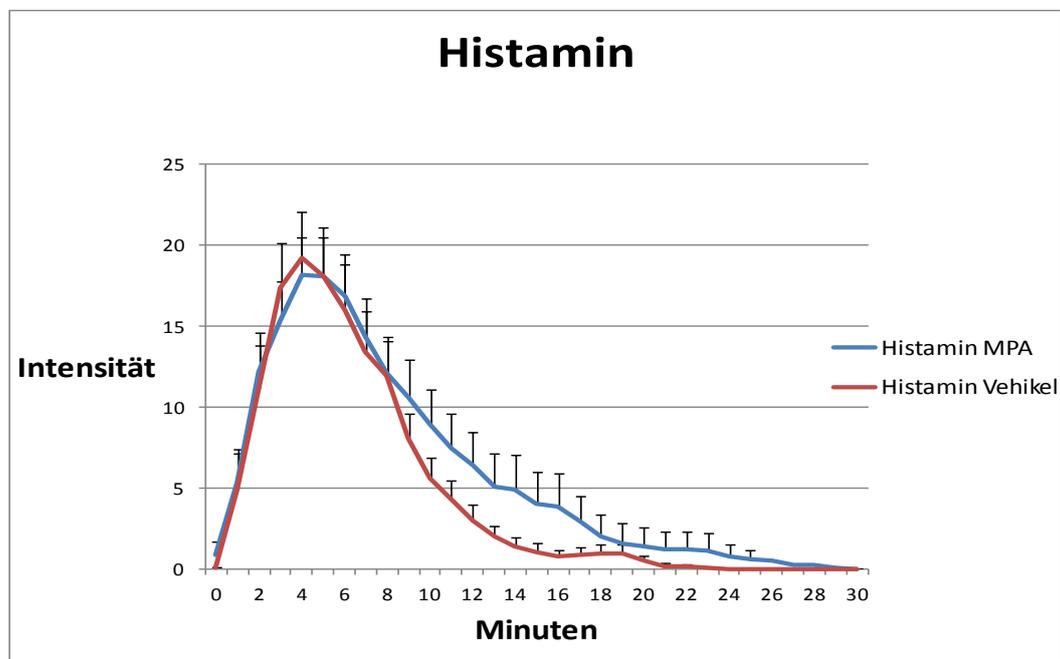
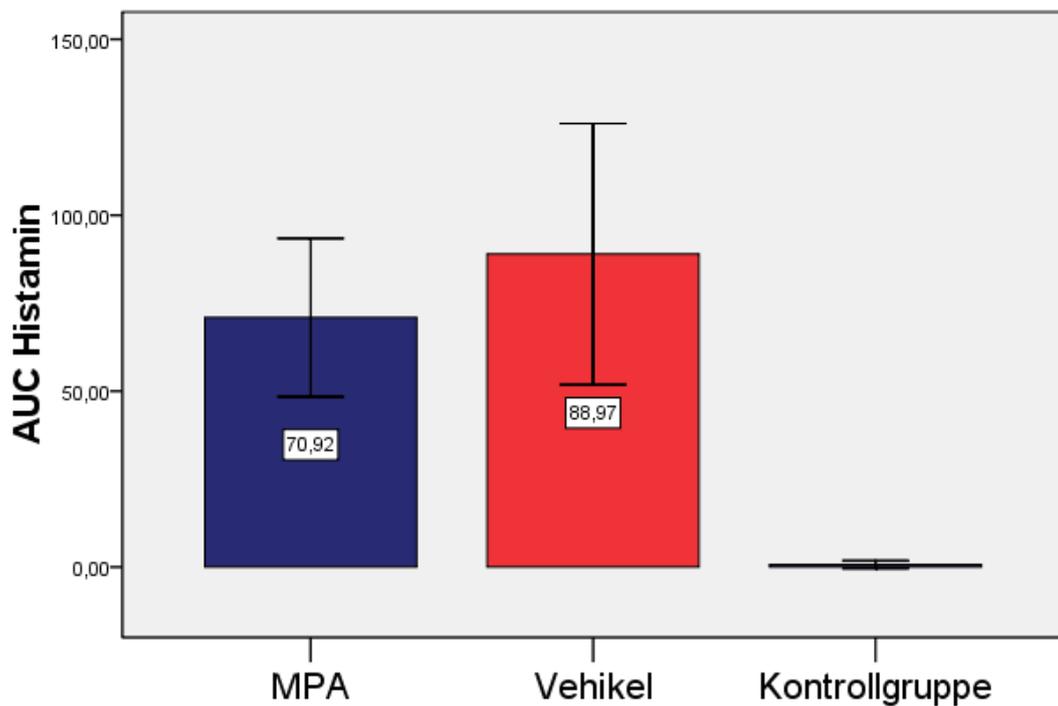


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Juckreizintensität von Histamin-induziertem Juckreiz; MPA (blau) vs. Vehikel (rot) im Vergleich; gezeigt wird der durchschnittliche Juckreiz zum jeweiligen Zeitpunkt mit Standardfehler; keine signifikante Reduktion der „Area under the Curve“ (AUC) von Histamin-induziertem Juckreiz bei MPA vs. Vehikel vorbehandelter Areale.

Anmerkung: Juckreizintensität wurde 30 Minuten lang jede Minute auf einer 100mm Skala (VAS) aufgezeichnet; 0= kein Juckreiz; 100 = unvorstellbarer Juckreiz



Error Bars: $\pm 2 \cdot SE$

Abbildung 16: Effekt von MPA auf den in seiner Gesamtheit verspürten Histamin-induziertem Juckreiz, n.s. ($p=0,05$); Mittelwerte der AUC von MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. ($\pm SE$)

Der Effekt von MPA wird auch bei Cowhage-induziertem Juckreiz geprüft. Es zeigen sich für das mit MPA vorbehandelte Areal sogar höhere Werte als bei dem mit Vehikel vorbehandeltem Areal (Abb. 17 und 18). Die Unterschiede der AUC sind auch hier nicht signifikant (Cowhage + MPA: $94,43 \pm 23,79$; Cowhage + Vehikel: $81,08 \pm 23,07$; $p = 0,585$, Abbildung 17 und 18). Demzufolge hat MPA auch bei dem PAR-2 vermittelten Weiterleitungsweg des Juckreizes keinen Einfluss auf die Intensität und die Weiterleitung des Juckreizes wird nicht beeinflusst.

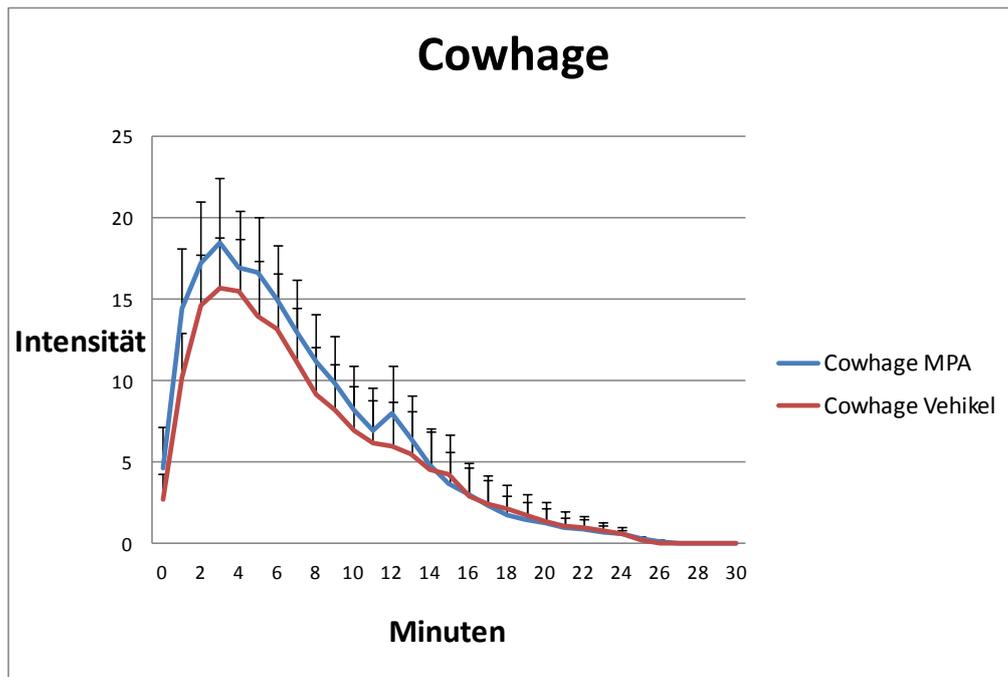


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der Juckreizintensität von Cowhage-induziertem Juckreiz; MPA (blau) vs. Vehikel (rot) im Vergleich; gezeigt wird der durchschnittliche Juckreiz zum jeweiligen Zeitpunkt mit Standardfehler; keine signifikante Reduktion der „Area under the Curve“ (AUC) von Cowhage-induziertem Juckreiz bei MPA vs. Vehikel

Anmerkung: Juckreizintensität wurde 30 Minuten jede Minute auf einer 100mm Skala (VAS) aufgezeichnet: 0= kein Juckreiz; 100 = unvorstellbarer Juckreiz

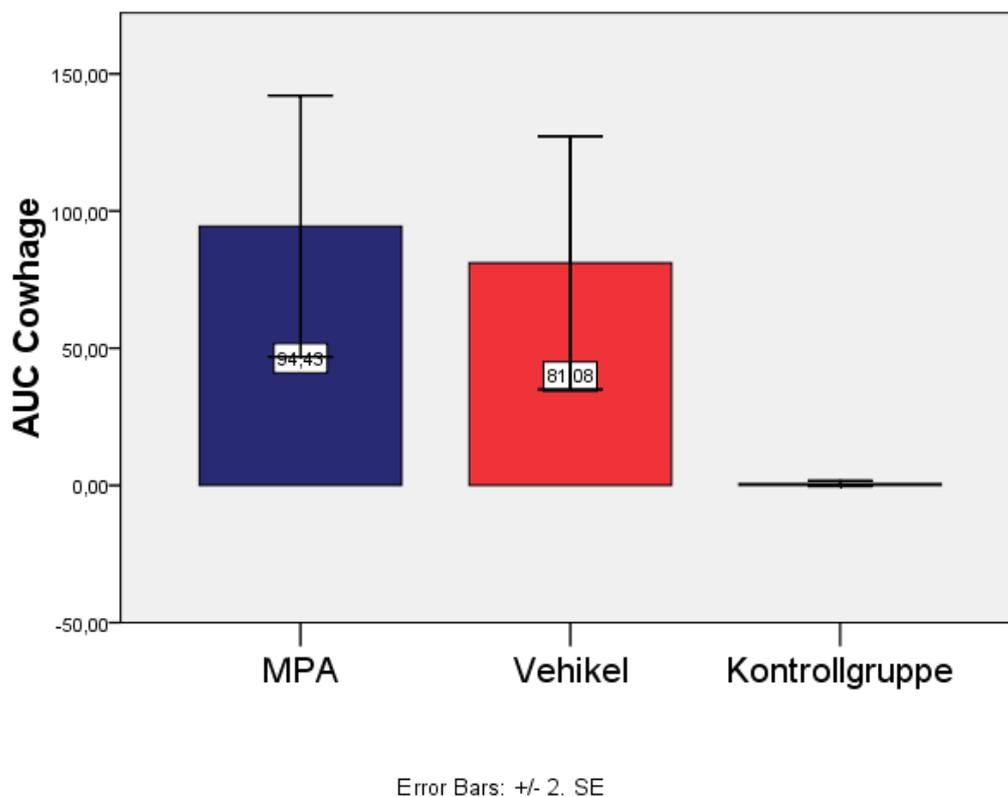


Abbildung 18: Effekt von MPA auf den in seiner Gesamtheit verspürten Cowhage-induziertem Juckreiz (AUC), n.s. $p=0,05$; Mittelwerte der AUC von MPA vs. Vehikel im Vergleich und NaCl als intraindividuelle Negativkontrolle. (\pm SE)

Basierend auf den vorliegenden Untersuchungsergebnissen können, entgegen den Erwartungen, juckreizmindernde Eigenschaften von MPA auf einen experimentell erzeugten Juckreiz nicht bestätigt werden.

3.5 Effekte von MPA auf die Hautrötung von Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz

Die Hautrötung kann zur näheren Charakterisierung des Juckreizes betrachtet werden. Dabei wird die Ausprägung des Merkmals einerseits anhand der Intensität der Hautrötung gemessen und andererseits anhand der Flächengröße der Rötung. Die Mittelwerte für die Intensität der Hautrötung, ausgelöst durch Histamin, Cowhage und Kontrollgruppe mit NaCl, werden berechnet. Es zeigt sich, dass Histamin-induzierter Juckreiz mit einem sehr starken Erythem einhergeht (Mean, \pm SE: 108,6 \pm 9,286) und Cowhage-induzierter Juckreiz nur vereinzelt kleine Rötungen verursacht (Mean, \pm SE: 26,7 \pm 6,484). Im Kontrollfeld lässt sich ein Mittelwert von 9,7 \pm 5,14 ablesen. Durch den Hautpricktest mit NaCl entsteht eine geringe Rötung, die nicht auf das Medikament zurückzuführen ist, sondern auf den Stich mit der Lancette. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit MPA vorbehandelten Arealen gegenüber den mit Vehikel vorbehandelten Arealen ($p=0,617$ bei Histamin bzw. $p=0,134$ bei Cowhage; siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Hautrötung bei Histamin- und Cowhage-induziertem Juckreiz im Vergleich Vehikel vs. MPA (p -Wert statistisch signifikant bei $\leq 0,05$)

Parameter	Substanz	Vehikel			MPA			P-Wert, N=30
		Mean	\pm SE	Range	Mean	\pm SE	Range	
Intensität der Hautrötung (Mexameter)	Histamin	108,60	9,286	38-215	115,30	11,025	13-267	0,617
	Cowhage	26,70	6,484	69-108	38,73	8,012	-68-125	0,134
NaCl		9,74	5,143	0-78	8,97	4,342	0-56	

3.6 Einfluss von MPA auf die Größe und Form der Quaddel nach Histaminprovokation

Als letzter Parameter wird die Ausdehnung der Quaddel beurteilt. Zu beachten ist, dass es nur bei der Provokation mit Histamin zu einer deutlichen Quaddelbildung direkt im Anschluss an die Provokation kommt. Bei der

Verwendung von Cowhage als Juckreizprovokateur kann man keine Quaddelbildung beobachten, ebenso wenig bei der Pricktestung mit NaCl. Folglich kann dieser Parameter in der vorliegenden Studie nur zur Charakterisierung von Histamin-induziertem Juckreiz verwendet werden.

Auf der mit Placebo behandelten Stelle bilden sich 20 min nach Provokation Quaddeln in der Größe von $2,27 \pm 0,40 \text{ mm}^3$. Auf der mit MPA behandelten Stelle erreicht die Quaddel eine Größe von $2,99 \pm 0,42 \text{ mm}^3$. Vergleicht man die Mittelwerte mit und ohne Medikament kann keine signifikante Veränderung der Quaddel festgestellt werden ($p=0,168$, siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Mittelwerte für Quaddeln nach Provokation mit Histamin

Parameter	Substanz	Vehikel			MPA			P-Wert, N=30
		Mean	± SEM	Range	Mean	± SEM	Range	
Quaddelvolumen [mm ³] (3D-Kamera)	Histamin	2,278	0,403	0-10,05	2,995	0,418	0-8,81	0,168

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Glukokortikosteroide zählen heute noch zu den meist verschriebenen topischen Substanzen gegen Juckreiz. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie wirken Glukokortikosteroide nicht ausreichend gegen akuten Juckreiz auf entzündungsfreier Haut. Diese Erkenntnis und das bekannte breite Nebenwirkungsprofil von Glukokortikosteroiden bei dauerhafter Anwendung stellen den Einsatz von Glukokortikosteroiden in der klinischen Praxis zur Linderung von Juckreiz in Frage und verlangen in Zukunft eine intensive Suche und Erforschung alternativer Heilstoffe. Bis heute gibt es kein allgemeingültig wirksames Medikament zur topischen Anwendung gegen Juckreiz. Es fehlen randomisierte kontrollierte Studien, die für den klinischen Praktiker hilfreiche Hinweise liefern. Die klinische Praxis entspricht oftmals nicht dem wissenschaftlichen Kenntnisstand. Glukokortikosteroide werden nach wie vor gegen akuten Juckreiz verschrieben, sind aber meist nicht effektiv (Elmirah et al. 2011, Yosipovich et al. 2013, Kelso 2007).

Üblicherweise werden Antihistaminika als Therapie der ersten Wahl bei verschiedenen, akuten oder chronischen Juckreizzuständen eingesetzt. Bei der Urtikaria ist die Therapie auch durchaus sinnvoll, da es sich um eine Histaminvermittelte Reaktion handelt. Der Einsatz wird in den Leitlinien empfohlen und ist gerechtfertigt (Zuberbier et al. 2014).

Bei anderen Erkrankungen, wie der Neurodermitis, wird die topische Therapie mit H1-Antihistaminika gegen Juckreiz nicht mehr empfohlen. Ebenso fehlt die Evidenz für den Nutzen von systemischen H1-Antihistaminika zur Behandlung der Neurodermitis. Gemäß der Leitlinie können in Ausnahmefällen bei schweren akuten Schüben der Neurodermitis H1-Antihistaminika verordnet werden. Ein deutlicher, therapeutischer Effekt der nicht sedierenden H1-Antihistaminika auf den Hautzustand bei Neurodermitis ist dabei jedoch meist nicht erkennbar (DDG; S2k-Leitlinie: Neurodermitis, 2015).

In der dermatologischen Forschung und bei der Suche nach geeigneten antipruritischen Mitteln müssen auch nicht-Histamin-induzierte Juckreizinduktionswege berücksichtigt werden. Dabei werden neuartige

Juckreizmodelle und Juckreizmediatoren verwendet. Zu diesen Mediatoren gehören unter anderem Proteasen, die als eine wichtige Gruppe von Juckreizinduktoren angesehen werden können. Reddy et al. haben einen Weiterleitungsweg über den proteaseaktivierten Rezeptor 2 (PAR-2) entdeckt, der von dermalen Neuronen exprimiert wird und zu einem deutlichen Juckempfinden führt (Reddy et al. 2008). Die Pflanze *Mucuna pruriens* (Cowhage) stimuliert gezielt diesen PAR-2-assoziierten Weg. An den aktiven Enden der Cowhagehärchen haftet die Substanz Mucunain. Diese Cysteinprotease wird bei Hautkontakt freigesetzt und bindet an PAR-2 und PAR-4, was zu einer Stimulation der polymodalen C-Fasern und so zu einer Empfindung von Juckreiz führt (Reddy et al. 2008, Namer et al. 2008). Dieses Cowhage-Modell stellt demzufolge eine passende Ergänzung zur Erforschung von Juckreiz dar. Ein deutliches Brennen und Stechen der Haut, zusätzlich zum Cowhage-induzierten Juckreiz und eine erhöhte Expression von PAR-2-Rezeptoren in atopischer Haut sprechen dafür, dass dies der relevante Weiterleitungsweg bei der atopischen Dermatitis ist (Reddy et al. 2008, Mollanazar et al. 2016, Akiyama et al. 2015).

Es existieren mehrere Studien, die das Cowhage-Modell verwenden. Papoiu und Kollegen führen 2011 erstmals eine Studie durch, die das Cowhage-Modell zur Untersuchung von chronischem Juckreiz verwendet. Dabei stellen sie Cowhage dem klassischen Juckreizauslöser Histamin gegenüber. Sie testen bei 15 gesunden Probanden und 15 Patienten mit atopischer Dermatitis. Die Provokation mit Cowhage-Härchen führt zu gut reproduzierbaren Ergebnissen. Die maximale und durchschnittliche Juckreizintensität wird mit der VAS erfasst und zeigt vergleichbare Ergebnisse zur Erfassung der maximalen und durchschnittlichen Juckreizintensität nach Provokation mit Histamin.

Die Studie zeigt, dass Cowhage-induzierter Juckreiz ein geeignetes Modell zur Untersuchung von Juckreiz bei atopischer Dermatitis und anderen Formen von persistierendem Juckreiz ist und demnach zur Untersuchung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit geeignet ist (Papaiu et al. 2011).

Drei weitere „Cross-Over“ doppelblinde kontrollierte Studien zeigen, dass das Cowhage-Juckreiz-Modell die Wirksamkeit topischer Substanzen gegen Juckreiz prüfen kann (Papaiu et al. 2013 und 2015, Gibson et al. 2014).

In der Studie von Papoiu et al. 2015 werden mehrere Substanzen gegen Juckreiz am Cowhage-Modell an 48 gesunden Probanden getestet: Tricalm Hydrogel (ein topisches Gel, welches Strontiumchlorid enthält), 1% Hydrokortison und 2% Diphenhydramin. Tricalm reduziert signifikant die maximale Intensität und die Dauer des Cowhage-induzierten Juckreizes. Tricalm ist Hydrokortison und Diphenhydramin hinsichtlich des antipruritischen Effekts signifikant überlegen. Vergleicht man die Juckreizintensität der Cowhagekontrolle (graue Kurve) mit der Juckreizintensität von Cowhage in Kombination mit Hydrokortison (rote Kurve) erkennt man keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Juckreizintensität (siehe Abbildung 19). Ebenso verhält es sich mit der Dauer und der maximalen Intensität des Juckreizes. Papoiu zeigt somit vergleichbare Ergebnisse, wie in der hier vorliegenden Studie. Papoius Studie wird erst nach Beendigung der hier vorliegenden Studie publiziert und bestätigt im Nachhinein die vorliegenden Ergebnisse.

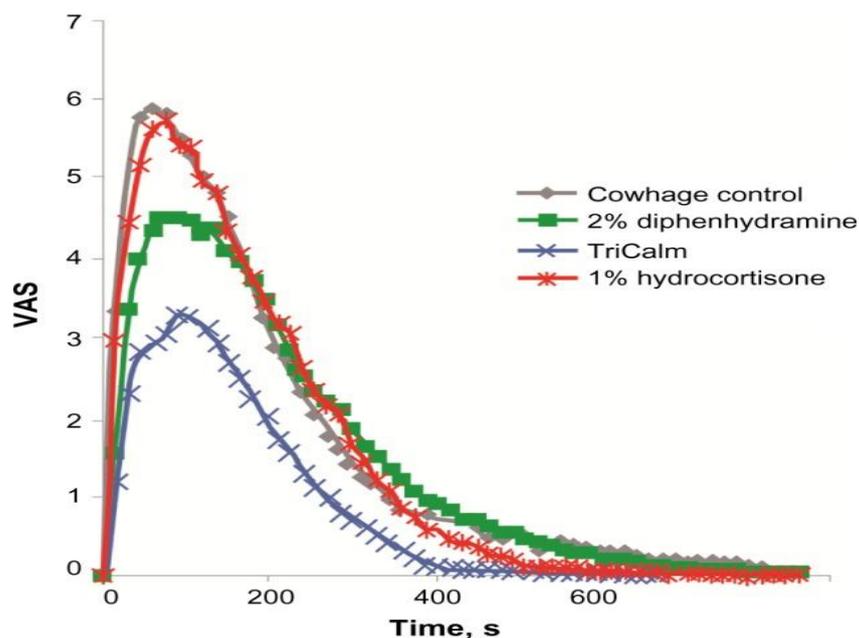


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Juckreizintensität von Cowhage-induziertem Juckreiz (VAS); Zu beachten ist die vernachlässigbare Reduktion des Juckreizes in Verbindung mit 1% Hydrokortison im Vergleich zur Cowhage-Kontrolle (Papoiu et al. 2015)

Eine vierte doppelblinde kontrollierte Studie wird zeitgleich zur vorliegenden Studie im Allergie-Centrum der Charité durchgeführt. Der Modellaufbau beider Studien ist identisch. Der Unterschied besteht darin, dass in dieser vierten Studie Polidocanol statt MPA getestet wird. Polidocanol ist eine antipruritische Substanz und wird als lokales Anästhetikum beschrieben. Die antipruritischen

Eigenschaften werden an Cowhage-induziertem und Histamin-induziertem Juckreiz an 45 gesunden Probanden getestet. Polidocanol kann die AUC bei Cowhage-induziertem Juckreiz signifikant reduzieren, hat aber keinen signifikanten Effekt auf Histamin-induzierten Juckreiz (Hawro et al. 2014b). Der Grund dafür kann die höhere Weiterleitungsgeschwindigkeit der durch Cowhage aktivierten Neuronen sein (Namer et al. 2008). Demnach reicht für einen antipruritischen Effekt bei Cowhage-sensitiven Neuronen eine geringere Menge an Polidocanol aus, als bei den langsamer leitenden Histamin-sensitiven Neuronen. (Gisser et al. 1980 und 1982). Dies bestätigt den schon beschriebenen positiven Effekt von Polidocanol bei PAR-2 vermittelten Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis (Freitag et al. 1997).

In der vorliegenden Studie wird sowohl mit Histamin-induziertem Juckreiz als auch mit Cowhage-induziertem Juckreiz gearbeitet. Beide Formen werden experimentell auf primär gesunder Haut erzeugt und gegenübergestellt. Der Effekt von Glukokortikosteroiden wird ausschließlich in Bezug auf den Juckreiz überprüft.

Vorhandene Studien zur Wirksamkeit von Glukokortikosteroiden gegen Juckreiz sind uneinheitlich. Sie unterscheiden sich in der Wahl der Probanden (gesund oder krank, Tier oder Mensch), in der Wahl der Juckreizinduktoren und der Applikation des Medikaments. Viele Studien verzeichnen einen positiven Effekt auf den Juckreiz, einige dagegen nicht. Zunächst soll im Folgenden die mögliche Wirkweise von Glukokortikosteroiden genauer dargestellt werden.

Glukokortikosteroide greifen in die Transkription von Genen ein und sorgen einerseits für eine verminderte Transkription von inflammatorisch wirkenden Proteinen und andererseits für eine erhöhte Transkription von antiinflammatorisch wirkenden Proteinen (Barnes et al. 2005). Glukokortikosteroide wirken demnach hauptsächlich durch ihre antiinflammatorischen Eigenschaften, durch die sie auch einen juckreizmindernden Effekt hervorrufen können.

Glukokortikosteroide können unter anderem die Transkription von Interleukin-31 und Interleukin-2 unterdrücken und somit einen mindernden Effekt auf den Juckreiz bewirken (Gonzales et al. 2016, Barnes et al. 2005). Interleukin-31 kann bei Mäusen eine Dermatitis mit erhöhtem Kratzverhalten erzeugen. Die Gabe von Interleukin-31-Antikörpern verringert das Kratzverhalten (Dillon et al.

2004, Grimstad et al. 2009). Außerdem können sehr hohe Serumlevels von Interleukin-31 bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Prurigo nodularis verzeichnet werden (Sonkoly et al. 2006, Neis et al. 2006). Setzt man Interleukin-31 beim Menschen jedoch als direkten Juckreizprovokateur ein, so kommt es nicht zu einer unmittelbaren Juckreizreaktion. Das spricht dafür, dass die pruritische Wirkung von Interleukin-31 beim Menschen nicht direkt durch Rezeptoren an kutanen Nervenzellen vermittelt wird, sondern eher indirekt durch Keratinozyten und sekundäre Mediatoren (Hawro et al. 2014a). Weiterhin kann ein erhöhter Serumspiegel von Interleukin-2 bei urämischem Juckreiz nachgewiesen werden (Fallahzadeh et al. 2011). In der Studie von Darsow et al. 1997 konnte ein schneller pruritogener Effekt bei subkutaner Applikation von Interleukin-2 nachgewiesen werden.

Das Neuropeptid, Substanz P, vermittelt einen proinflammatorischen pruritogenen Effekt durch die Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK-1R). NK-1R kommt auf Zellen der Immunabwehr, Keratinozyten und Mastzellen vor. Bei letzteren kommt es bei einer Ligandenbindung zur Degranulation von Histamin. Blutgefäße reagieren mit einer Vasodilatation und einer neurogenen Entzündungsreaktion, deren klinische Symptome sich in Erythembildung und Juckreiz äußern können (Scholzen et al. 1998). Glukokortikosteroide können die Transkription von NK-1R unterdrücken. Dies wird im Zusammenhang mit Asthma bronchiale nachgewiesen (Adcock et al. 2011). Es gibt jedoch keine Studie die den Effekt bei Juckreiz zeigt. Lediglich Aprepitant, ein NK-1-Rezeptor-Antagonist, wirkt vielversprechend bei chronischem Juckreiz (Ständer et al. 2010).

Insofern gibt es viele Schnittstellen, in die Glukokortikosteroide eingreifen und so indirekt eine antipruritische Wirkung zeigen können.

In den entsprechenden Studien müssen die zu Grunde liegenden Hautkrankheiten der teilnehmenden Probanden berücksichtigt werden: Liegt ein Juckreiz in Zusammenhang mit einer entzündlichen Hautveränderung vor? Ist der Juckreiz ausschließlich Histamin- oder PAR-2-vermittelt? Handelt es sich um Juckreiz auf gesunder Haut oder werden erkrankte Probanden untersucht? Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, in welcher Form und wie lange die Glukokortikosteroide angewendet werden, da sich hier Unterschiede in der

Wirkung zeigen können.

Sekine et al. entwerfen 2012 ein Versuchsmodell an Mäusen, bei dem sie verschiedene Pruritogene (Histamin, PAR-2-Agonisten und Substanz-P) einsetzen, um die antipruritischen Substanzen Crocitolon, Capsaicin und ein Glukokortikosteroid auf ihre antipruritische Wirkung hin zu testen. Die Applikation des Glukokortikosteroids findet mehrere Tage vorher, zweimal täglich statt und wird somit häufiger appliziert als in der vorliegenden Studie. Dies wird in den Limitationen wiederholt diskutiert. Das Glukokortikosteroid hat einen positiven Effekt auf das Kratzverhalten der Versuchstiere bei allen 3 Substanzen. Bei Mäusen kann nur das Kratzverhalten beurteilt werden, wohingegen beim Menschen auch das subjektive Empfinden des Juckreizes erfasst wird. Zu beachten ist, dass Juckreizmodelle an Mäusen anders zu bewerten sind, als Juckreizmodelle am Menschen. Interleukin-31 erzeugt beispielsweise bei Mäusen einen unmittelbaren Juckreiz, jedoch nicht beim Menschen (Hawro et al. 2014a).

Neben der Studie von Sekine existieren weitere, die sich mit der juckreizmindernden Eigenschaft von Glukokortikosteroiden beschäftigen. So haben Kawashima et al. 2003, Szepanowska et al. 2008, Peserico et al. 2008, GarciaPonte et al. 2012 und Broeders et al. 2016 eine effektive Juckreizminderung bei Anwendung von Glukokortikosteroiden in Zusammenhang mit der atopischen Dermatitis feststellen können. Auch in Bezug auf Pruritus ani kann mit Glukokortikosteroiden eine effektive Linderung der Juckreizsymptome beobachtet werden (Al-Ghnaniem et al. 2007). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wird die Wirkung des Glukokortikosteroids gegen Juckreiz an erkrankten Probanden getestet. Die atopische Dermatitis und Pruritus ani gehen mit chronisch entzündlich veränderter Haut einher. MPA, als antiinflammatorisches Medikament, kann gegen diese Entzündung wirken und beseitigt zeitgleich den Juckreiz. MPA wirkt also nicht direkt gegen Juckreiz. Die antipruritische Wirkung erklärt sich aus der Eindämmung der Entzündungsreaktion. Hier liegt der wesentliche Unterschied zur vorliegenden Studie, bei der Juckreiz experimentell auf gesunder Haut erzeugt wird.

Curto et al. untersuchen 2014 die kurzfristige Wirkung von MPA auf ein allergisches Kontaktekzem am Menschen. 16 Probanden mit einer verlängerten Reaktion auf die Epikutantestung mit Nickelsulfat werden getestet. Eine Woche

nach der Testung wird MPA für 5 Tage, zweimal täglich auf die Haut aufgetragen und getestet wie schnell eine Linderung des Juckreizes eintritt. Curto et al. können mit diesem Modell eine positive Wirkung von MPA verzeichnen. Allerdings wird die Studie ohne Placebokontrolle durchgeführt. Deshalb sind die Ergebnisse wenig aussagekräftig und lassen nicht darauf schließen, dass MPA einen direkten Effekt auf den Juckreiz hat.

Die genannten Studien und Mediatoren veranschaulichen, dass Glukokortikosteroide gegen Juckreiz wirken können. Den verzeichneten positiven Einfluss auf den Juckreiz erzielen Glukokortikosteroide jedoch nicht über das direkte Eingreifen in die pruritische Weiterleitung, sondern über eine Reduzierung der inflammatorischen Proteine und damit einer Unterdrückung des Entzündungsgeschehens (Elmirah et al 2011).

Nur wenige Studien schreiben den Glukokortikosteroiden keinerlei positiven Effekt auf den Juckreiz zu. Es wird die gängige Praxis überprüft, ob es sinnvoll ist, Glukokortikosteroide auf die Bereiche der Hautreaktion eines positiven Epikutantests aufzutragen. Hydrokortison, gelöst in Feuchtigkeitscreme, Feuchtigkeitscreme alleine und keine topische Therapie werden gegenübergestellt. Das Ergebnis der Untersuchung zeigt, dass es für den Patienten keinen Nutzen darstellt, den Juckreiz nach einem positiven Epikutantest mit Glukokortikosteroiden zu behandeln. Der Einsatz topischer Glukokortikosteroide zur Linderung des Juckreizes bei allergischen Reaktionen muss überdacht werden. Auch in der Studie von Papoiu wird deutlich, dass durch Glukokortikosteroide keine Reduzierung des experimentell erzeugten Juckreizes verzeichnet werden kann (Kelso 2007, Papoiu et al. 2015). Das Ergebnis der vorliegenden Studie - Glukokortikosteroide wirken nicht gegen Juckreiz auf primär gesunder Haut - wird durch Papoius Studie bestätigt. Der Einsatz von Glukokortikosteroiden gegen chronische und akute Urtikaria und andere allergische Hautreaktionen in der klinischen Praxis ist somit in Frage zu stellen.

4.2 Limitationen und Methodenkritik

4.2.1 Limitationen der Studie

Es muss diskutiert werden, inwieweit die Art und Weise der Applikation von MPA den maximalen Wirkungsgrad von MPA beeinflusst.

Die Einwirkzeit von MPA in der vorliegenden Studie beträgt eine Stunde unter Okklusion. Papoiu lässt Hydrocortison 1% nur 15 Minuten lang an der Teststelle, bevor er den Juckreiz mit Cowhage erzeugt und kann keine Wirksamkeit gegen Juckreiz verzeichnen. Sekine et al. tragen das Glukokortikosteroid bei Mäusen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich auf, bevor der Juckreiz experimentell erzeugt wird. Hier kann eine Minderung im Kratzverhalten der Mäuse beobachtet werden. Wie bereits beschrieben, ist die Juckreizempfindung und das Kratzverhalten von Mäusen jedoch nicht direkt auf den Menschen übertragbar. Dennoch muss für eine weitere Studie in Erwägung gezogen werden, die Versuchsreihe mit längerer Einwirkzeit des Glukokortikosteroids zu überprüfen.

Darüber hinaus muss in weiteren Studien untersucht werden, in wie weit ein früheres Vorhandensein einer atopischen Dermatitis die Ergebnisse der Studie beeinflusst. In der vorliegenden Studie weisen 2 Probanden eine nicht aktive atopische Dermatitis (6,7%) auf. Die Studie von Hawro et al. 2016 belegt, dass Menschen, die an einer atopischen Dermatitis leiden, eine verlängerte Juckreizreaktion auf Cowhage zeigen und mit einem kleineren Histamin-induzierten Erythem reagieren (Hawro et al. 2016). In zukünftigen Studien sollte das Vorhandensein einer ruhenden atopischen Dermatitis bei Probanden berücksichtigt werden.

Zu diskutieren ist des Weiteren die Größe der Probandenzahl. Im Vorfeld der vorliegenden Studie konnte keine Fallzahlplanung durchgeführt werden, da zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch keine Vordaten vorhanden waren. In später publizierten Studien wurden nicht wesentlich mehr Probanden untersucht. Die Probandenzahlen reichen von 15-50. Mit dem Modell von Papoiu können signifikante Unterschiede, sogar auch bei einer geringeren Probandenzahl, gezeigt werden (Papoiu et al. 2011, 2013, 2015, Hawro et al. 14). Die Anzahl von 30 Probanden ist demnach ausreichend um, eine klare Einschätzung hinsichtlich der Wirkung von MPA auf den Juckreiz beim Menschen zu treffen. In weiteren, größer angelegten Studien sind die

Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zu validieren.

Einige der Testpersonen hatten Schwierigkeit den Juckreiz örtlich genau zuzuordnen. So gaben einige der Probanden in der vorliegenden Studie an, an der Stelle der Negativkontrolle mit NaCl einen Juckreiz zu verspüren. Das Diskriminierungsgebiet von Juckreiz ist relativ grob, daher dürfen die Testareale nicht zu eng beieinander liegen, damit den Probanden eine genaue Zuordnung möglich ist. Dennoch kann es sein, dass sich die Empfindungen überlappen oder potenzieren. Zudem ist die Juckreizschwelle individuell verschieden und von der emotionalen Situation, sowie der aktuellen, körperlichen Verfassung abhängig.

Die Testfelder werden deshalb so weit wie möglich auseinander angelegt, um solche Überlappungen in der Wahrnehmung zu vermeiden. Der geeignete Abstand wurde im Vorfeld der Studie überprüft. Verschiedene Testreihen mit verschiedenen Abständen wurden durchgeführt, um den bestmöglichen Abstand der Testfelder zu ermitteln. Die Methode ist bei korrekter Durchführung gut geeignet, um die empfundene Juckreizintensität und deren Veränderung über die Zeit zu erfassen und miteinander vergleichen zu können.

4.2.2 Methodenkritik

Zur Erzeugung von Juckreiz wird einerseits ein Hautpricktest mit dem Standardauslöser Histamin und zum anderen ein Test mit Cowhagehärchen, die in die Haut eingerieben werden, verwendet. Histamin gilt seit vielen Jahren als wissenschaftlicher Standard, um Juckreiz auszulösen. Der mit Histamin ausgelöste Juckreiz ist sehr gut reproduzierbar (Andersen et al. 2016). Die Juckreizprovokation mit Cowhage ist eine innovative und neuartige Methode, Juckreiz auszulösen, wird mittlerweile in mehreren Studien eingesetzt und gilt ebenfalls als gut reproduzierbar (Papoiu et al. 2011, 2013 und 2015).

Die Annahme, dass die Art und Weise, wie die Cowhagehärchen appliziert werden, schlecht zu reproduzieren sei, kann widerlegt werden. Ebenso kann widerlegt werden, dass die Anzahl der in die Haut treffenden Härchen willkürlich ist. La Motte et al. 2009 hat gezeigt, dass es unerheblich für das Juckreizempfinden ist, ob 1 Härchen oder 6 Härchen innerhalb eines kleinen Areals in die Haut treffen. Somit ist das aufwendige Herstellen eines Insertors, bei dem einzelne Cowhagehärchen auf einen Stempel geklebt werden müssen,

unnötig. In der vorliegenden Studie werden demzufolge 40-45 Härchen mit kreisenden Bewegungen des Zeigefingers auf einem kleinen Areal eingerieben. Das Juckreizempfinden wird durch die Anzahl der Härchen, die in die Haut in dem markierten Feld eindringen, nicht beeinflusst. Das Abdecken der angrenzenden Haut verhindert, dass keine Härchen außerhalb des gekennzeichneten Areals eindringen. Diese Art der Cowhage-Applikation wurde bereits in einer vorherigen Studie angewandt und führt zu gut reproduzierbarem Juckreiz. Die Methode gilt für klinische Forschungszwecke als „gut geeignet“ (Papoiu et al. 2011).

Weitere Methoden, um die Eigenschaften des Juckreizes näher zu definieren und die im vorliegenden Modell zum Einsatz kommen, sind die Messung der Stärke und Dauer des Juckreizes (erfasst durch VAS), die Messung der Durchblutung im betroffenen Areal (Erythrometrie) und die Messung des Volumens einer pruritogen-assoziierten Hautreaktion (z.B. Quaddel, vermessen mit 3D-Volumetrie).

Juckreizintensität und Dauer:

Juckreiz ist ein subjektives Symptom und kann bis heute noch mit keiner objektiven Methode gemessen werden. Die VAS ist im Moment die am meisten verbreitete Methode, um die Intensität von Juckreiz zu erfassen (Reich et al. 2012; Phan et al. 2012; Ständer et al. 2017). Andere zur Verfügung stehende Methoden sind der „numeric rating scale“ (NRS) und der „verbal rating scale“ (VRS), welche ebenfalls hohe Aussagekraft in Bezug auf die Juckreizstärke besitzen. Beide Methoden NRS und VRS, stufen die Intensität etwas höher ein als die VAS (Phan et al. 2012). Reich et. al 2012 schreiben der VAS eine etwas höhere Aussagekraft in Bezug auf die Juckreizintensität zu. Eine neuere Studie vergleicht die VAS mit dem „Dynamic pruritus score“ (DPS) und kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl VAS, als auch DPS verlässliche Ergebnisse liefern. Allerdings gibt es bei DPS größere Übereinstimmung mit dem „Patients Benefit Index“ (PBI) (Ständer et al. 2017). Die DPS kann durchaus als eine Alternative zur VAS angesehen werden.

Intensität der Hautrötung:

Zur Messung der Erythemqualität wird das Mexameter® MX 18 - Courage -

Khazaka Electronic (Köln, Deutschland) verwendet. Bei der Messung wird der Blutfluss (Hämoglobinwert) in einem bestimmten Areal als Maß für die Intensität der Hautrötung herangezogen. Die Messwerte basieren auf der Absorbtionsfähigkeit des Gewebes. Je stärker die Durchblutung und je höher die Farbintensität des Gewebes, desto höher auch der Erythemwert. Ähnlich wie bei der Temperatur, lässt sich so eine Aussage über den Entzündungszustand der Haut treffen. Je höher die Intensität, desto stärker auch die Entzündung, bzw. desto stärker ist die Reaktion der Haut auf die juckreizerzeugenden Substanzen. Der Erythemindex kann durch Hyperpigmentierung der Haut beeinflusst werden. Auch unterscheiden sich die Werte je nach dem Oxidationszustand des Hämoglobins (Takiwaki et al. 1984, Feather et al. 1988). Zusätzlich kann die Messung durch zu festes Aufdrücken der Messsonde oder zu starke Körperbehaarung auf der zu messenden Region verfälscht werden. Die Messung in direktem Sonnenlicht muss vermieden werden. Histamin erzeugt eine sehr starke Hautrötung, Cowhage nur eine leichte aber dennoch gut abgrenzbare Veränderung der Hautrötung. Das Bild des Erythems, hervorgerufen durch die Histaminprovokation, reicht von einem gleichmäßig runden Erythem bis hin zu einem großflächigen und unregelmäßigen, mit einer Quaddel direkt um die Stelle der Provokation. Bei Cowhage sind die Reaktionen heterogener. Viele Probanden reagieren mit vereinzelt, kleinen Erythemen, die den Durchmesser von 3-4 mm nicht überschreiten. Bei anderen bildet sich kein Erythem, und wieder andere haben ein großes flächiges Erythem. Diese Methode scheint bei der Cowhagereaktion eher ungeeignet, da zu große individuelle Unterschiede zwischen den Reaktionen der Probanden bestehen. Bei der Histaminreaktion dagegen stellen sich die Messung des Erythems mit einem Lineal, sowie die Erfassung der Rötung mit dem Mexameter, als beständige und zuverlässige Methoden dar. Demzufolge können beide Parameter, Intensität der Rötung und auch Größe des Erythems, zur Beurteilung der Effekte von MPA oder eines anderen Juckreizmodulators herangezogen werden.

Quaddelbildung:

Die Quaddel ist eine typische Reaktion auf die Provokation der Haut mit Histamin. Der Durchmesser wird in dieser Arbeit mit einem durchsichtigen

Lineal gemessen und das Volumen mit dem Volumetriemessgerät erfasst. Um die exakte Ausdehnung einer Quaddel zu klinischen Forschungszwecken zu vermessen, wurden in der Vergangenheit subjektive Methoden angewandt. Bei der traditionellen Methode wird der Quaddeldurchmesser mit einem durchsichtigen Lineal gemessen (Aas et al. 1975). Bei einer anderen Methode die Quaddel mit einem Stift umrandet und ein durchsichtiger Klebestreifen darauf geklebt, um die Umrandung abzupausen. Der Klebestreifen wird auf ein Papier geklebt und zur Fixierung und Analyse des Ergebnisses kopiert (Ownby et al. 1982). Die erste Methode generiert kein Bild, die zweite ist sehr zeitaufwendig (Wöhrl et al. 2006). Beiden gemeinsam ist, dass sie relativ ungenau und nicht konsistent sind und vor allem nur zweidimensional. Beide Methoden werden im klinischen Alltag aber weiterhin angewendet, zu klinischen Forschungszwecken sind sie jedoch ungeeignet (Pijnenborg et al. 1996). Der Vorteil der 3D-Messmethode gegenüber der traditionellen Linealmessmethode liegt in besseren, gut reproduzierbaren Ergebnissen mit einer geringeren Variabilität (Dos Santos et al 2008). Zudem ist die dreidimensionale Messung genauer als die zweidimensionale. Die dreidimensionale Messung lässt darüber hinaus Aussagen über Höhe und Volumen der Hautveränderung zu.

Durch die Provokation mit Histamin entsteht das klassische Bild einer Quaddel. Histamin wird durch den Pricktest zugeführt oder bei mechanischer Reizung aus den Mastzellen ausgeschüttet und erzeugt eine erhöhte Durchlässigkeit der dermalen Blutgefäße. Es entsteht eine plateauförmige Erhebung der Haut direkt um das Gebiet der Provokation. Die Quaddel ist umgeben von einem roten Hof, der entweder kreisrund oder unregelmäßig geformt sein kann. Das Volumetriemessgerät erfasst die Quaddel dreidimensional. Nach statistischer Auswertung und mehrmaligem Messen lassen sich Aussagen über die Effekte von verschiedenen Modulatoren, wie MPA, Polidocanol oder Cromoglycat, hinsichtlich der Beeinflussung auf das Quaddelvolumen treffen.

Cowhageapplikation geht nur äußerst selten mit einer Quaddelbildung einher. Vereinzelt können Rötungen entstehen, sehr selten Miniquaddeln. Daher ist diese Methode nicht ausreichend, um Informationen über diese Art von Juckreiz zu gewinnen.

4.3 Zusammenfassung

Diese Studie bestätigt die Validität des Cowhage-Modells zur Erforschung von Juckreiz, insbesondere des PAR-2-vermittelten Pruritus. Auch die Prüfung verschiedener Substanzen auf ihre antipruritische Wirksamkeit ist mit diesem Modell möglich. Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um geeignete Substanzen gegen die verschiedenen Formen von Juckreiz zu finden. Empfehlungen für den klinischen Praktiker im Umgang mit Juckreiz auf entzündlicher und nicht-entzündlicher Haut können mit der Entdeckung neuer Substanzen ausgesprochen werden.

Ferner hat die Studie gezeigt, dass Glukokortikosteroide nicht unbedacht bei allen Formen von Juckreiz angewendet werden sollen. Sinnvoll ist die Anwendung nur zur Bekämpfung des Juckreizes auf primär entzündlicher Haut, wie bei einer Neurodermitis, Psoriasis oder dem kutanen T-Zell-Lymphom, wobei das breite Nebenwirkungsprofil in der Therapie beachtet werden muss. Der Benefit für den Patienten resultiert dabei aus der Unterdrückung des Entzündungsgeschehens. Glukokortikosteroide greifen nicht direkt in die pruritische Weiterleitung ein.

Topische Glukokortikosteroide werden noch immer von zahlreichen niedergelassenen Ärzten bei akuter und auch bei chronischer Urtikaria zur Juckreizlinderung verschrieben. Die vorliegende Studie bestätigt, dass dieser Einsatz keinen Nutzen für den Patienten hat. Glukokortikosteroide sollen deshalb bei Urtikaria und anderen chronischen Juckreizerkrankungen ohne offensichtliche epidermale Entzündung nicht mehr eingesetzt werden.

5. Literaturverzeichnis

- Aas K. Clinical and experimental aspects of standardization and purification of allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1975; 49: 44-54.
- Adcock I M, Peters M, Gelder C, Shirasaki H, Brown C R, Barnes P J; Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids *J Mol Endocrinol* 2011 (1) 1-7.
- Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:15–22.
- Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Excitation of mouse superficial dorsal horn neurons by histamine and/or PAR-2 agonist: Potential role in itch. *J Neurophysiol* 2009a; 102:2176-83.
- Akiyama T, Merrill AW, Carstens MI, et al. Activation of superficial dorsal horn neurons in the mouse by a PAR-2 agonist and 5-HT: Potential role in itch. *J Neurosci* 2009b; 29:6691-9.
- Akiyama T, Lerner EA, Carstens E. Protease-activated receptors and itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:219-35.
- Al-Ghnaniem R, Short K, Pullen A, Fuller et al. 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1463-1467.
- Andersen HH, Sørensen AR, Nielsen GA, et al. A Test-retest Reliability Study of Human Experimental Models of Histaminergic and Non-histaminergic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jul 5.
- Andrew, D, Craig, AD. Spinothalamic lamina 1 neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nature Neurosci*. 2001; 4, 72–77.
- Bailey B, Daoust R, Doyon-Trottier E, et al. Validation and properties of the verbal numeric scale in children with acute pain. *Pain* 2010; 149: 216-21.
- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 33:149-160, 1988.
- Barnes P-J. Molecular Mechanisms and Cellular Effects of Glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25:451– 468.
- Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43:1078-88.
- Bernhard JD. Itch and pruritus: what are they, and how should itches be classified? *Dermatol Ther* 2005; 18:288-91.
- Bigliardi PL, Tobin DJ, Gaveriaux-Ruff C et al. Opioids and the skin – where do we stand? *Exp Dermatol* 2009; 18:424-30.

Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:47-58.

Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May 11.

Carr CW, Veledar E, Chen SC. Factors mediating the impact of chronic pruritus on quality of life. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(6): 613–620.

Carstens EE, Carstens MI, Simons CT et al. Dorsal horn neurons expressing NK-1 receptors mediate scratching in rats. *Neuroreport* 2010; 21:303-8.

Castela E, Archier E, Devaux S, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 3): 47–51.

Cevikbas F, Steinhoff M, Ikoma A: Role of spinal neurotransmitter receptors in itch: new insights into therapies and drug development. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 742-9.

Curto L, Carnero L, López-Aventin D et al. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Oct;28(10): 1356-62

Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolylethylamine. *J Physiol* 1910; 41: 318-44.

Dalgard F, Svensson A, Holm JO et al. Self-reported skin morbidity among adults: associations with quality of life and general health in a Norwegian survey. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9: 120-5.

Dalgard F, Holm JO, Svensson A, et al. Self reported skin morbidity and ethnicity: a populationbased study in a Western community. *BMC Dermatol* 2007; 7:4.

Damian DL, Halliday GM, Barnetson RS. Prediction of minimal erythema dose with a reflectance melanin meter. *Br. J. Dermatol* 1997; 136:714.

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;115:1029-33.

Darsow U, Scharein E, Bromm B, et al. Skin testing of the prurito-genic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-alpha) at the dermal-epidermal junction. *Brit J Dermatol* 1997; 137: 415–7.

Davidson S, Zhang X, Yoon CH, et al. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci* 2007;27:10007-14.

De Jong AE, Bremer M, Schouten M, et al. Reliability and validity of the pain observation scale for young children and the visual analogue scale in children with burns. *Burns* 2005;31:198-204.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): S2k Leitlinie: Neurodermitis 31.03.2015. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027k_S2k_Neurodermitis_2015-03.pdf.

Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature Immunol* 2004; 5:752-60.

Dos Santos RV, Titus RG, Lima HC. Objective evaluation of skin prick test reactions using digital photography. *Skin Res Technol* 2007; 13:148-53.

Dos Santos RV, Mlynek A, Lima HC, et al. Beyond flat weals: validation of a three-dimensional imaging technology that will improve skin allergy research. *Clin Exp Dermatol* 2008; 6:772-5.

Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al. Central activation by histamine-induced itch: Analogies to pain processing: A correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain* 2001;92:295-305.

Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ et al. Histamine H₄ receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 176-83.

Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 118–126.

Endo Y. Simultaneous induction of histidine and ornithine decarboxylases and changes in their product amines following the injection of *Escherichia coli* lipopolysaccharide into mice. *Biochem Pharmacol* 1982;31: 1643-7.

Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Geramizadeh B, et al. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3338-44.

Feather JW, Ellis DJ, Leslie G. A portable reflectometer for rapid quantification of cutaneous haemoglobin and melanin. *Phys Med Biol* 1988; 33:711.

Fischer TW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Direct and Non-Direct Measurement Techniques for Analysis of Skin Surface Topography. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12:1–11.

Freitag G, Höppner T. Results of a postmarketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin. *Curr Med Res Opin*.

1997;13(9):529-37.

Friedman PM, Skover GR, Payonk G, et al. 3D in-vivo optical skin imaging for topographical quantitative assessment of non-ablative laser technology. *Dermatol Surg* 2002; 28:199-204.

Garbe C, Wolf G. *Topische Therapie. Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2005:1431-61.

Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 6:9-13.

Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR et al. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet Dermatol*. 2016 Feb;27(1):34-e10.

Greaves MW, Davies MG. Histamine receptors in human skin: Indirect evidence. *Br J Dermatol* 1982;107 suppl 23:101-5.

Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2009 Jan;18(1):35-43.

Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Feb;4(2):121-30.

Hägermark O. Influence of antihistamines, sedatives, and aspirin on experimental itch. *Acta Derm Venereol* 1973;53:363-8.

Hawro T, Lehmann S, Altrichter S, Fluhr JW, Zuberbier T, Church MK, Maurer M, Metz M. Skin provocation tests may help to diagnose atopic dermatitis. *Allergy*. 2016 Jul 29.

Hawro T, Saluja R, Weller K, et al. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge. *Allergy*. 2014a Jan;69(1):113-7.

Hawro T, Fluhr JW, Mengeaud V, et al. Polidocanol inhibits cowhage - but not histamine-induced itch in humans. *Exp Dermatol*. 2014b Dec;23(12):922-3.

Hayes MHS, Patterson DG. Experimental development of the graphic rating method. *Psychological Bulletin* 1921;18:98-9.

Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1–15.

Horta ML, Morejon LC, Da Cruz AW, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2006; 96:796-800.

Hsieh JC, Hägermark O, Stähle-Bäckdahl M, et al. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 1994; 72:3004-8.

Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, et al. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005; 113:148-154.

Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, et al. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Jun;30(2):64-70.

Jacobi U, Chen M, Frankowski G, et al. In vivo determination of skin surface topography using an optical 3D device; *Skin Research and Technology* 2004;10:207-14.

Jaspers S, Hopermann H, Sauermann G, et al. Rapid in vivo measurement of the topography of human skin by active image triangulation using a digital micromirror device. *Skin Res Technol* 1999;5:195-207.

Johanek LM, Meyer RA, Friedman RM, et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci* 2008;28:7659-69.

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

Jutel M, Watanabe T, Akdis M, et al. Immune regulation by histamine. *Curr Opin Immunol* 2002;14:735-40.

Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212–1221.

Kelso JM, Application of topical corticosteroids to sites of positive immediate-type allergy skin tests to relieve itching: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Feb;98(2):182-4.

Kini SP, DeLong LK, Veledar E, et al. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol*. 2011;147(10):1153–1156.

Kopyciok ME, Ständer HF, Osada N, et al. Prevalence and Characteristics of Pruritus: A One-Week Cross-sectional Study in a German Dermatology Practice. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jan;96(1):50-5.

Krause L, Shuster S: Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1199-1200.

LaMotte RH, Shimada SG, Green BG, et al. Pruritic and nociceptive sensations and dysesthesias from a spicule of cowhage. *J Neurophysiol*. 2009 Mar;101(3):1430-43.

Lee H, Naughton NN, Woods JH, et al. Effects of butorphanol on morphine-induced itch and analgesia in primates. *Anesthesiology* 2007;107:478-85.

- Leurs R, Smit MJ, Timmerman H. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther.* 1995 Jun;66(3):413-63.
- Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population; a census study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964;11:1-7.
- Luger TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;25:251-8.
- MacGlashan D Jr. Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S53–9.
- Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet* 1991;337:1387-93.
- Matterne U, Strassner T, Apfelbacher CJ, et al. Measuring the prevalence of chronic itch in the general population: development and validation of a questionnaire for use in large-scale studies. *Acta Derm Venereol* 2009;89:250-6.
- Matterne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, et al. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2013 Sep 4;93(5):532-7.
- Meding B, Liden C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults. Results from a population survey in Stockholm. *Contact Derm* 2001;45:341-5.
- Metz M, Ständer S, Chronischer Pruritus, *CME Dermatol* 2008; 3(3): 124–143.
- Metz M, Maurer M. Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 2007;28:234–41.
- Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, et al. Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 2010;22:268-73.
- Mirshahpanah P, Döcke WD, Merbold U, et al. Superior nuclear receptor selectivity and therapeutic index of methylprednisolone aceponate versus mometasone furoate. *Exp Dermatol* 2007;16:753-61.
- Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Dec;51(3):263-292.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- Nakano T, Andoh T, Lee JB, et al. Different dorsal horn neurons responding to histamine and allergic itch stimuli. *Neuroreport* 2008;19:723-26.
- Namer B, Carr R, Johaneck LM, et al. Separate peripheral pathways for pruritus

in man. *J Neurophysiol* 2008;100:2062-9.

Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:930-7.

Nojima H, Carstens MI, Carstens E. c-fos expression in superficial dorsal horn of cervical spinal cord associated with spontaneous scratching in rats with dry skin. *Neurosci Lett* 2003a;347:62-4.

Ohsawa Y, Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol Int.* 2014 Dec;63(4):533-42.

Ownby DR. Computerized measurement of allergen-induced skin reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:536-8.

Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, et al. Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch. *PLoS One*.2011;14;6(3):e17786.

Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, et al. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage* 2012;59:3611-23.

Papoiu AD, Valdes-Rodriguez R, Nattkemper LA, et al. A novel topical formulation containing strontium chloride significantly reduces the intensity and duration of cowhage-induced itch. *Acta Derm Venereol.* 2013 Sep 4;93(5):520-6.

Papoiu AD, Chaudhry H, Hayes EC, et al. TriCalm(®) hydrogel is significantly superior to 2% diphenhydramine and 1% hydrocortisone in reducing the peak intensity, duration, and overall magnitude of cowhage-induced itch. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015 Apr 24;8:223-9.

Park SB, Huh CH, Choe YB, et al. Time course of ultraviolet-induced skin reactions evaluated by two different reflectance spectrophotometers: DermaSpectrometer and Minolta spectrophotometer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:23.

Patricio ES, Costa R, Figueiredo CP et al, Mechanisms Underlying the Scratching Behavior Induced by the Activation of Proteinase-Activated Receptor-4 in Mice. *J Invest Dermatol.* 2015 Oct;135(10):2484-91.

Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):801-7.

Pfab F, Valet M, Sprenger T, et al. Temperature modulated histamine itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema - a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy* 2010;65:84-94.

Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, et al. Antipruritic treatment with systemic-opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:680.

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;92:502-7.

Pijnenborg H, Nilsson L, Dreborg S. Estimation of skin prick test reactions with a scanning program. *Allergy* 1996;51:782–8.

Rajka G. Latency and duration of pruritus elicited by trypsin in aged patients with itching eczema and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1969;49:401-3.

Reddy VB, Iuga AO, Shimada SG, et al. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J Neurosci* 2008;28:4331-5.

Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual Analogue Scale: Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:497-501.

Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: The skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006;86:1309-79.

Saiah M, Borgeat A, Wilder-Smith OH, et al. Epidural-morphine-induced pruritus: Propofol versus naloxone. *Anesth Analg* 78:1110-1113, 1994.

Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003;89:2441-8.

Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17:8003-8.

Schmelz, M., Schmid, R., Handwerker, H. O. et al. Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain* 2000a 123, 560–571.

Schmelz M, Michael K, Weidner C, et al. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000b;11:645-8.

Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, et al. Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol* 2002; 23:255-63.

Scholz O B, Schmerzmessung und Schmerzdiagnostik: Methoden, Analysen, Ergebnisse am Beispiel rheumatischer Erkrankungen. 1994: 69-74.

Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC

- Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol*. 1998 Apr-Jun;7(2-3):81-96. Review.
- Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, et al. Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol*. 2012;21(3):201-4.
- Siegrist J, Marmot M. Health inequalities and the psychosocial environment – two scientific challenges. *Soc Sci Med* 2004;58:1463-73.
- Silverberg JI, Hinami K, Trick WE, et al. Itch in the General Internal Medicine Setting: A Cross-Sectional Study of Prevalence and Quality-of-Life Effects. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Dec;17(6):681-690.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1139-1150.
- Spielhauer M. Mechanisms Underlying the Scratching Behavior Induced by the Activation of Proteinase-Activated Receptor-4 in Mice. *J Invest Dermatol*. 2015 Oct;135(10):2484-91.
- Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, et al. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1463-70.
- Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
- Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, et al. Targeting the Neurokinin Receptor 1 with Aprepitant: A Novel Antipruritic Strategy. *PLoS One*. 2010; 5(6).
- Ständer S, Blome C, Anastasiadou Z et al. Dynamic Pruritus Score: Evaluation of the Validity and Reliability of a New Instrument to Assess the Course of Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2017 Feb 8;97(2):230-234.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:411-7.
- Stefansson K, Brattsand M, Roosterman D, et al. Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases. *J Invest Dermatol* 2008;128:18-25.
- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: A novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003;23:6176-80.
- Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*. 2007 Aug 9;448(7154):700-3.
- Szepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 614-618.

- Takiwaki H, Shirai S, Kanno Y, et al. Quantification of erythema and pigmentation using a videomicroscope and a computer. *Br J Dermatol* 1984;131:85-92.
- Täuber U. Dermatocorticosteroids: structure, activity, pharmacokinetics. *Eur J Dermatol* 1994a;4:419-29.
- Täuber U. Pharmacokinetics and bioactivation of MPA. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994b;3 (Suppl. 1): 23–31.
- 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; 7:41-53.
- Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002;435:259-64.
- Tuckett RP, Wei JY. Response to an itch-producing substance in cat. II. Cutaneous receptor populations with unmyelinated axons. *Brain Res* 1987;413:95-103.
- Twycross R1, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003;96:7-26.
- van der Wal M, Bloemen M, Verhaegen P, Tuinebreijer W, de Vet H, van Zuijlen P, Middelkoop E. Objective color measurements: clinimetric performance of three devices on normal skin and scar tissue. *J Burn Care Res*. 2013;34(3):e187-94.
- Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):1–5.
- du Vivier A. Tachyphylaxis to topically applied steroids. *Arch Dermatol*. 1976;112:1245–1248.
- Von Baeyer CL, Spagrud LJ, McCormick JC, et al. Three new datasets supporting use of the numerical rating scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity. *Pain* 2009;143:223-7.
- Von Frey, M. Zur Physiologie der Juckempfindung. *Arch Neerl Physiol* 1922;7:142-5.
- Weber M, Lautenschlager S. Dermatologische Therapie: Einsatz topischer Steroide. *Schweiz Med Forum* 2006;6:341–348.
- Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol* 2009;89:339-50.
- Windaus A, Vogt W. Synthese des imidazolylethylamines. *Ber Dtsch Chem Ges* 1907;3:3691-5.

Wöhrl S, Vigl K, Binder M, et al. Automated measurement of skin prick tests: an advance towards exact calculation of wheal size. *Exp Dermatol* 2006;15:119-24.

Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, et al. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009;53:48-54.

Yamaura K, Oda M, Suwa E, et al. Expression of histamine H4 receptor in human epidermal tissues and attenuation of experimental pruritus using H4 receptor antagonist. *J Toxicol Sci* 2009;34:427-31.

Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, et al. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol* 2002;41:212-6.

Yosipovitch G, Ishiiji Y, Patel TS, et al. The Brain Processing of Scratching. *J Invest Dermatol* 2008;128:1806-11.

Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625–1634.

Zachariae R, Lei U, Haedersdal M, Zachariae C. Itch severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:508–514.

Zhai H, Frisch S, Pelosi A, Neibart S, Maibach HI. Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 352–357.

Zaumseil, A Kecskes, U Tauber and M Topert. Methylprednisolone aceponate MPA - a new therapeutic for eczema: a pharmacological overview. *Journal of Dermatological Treatment* 1992; 3, Suppl. 2, 3 – 7.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Allergy and Asthma European Network. European Dermatology Forum. World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868-87.

Anhang

Erhebungsbogen (CRF) Patientenversion

Study title: TOM-EP

Test site number (*underline/circle/mark the correct number*)

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

Forearm (*underline/circle/mark the correct site*)

Left	right
------	-------

Subject code: _____

Substance code: _____

Application/provocation time (time 0)::.....
(hr : min)Date of the test:/...../2012
(dd)/(mm)

Start of first sensations:seconds/.....minutes after application

Zeitpunkt	kein	so stark wie vorstellbar
0) juckend/ itching	I-----I	I-----I
1) juckend/ itching	I-----I	I-----I
2) juckend/ itching	I-----I	I-----I
3) juckend/ itching	I-----I	I-----I
4) juckend/ itching	I-----I	I-----I
5) juckend/ itching	I-----I	I-----I
6) juckend/ itching	I-----I	I-----I
7) juckend/ itching	I-----I	I-----I
8) juckend/ itching	I-----I	I-----I
9) juckend/ itching	I-----I	I-----I
10) juckend/ itching	I-----I	I-----I
11) juckend/ itching	I-----I	I-----I
12) juckend/ itching	I-----I	I-----I
13) juckend/ itching	I-----I	I-----I
14) juckend/ itching	I-----I	I-----I
15) juckend/ itching	I-----I	I-----I

Erhebungsbogen (CRF) Arztversion

Study title: TOM-EP

Subject's code: Test date (dd/mm/):/...../2012

Sex:, Age:

Medical history:	NO	YES	if YES, please specify
Allergic rhinitis			
Allergic asthma			
Atopic dermatitis			
Other skin disorders			
Neurological disorders (pareses, sensory deficits)			
Psychiatric disorders (depression, somatoform disorders)			
Other health problems			

Therapy

Medication taken in the last 2 weeks/dose	NO	YES	Indication - diagnosis	Date of therapy initiation	Date of therapy termination (if not continued)

Pigmentation

Forehead	
Upper arm (lateral)	
Upper arm (medial)	
Underarm (flexor)	

Temperature in the room:

Humidity in the room:

Einwilligungserklärung



CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

KLINIK FÜR DERMATOLOGIE,
VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE



Klinik mit zertifiziertem
Qualitätsmanagementsystem nach
DIN EN ISO 9001:2008

ALLERGIE-CENTRUM-CHARITÉ

Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier
forsten.zuberbier@charite.de

Tel. +49 30 450 518 135
Fax +49 30 450 518 919
www.derma.charite.de
www.allergie-centrum-charite.de
www.ecarf.org



Interdisziplinäre allergologisch-pneumologische Sprechstunde
Prof. Dr. med. K.-C. Bergmann

Sprechstunden für Atopische Dermatitis, Nahrungsmittelallergie
und Berufsdermatologie/Umweltmedizin
Prof. Dr. med. M. Worm

Sprechstunden für Urtikaria, Angioödem, Pruritus und Mastozytose
Prof. Dr. med. M. Maurer

Berlin, den 22.05.2012

Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie: Charakterisierung und Validierung eines innovativen diagnostischen Verfahrens zur Bestimmung und Messung von Juckreizqualitäten und –stärke

Hiermit erkläre ich

.....
Vorname Name Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird von der Studienleitung eingetragen):

dass ich durch Herrn/Frau
(Name des Studienarztes / der Studienärztin)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen mit dem Studienarzt/der Studienärztin zu klären.

Mir wurde verbindlich zugesichert, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformation und der Einwilligungserklärung mit Versions-Datum 22.05.2012 erhalten.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftl. Direktor); Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (lfd. OÄ)
Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor); Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung); Prof. Dr. med. M. Worm (Lehre)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliederperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450 50 | www.charite.de

- 2 -

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden,

1. dass meine für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch den Studienarzt erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern;
2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden;

Berlin, den

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr eine Kopie der Studieninformation und der Einwilligungserklärung übergeben habe.

Berlin, den

.....
Name

.....
Unterschrift des aufklärenden Studienarztes

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 Klinikleitung: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Zuberbier (geschäftl. Direktor)
 Prof. Dr. med. E. Stockfleth (stellv. geschäftl. Direktor); Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi (Ist.-OÄ)
 Prof. Dr. med. M. Maurer (Forschungsdirektor); Prof. Dr. med. W. Sterry (Forschung); Prof. Dr. med. M. Worm (Lehrw.)

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Maria Römhild, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirkung von Methylprednisolonaceponat auf experimentell erzeugte Juckreizformen“ 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 dem/der Betreuer/in, 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."

Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martin Metz für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit. Ich danke ihm für seine begleitende Unterstützung, seine hilfreiche Kritik und für seine Geduld.

Ausserdem möchte ich Herrn Dr. Tomasz Hawro für seine Ratschläge und Betreuung während der Studie danken. Ein Dank gilt auch Jonas Seebrecht, Veronika Seiberl und Veronika Graf für die kompetente Beratung.

Ein besonderer Dank geht an meinen Freund, Johannes Graf, meine Familie und an meine lieben Freundinnen, die mir sehr viel Kraft geben und immer für mich da sind.