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

DISSERTATION

Untersuchung zu Mechanismen des Placeboeffektes bei Patienten mit atopischer Dermatitis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Theresa Sabine Bartholomäus
aus Augsburg

Datum der Promotion: 16.06.2018

Für meine Mutter
und meinen Freund Daniel
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 3

Abkürzungsverzeichnis 5

1 Abstrakt 7

2 Einleitung 11

2.1 Atopische Dermatitis 11

2.1.1 Epidemiologie 11

2.1.2 Genetik und Pathogenese 12

2.1.3 Zentrale Pathomechanismen von Juckreiz und psychische Effekte 16

2.1.4 Klinik und Symptomatik 18

2.1.5 Therapie 20

2.1.6 Lebensqualität 23

2.2 Placebo/ Placeboeffekt 24

2.2.1 Definition Placebo/ Placeboeffekt 24

2.2.2 Bedeutung des Placeboeffektes für den Juckreiz 25

2.3 Nocebo/ Noceboeffekt 26

2.4 Methoden zur Auslösung des Juckreizes bei atopischer Dermatitis 26

2.5 Fragestellung 29

3 Material und Methoden 30

3.1 Probanden 30

3.2 Material 33

3.2.1 Serumgewinnung 33

3.3 Methoden 33

3.3.1 Untersuchungsablauf 33

3.3.2 SCORAD 43

3.3.3 Numerische Ratingskala 46

3.3.4 Pricktest 47

3.4 Statistische Auswertung 47

4 Ergebnisse 49

4.1 Analyse des subjektiven Parameters „Juckreizstärke“ von Verum- und Placebogruppe anhand der numerischen Ratingskala 49

4.2 Analyse der objektiven Parameter von Verum- und Placebogruppe 55
4.2.1 Erythemfläche 55
4.2.2 Quaddelgröße 61
4.2.3 SCORAD 68
4.2.4 β-NGF 73

5 Diskussion 74

5.1 Auswirkung des Placeboeffektes auf die subjektive Juckreizlinderung 74

5.2 Objektiver Nachweis von Placeboeffekten beim Schmerz 76

5.3 Möglichkeiten und Grenzen der β-NGF Messung im Blut 79

5.4 Ausblick zu objektiven Parametern zum Nachweis des Placeboeffektes bei Juckreiz 82

6 Zusammenfassung und Ausblick 87

7 Literaturverzeichnis 89

8 Abbildungsverzeichnis 102

9 Tabellenverzeichnis 104

10 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung 105

11 Publikationsliste 106

12 Lebenslauf 107

13 Danksagung 108

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BVDD	Berufsverband der deutschen Dermatologen
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CI	Confidence interval
CLA	Cutaneous leucocyte-associated antigen
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CyA	Cyclosporin A
DZ	Dendritische Zellen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DNB	Deutscher Neurodermitis Bund
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FcεRI	High-affinity receptor for the fragment crystallizable region of immunoglobulin E
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G	Gauge
GINA	Global Initiative for Asthma
IDEZ	Inflammatorische dendritische epidermale Zellen
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IFN	Interferon
LZ	Langerhanszellen
LDH	Lactatdehydrogenase
M	Mittelwert
MΦ	Makrophagen
MZ	Mastzellen
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume

mRNA	Messenger ribonucleic acid
N	Anzahl der Probanden
NaCl	Natriumchlorid
NGF	Nerve growth factor
NRS	Numerische Rating Skala
p-Wert	Signifikanzwert
PAR-2	Protease-aktivierter Rezeptor 2
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PG	Placebogruppe
r	Korrelation
rpm	Revolutions per minute
SCORAD	Severity scoring of atopic dermatitis index
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SP	Substanz P
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Corticosteroide
TEWL	Transepidermal water loss
TH0-Zellen	Naive T-Helfer-Zellen
TH1-Zellen	Typ 1- T-Helferzellen
TH2-Zellen	Typ 2- T-Helferzellen
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor alpha
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
VG	Verumgruppe
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid

1 Abstrakt

HINTERGRUND: Die atopische Dermatitis gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von circa 10-25% zu den häufigsten Hauterkrankungen. Juckreiz ist ein Hauptsymptom dieser Erkrankung. Zwar werden Antihistaminika häufig zur Behandlung des Juckreizes bei Patienten mit atopischer Dermatitis eingesetzt, jedoch zeigen diese eine große Varianz in ihrer Wirksamkeit. Schmerz und Juckreiz werden zum Teil über gemeinsame Nervenfasern übertragen. Im Bereich der Analgesieforschung wurde die schmerzreduzierende Wirkung des Placeboeffektes durch viele Studien nachgewiesen. Ziel dieser Arbeit war es, die Intensität und Dauer des Placeboeffektes bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu untersuchen. Hierzu wurde der Effekt eines Placebo- und Verumpräparates gekoppelt mit Konditionierung und Instruktion auf die Stärke eines künstlich ausgelösten Juckreizes bei Probanden mit atopischer Dermatitis untersucht.

MATERIAL UND METHODEN: Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in zwei Gruppen (Placebo/ Verum) eingeteilt. An zwei Untersuchungstagen erfolgte in einem vorgegebenen psychologischen Rahmen die Auslösung von Juckreiz mit einer Histaminlösung. Dieser psychologische Rahmen beinhaltete die Eigenschaften des Placebos (Infusion, Beschriftung), die Umgebung (Krankenhaus), das Verhalten des Arztes (Worte, Haltung) sowie die Interaktion mit dem Patient.
Die Probanden erlernten nach gezielter Informationsvermittlung und Handlungsanweisung (Instruktion) Reiz-Reaktions-Assoziationen durch wiederholte Reizkopplung (Konditionierung). Die Verumgruppe erhielt intravenös eine pharmakologisch aktive Infusion (das Antihistaminikum Dimetindenmaleat) verdeckt verabreicht ohne Konditionierung und Instruktion. Die Placebogruppe erhielt intravenös eine pharmakologisch inaktive Infusion (Kochsalz) offen verabreicht mit Konditionierung und Instruktion. Als Erhebungsparameter wurden die subjektive Juckreizstärke, die Quaddelgröße und die Erythemfläche analysiert. Bei jedem Probanden wurde darüber hinaus der Schweregrad der atopischen Dermatitis vor und nach der Untersuchung erhoben.

ERGEBNISSE: In der Verumgruppe waren die Juckreizstärke ($p=0.009$) und Erythemfläche ($p<0.001$) nach der Intervention am ersten Untersuchungstag signifikant vermindert, jedoch nicht die Quaddelgröße ($p=0.179$). In der Placebogruppe waren die

Juckreizstärke ($p<0.001$), die Erythemfläche ($p=0.041$) und die Quaddelgröße ($p=0.025$) nach der Intervention am ersten Tag signifikant vermindert. Der Gruppenvergleich bezüglich der Juckreizintensität am ersten Untersuchungstag zeigte nach Intervention einen signifikanten Unterschied ($p=0.004$). Der Juckreiz war in der Placebogruppe weniger stark als in der Verumgruppe. Jedoch ließ sich in der Verumgruppe eine signifikant kleinere Erythemfläche feststellen ($p=0.025$) als in der Placebogruppe. Die Veränderungen der Quaddelgrößen waren im Gruppenvergleich nicht unterschiedlich ($p=0.212$).

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die Konditionierung und die Erwartung signifikante Wirkungen in einem experimentellen Juckreiz-Modell haben. Bezüglich der Juckreizstärke war eine pharmakologisch inaktive Infusion im Kontext einer Konditionierung und Instruktion einer pharmakologisch aktiven Substanz gegenüber überlegen. Durch die Konditionierung und Steigerung der Erwartung kann die Wirkung von juckreizreduzierenden Medikamenten bei Patienten mit atopischer Dermatitis signifikant verstärkt werden.

Abstract

BACKGROUND: With a lifetime prevalence of about 10-25% atopic dermatitis (AD) belongs to one of the most common skin diseases. Pruritus is the main symptom of AD. Although antihistamines are often used to treat pruritus in AD patients, these show a high variance regarding their effectiveness. Pain and pruritus show many similarities in the neurophysiological pathway. In the field of analgesia the pain-reducing impact of the placebo effect has already been demonstrated in many studies. In this work the intensity and duration of the placebo effect in patients with AD was examined. Therefore, the effect of a placebo and verum linked to conditioning and instruction on the intensity of a histamine-induced itch in AD patients was studied.

MATERIAL AND METHODS: The probands were randomly divided into two groups (placebo/ verum). At two consecutive examination days pruritus was triggered by intracutaneous application of histamine embedded in a defined psychological setting (placebocharacteristics: infusion, marking; environment: hospital; physician's behaviour: words, attitude; interaction with the patient). The probands learned stimulus-response-associations by the repeated link of stimuli (conditioning). The verum group received the pharmacological active infusion (the antihistamine dimetindenmaleat) without conditioning and instruction in a hidden setting. The placebo group received the pharmacological inactive infusion (sodium chloride) with conditioning and instruction in an open setting. Data of the subjective parameter itch intensity, but also whealsize and flaresize were assessed. Furthermore the AD severity from each patient was determined before and after the experiment.

RESULTS: The verum group showed a significant lower itch intensity ($p=0.009$) and smaller flaresize ($p<0.001$), but no significant change in the whealsize ($p=0.179$) after the intervention. The placebo group also presented a significant lower itch intensity ($p<0.001$), a significant smaller flaresize ($p=0.041$) and whealsize ($p=0.025$). The itch intensity after intervention was significantly ($p=0.004$) different among the investigated groups. The itch in the placebo group was less intense than in the verum group. By contrast, the verum group showed a significant smaller flaresize ($p=0.025$). Changes in the whealsize showed no significant difference in the group comparison ($p=0.212$).

CONCLUSION: The results of this study show that the use of conditioning and expectation is significantly effective in an experimental itch model. The pharmacological inactive infusion was superior to the pharmacological active infusion in the context of conditioning and instruction. The findings of this study suggest that the effect of antipruritic therapeutics can be significantly increased by the application of conditioning and expectation in AD patients.

2 Einleitung

2.1 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatits (AD, Synonym: Neurodermitis, endogenes Ekzem, atopisches Ekzem) ist eine chronisch-entzündliche [1] Hauterkrankung, die schubweise verläuft [9, 18] und zum atopischen Formenkreis gehört. Hierzu zählen neben der Neurodermitis, das allergische Asthma und die allergische Rhinitis [2, 3]. Atopie (griechisch atopos = am falschen Ort) wird definiert als eine polygen vererbte Bereitschaft zur Entwicklung einer oder mehrerer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis [2]. Es handelt sich bei diesen Erkrankungen um eine genetisch bedingte Überempfindlichkeit der Haut und Schleimhaut gegen Umweltstoffe, die mit einer erhöhten IgE-Produktion einhergehen kann [22]. Der Begriff wurde erstmals 1923 von Coca und Cooke eingeführt [34] und hat eine weit zurückreichende Geschichte. Schon Kaiser Augustus und zwei weitere Familienmitglieder aus dem julisch-claudischen Kaiserhaus zeigten vor mehr als 2000 Jahren Zeichen der Atopie [3]. In den 1980er Jahren führten Wissenschaftler Pricktestungen durch und bestimmten allergen-spezifische IgE-Werte [3]. Es zeigte sich, dass 20-30% der Neurodermitiker zum einen keine Sensibilisierung auf Aero- und Nahrungsmittelallergene haben [3] und zum anderen nicht zwangsläufig erhöhte IgE-Werte haben müssen [13]**.** Diese Patienten wiesen jedoch das gleiche klinische Hautbild auf wie Patienten mit Sensibilisierung [3, 24]. Die AD wird deshalb eingeteilt in eine atopische (extrinsische) Form, die IgE-assoziiert ist und mit Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale auftreten kann sowie eine nichtatopische (intrinsische) Form, die nicht IgE-assoziiert ist und zumeist ohne assoziierte Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale auftritt [13, 24, 26].

2.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der AD ist in den letzten 30 Jahren angestiegen [3]. Weltweit sind circa 10-20% der Kinder und 1-3% der Erwachsenen betroffen [71]. Die Prävalenzraten weltweit haben sich verdoppelt oder zum Teil verdreifacht [19, 47]. Es wird angenommen, dass die Lebenszeitprävalenz zwischen 10-25% liegt [44]. In Deutschland leiden zwischen 2 und 10% der Bevölkerung an den Symptomen einer Neurodermitis [42]. Dies bedeutet gemäß der Schätzung des DNB, dass es in Deutschland circa drei Millionen Betroffene

gibt [47]. In den Leitlinien der DDG und des BVDD wird eine Häufigkeit von 8-16% für Schulanfänger in Deutschland mit dieser Hauterkrankung angegeben [26, 47]. Erwachsene haben mit 2-4% eine deutlich geringere Prävalenz [47]. Bezüglich der Frage, ob eher Frauen oder Männer an einem atopischen Ekzem erkranken, finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. Olesen et al. berichten, dass bei Kindern von 0 bis 1 Jahr das Verhältnis männlich zu weiblich 1:1.25 beträgt, bei Kindern von 1 bis 2 Jahren 1:0.8 [43]. Eine andere Studie hingegen zeigte ein Überwiegen von weiblichen Betroffenen [43], mit einem Verhältnis von 1.5:1 [1]. Der Inzidenzgipfel der Erkrankung befindet sich in den ersten drei Lebensmonaten [3, 22]. Bei circa 90% der betroffenen Kinder manifestiert sich die Krankheit vor dem fünften Lebensjahr [8]. Als mögliche Ursachen dafür werden veränderte Lebensumstände sowie eine verbesserte Hygiene angenommen [36]. In ländlichen Gegenden treten Allergien seltener auf [29] und weniger Menschen erkranken an einer AD als in den Städten [19]. Da die Prävalenz der AD auch bei Gruppen ähnlichen genetischen Ursprungs stark variiert, wird derzeit angenommen, dass Umgebungsfaktoren eine erhebliche Rolle für die Ausprägung der Erkrankung spielen [19].

2.1.2 Genetik und Pathogenese

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist vielfältig und noch nicht bis ins Detail erforscht und verstanden [1, 2]. Es wird angenommen, dass ein Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren für die Krankheitsentstehung ursächlich ist [1, 18]. Zudem scheinen psychologische Faktoren [91], immunologische und neurovegetative Veränderungen sowie Barrierefunktionsstörungen bedeutsam zu sein [2, 18].

Für die Entwicklung einer AD ist unter anderem die genetische Konstellation richtungsweisend [1]. Die Veranlagung für die Ausbildung von Krankheiten des atopischen Formenkreises wird über verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen vererbt [2]. In Zwillingsstudien zeigte sich bei homozygoten Zwillingen eine genetische Übereinstimmung von 75%, bei Heterozygoten waren es 23% [2]. Wenn beide Elternteile an einer atopischen Erkrankung leiden, beträgt das Risiko des Kindes daran zu erkranken 60-80% [2, 26]. Ist kein Elternteil Atopiker, erkranken durchschnittlich 27% der Kinder an Neurodermitis [1]. Für die Entstehung der AD spielen neben vielen weiteren Loci vor allem die Chromosomregionen 1q21, 3q21, 5q31, 16q, 17q25 und 20p

eine Rolle [4, 19]. Der Genlocus 11q13 [79] kodiert für den hochaffinen IgE-Rezeptor, FcεRI [36, 80]. Die Vererbung erfolgt über mütterliche Allele [80]. Trotz einer genetischen Vorbelastung kann die Manifestation der Erkrankung ausbleiben und durch Präventionsmaßnahmen abgeschwächt oder sogar verhindert werden [2].

Ebenso spielen Umweltfaktoren eine wichtige Rolle für die Manifestation der Erkrankung [22]. Das oftmals junge Erkrankungsalter lässt darauf schließen, dass bereits in utero und im Kleinkindalter Umwelteinflüsse zur Entstehung der AD beitragen [22]. So wird unter anderem das Rauchen während der Schwangerschaft als Risikofaktor für die steigende Prävalenz atopischer Erkrankungen verantwortlich gemacht [79]. Die „Hygiene-Hypothese“ wird als Erklärungsmodell für die Zunahme IgE-abhängiger allergischer Erkrankungen herangezogen [19]. Sie besagt, dass das Immunsystem durch den verringerten Kontakt mit Antigenen, bedingt durch zunehmende Hygiene, ins Ungleichgewicht gerät [68]. Demnach können Infektionen sowie mikrobieller Kontakt im Kindesalter der Entwicklung einer TH2-Zell-gesteuerten Allergie vorbeugen [19]. Als Ursache für die steigende Inzidenz der AD in den Industriestaaten werden der höhere Lebensstandard, bessere hygienische Verhältnisse sowie der Einsatz von Antibiotika und Impfungen diskutiert [3]. Kinder von Akademiker-Eltern haben ein größeres Risiko eine Atopie zu entwickeln als Kinder von Nicht-Akademiker-Eltern [29].

Weitere Triggerfaktoren, die die Entstehung der atopischen Dermatitis begünstigen, sind psychische, emotionale oder auch körperliche Belastungen [37], Infekte, Klimaveränderungen, bestimmte Nahrungsmittel oder inhalative Allergene [1, 2]. Sowohl im Tiermodell, als auch bei Menschen führt psychische Belastung zu einer verstärkten Ausschüttung von endogenen Glukokortikoiden, die das Gleichgewicht der Hautbarriere stören können [31].

Das Auftreten der AD wird in kalten, trockenen Gebieten öfter beobachtet als in feuchten, tropischen Ländern [1]. Im Herbst und Winter kann aufgrund der kalten, trockenen Luft eine Verschlechterung des Hautbildes auftreten [2]. Schwitzen oder häufiges Händewaschen, sowie hormonelle Faktoren können zudem zu einer Verschlechterung der Erkrankung beitragen [2].

Zu den ein atopisches Ekzem begünstigenden Nahrungsmitteln gehören scharfe Gewürze, Kaffee, Zitrusfrüchte und -säfte, Tomaten sowie Konservierungsstoffe [2]. Bei bis zu 35% der AD Kinder kann der Verzehr von Nahrungsmittelallergenen wie

Kuhmilch, Hühnerei oder Weizen [71] das Auftreten und die Schwere der AD begünstigen [4].

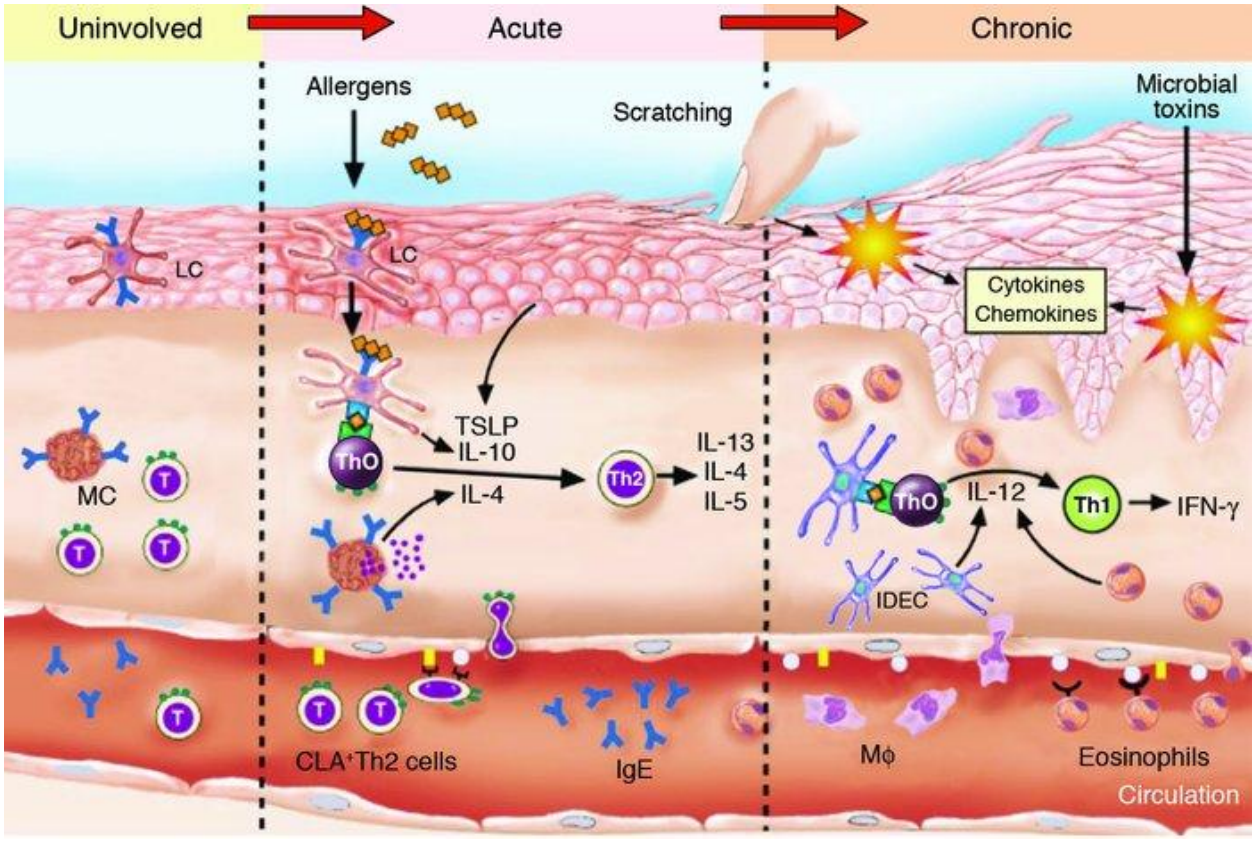

Abbildung 1: Immunologische Signalwege bei AD [145]

Im Blut von AD Patienten zirkulierende TH2-Zellen führen zu erhöhten Serum IgE-Spiegeln und Eosinophilie. Sie exprimieren den Homingrezeptor CLA und können mit LZ und MZ interagieren. LZ und MZ wirken an der TH2-Zell-Entwicklung mit. Durch Allergene, Kratzen oder Bakterientoxine werden Keratinozyten aktiviert und setzen proinflammatorische Zytokine und Chemokine frei. Dies führt zur Expression von Adhäsionsmolekülen an der Gefäßwand. Dadurch können sich die Entzündungszellen in der Haut ausbreiten. Das von Keratinozyten freigesetzte TSLP und das von den DZ freigesetzte IL-10 treiben ebenfalls die TH2-Zelldifferenzierung an. In akuten Läsionen findet man eine erhöhte Zahl an TH2-Zellen, wohingegen in chronischen Läsionen IDEZ, Makrophagen und Eosinophile durch IL-12 Produktion einen Wechsel vom TH2- zum TH1-Zellmilieu sowie eine erhöhte IFN-γ Expression verursachen. Abdruckgenehmigung des Journal of Allergy and Clinical Immunology

Wie in Abbildung 1 dargestellt, sind verschiedene Zellarten und Faktoren am Krankheitsgeschehen der AD beteiligt [1]. In der Haut eines Neurodermitikers zeigen sich typischerweise vermehrt T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Makrophagen, Mastzellen und eosinophile Zellen sowie aktivierte Keratinozyten [4]. Bei Erkrankten zeigt sich ein Ungleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zellen, mit einem Übergewicht von TH2-Zellen [1, 2]. Durch äußere Reize werden Chemokine und Zytokine (TNF-α, IL-1) von Keratinozyten, Mastzellen und DZ freigesetzt und binden an Rezeptoren des Gefäßendothels [19]. Dadurch wird ein Signalweg in Gang gesetzt sowie die Expression

von Zelladhäsionsmolekülen [19]. Dies ermöglicht den Entzündungszellen in das Gewebe zu infiltrieren [19]. TH1-Lymphozyten produzieren IL-2, IFN-γ und TNF [30]. TH2-Lymphozyten produzieren IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 und IL-13 [30]. In vitro konnte eine vermehrte IL-4 Produktion auch von Keratinozyten von Neurodermitikern festgestellt werden [15]. Diese Interleukine fördern die Differenzierung und Aktivierung der Eosinophilen [30] und geben den B-Lymphozyten das Signal für die Produktion von IgE [1, 15]. Die durch TH2-Zellen gebildeten Zytokine bewirken neben der Vermehrung und Differenzierung der B-Lymphozyten eine Unterdrückung der TH1-Zell-Aktivität [1]. Nach Kontakt mit einem Allergen kommt es über eine IgE-Bindung zur Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten mit Freisetzung von Histamin und anderen proinflammatorischen Botenstoffen [1]. Die APZ (LZ, IDEZ, MΦ) bei AD exprimieren den IgE-bindenden hochaffinen Fcε Rezeptor I [4, 15, 19]. 80% der Betroffenen weisen erhöhte Gesamt-IgE-Werte (>150kU/L) im Serum, eine Sensibilisierung auf Aero- und Nahrungsmittelallergene sowie eine begleitende allergische Rhinitis oder Asthma auf [4]. Bei ca. 20% ist das Gesamt-IgE nicht erhöht [15]. Dann spricht man von intrinsischer atopischer Dermatitis [2]. Dieser Subtyp tritt meistens nach dem 20. Lebensjahr auf und Betroffene zeigen keine Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittel- oder inhalativen Allergenen [4]. Bei Erwachsenen sind die IgE-Antikörper vor allem gegen Katzenepithelien, Hausstaubmilben und Gräserpollen, bei Säuglingen eher gegen Hühnerei und Kuhmilch gerichtet [2].

Beim Übergang vom akuten in das chronische Stadium verändern sich die Arten der Immunantwort. Im akuten Stadium dominiert die TH2-Zellantwort, wohingegen im chronischen Zustand die TH1-Zellantwort führt [1]. Im Gegensatz zu Hautgesunden oder nicht betroffenen Hautbereichen von AD Patienten zeigt sich in der akut betroffenen Haut dieser eine höhere Expression von mRNA für IL-4, -5 und -13 [19]. Die Anzahl an IFN-γ oder IL-12 mRNA exprimierenden Zellen ist in betroffenen Hautbereichen von Patienten mit AD erniedrigt [19].

Zu den neurovegetativen Störungen bei Patienten mit atopischer Dermatitis zählt die abgeschwächte β-adrenerge und verstärkte α-adrenerge und cholinerge Reaktivität [2]. Durch minimale Reize wird bei Patienten mit Neurodermitis die Mediatorfreisetzung aktiviert [2]. Dies führt zu einer Verstärkung der Entzündung und über die Stimulation von TH2-Zellen wiederum zur Erhöhung der IgE-Produktion [2]. Die exakte Interaktion zwischen dem Immunsystem der Haut und dem Nervensystem ist noch nicht vollständig

erforscht [36]. Es ist bereits nachgewiesen, dass sich durch Belastung des Organismus die Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen im Blut von Patienten mit AD verändern können [36]. Verantwortlich dafür können Neuropeptide sein, die im Blut und den epidermalen Nervenfasern sitzen [36]. Bei AD Patienten wurden unter anderem erhöhte Werte von NGF und SP im Plasma beschrieben und korrelieren positiv mit der Krankheitsaktivität [36].

Für die Entstehung einer atopischen Dermatitis spielen auch eine gestörte Wasserretentionsfunktion sowie eine veränderte Permeabilitätsbarrierefunktion eine Rolle [20]. Der Grund hierfür ist eine genetisch gestörte epidermale Differenzierung der Keratinozyten und eine veränderte Lipidzusammensetzung im Stratum corneum [26], die zum typischen klinischen Bild der Xerosis cutis (trockene Haut) beitragen [21]. Auch nicht betroffene Hautareale zeigen einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust im Gegensatz zu Hautgesunden [31, 36].

Zudem zeigten Palmer et al., dass bei AD eine Loss-of-Function Mutation im Filaggrin-Gen vorliegt, die ebenfalls zur Trockenheit der Haut beiträgt [10, 27]. Circa 25% der Patienten mit AD haben diese Mutation [32]. Diese führt zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich [3] sowie einer erhöhten Permeabilität [2]. Durch die erhöhte Permeabilität können vermehrt Antigene in die Haut eindringen [19]. Die Antigene in der Haut können eine Zytokinfreisetzung und Förderung der Entzündungsreaktion bewirken [26]. Patienten mit einer Mutation des Filaggrin-Gens zeigen eine besonders stark ausgeprägte Form der AD mit chronischem Verlauf [10].

2.1.3 Zentrale Pathomechanismen von Juckreiz und psychische Effekte

Vor über 340 Jahren definierte der deutsche Physiker Samuel Hafenreffer [87] Juckreiz als eine unangenehme Empfindung, die zu einem Kratzreflex führt [56, 69, 87]. Juckreiz ist das zentrale Symptom bei Patienten mit AD [138] und dient als Selbstschutzmechanismus der Haut [69, 88]. Er kann durch chemische Mediatoren, mechanische oder thermale Stimuli hervorgerufen werden [56]. Zudem kann Juckreiz im zentralen Nervensystem unabhängig von peripherer Stimulation entstehen [69].

Nach Stimulation durch exogene oder endogene Mediatoren [56] übertragen high-affinity Rezeptoren der freien Nervenenden in der Epidermis und Dermis über unmyelinisierte C-Nervenfasern [56] den Juckreiz von der Peripherie zu den Neuronen

der Hinterwurzelganglien [69] und anschließend in das Rückenmark [56]. Von der Lamina I im Hinterhorn des Rückenmarks erfolgt nach Kreuzung der kontralateralen Seite die Weiterleitung primär in den Thalamus und anschließend in verschiedene stimulierende cerebrale Gebiete, den anterioren cingulären Cortex, die Insula [87, 133] sowie primäre und sekundäre somatosensible Cortices [56].

Über den peripheren Axonreflex werden mastzellstimulierende Neuropeptide wie Substanz P freigesetzt. Durch die anschließende Freisetzung von Histamin, Tryptase und IL-31 kommt es zur Juckreizverstärkung [56].

Es existieren zahlreiche Mediatoren, die an der Juckreizentstehung beteiligt sein können [133]. Zu diesen zählen Histamin, Proteasen, Opioide, SP und CGRP [133].

NGF ist ein Neurotrophin, das die Nervendichte der Haut reguliert [88]. In betroffener Haut von Patienten mit AD zeigten sich im Vergleich zu Hautgesunden erhöhte NGF-Werte [88] und eine erhöhte Hautnervendichte [133]. Im Tierversuch konnte festgestellt werden, dass NGF Neuropeptide wie SP und CGRP hochreguliert [88]. SP und NGF dienen zudem als Marker der Krankheitsaktivität bei Patienten mit AD [37, 91].

Die Lebensqualität Betroffener wird durch die Erkrankung stark beeinträchtig. Sie leiden häufig unter Depressionen, Angstzuständen, Minderwertigkeitskomplexen, Konzentrationsschwierigkeiten [138] und Schlaflosigkeit [101]. Psychischer Stress und AD Symptome scheinen einen Teufelskreislauf zu bilden [37]. In Studien konnte gezeigt werden, dass Stress die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse stimuliert [37]. Dadurch kommt es zu einem Zellshift in Richtung TH-2 Zellen, zur Freisetzung von Neuropeptiden und Neurotrophinen, welche die Entwicklung und Ausprägung der AD beeinflussen sowie eine Dysfunktion der epidermalen Barriere induzieren [37]. Durch die stressinduzierte freigesetzte Kaskade kommt es zu einer Senkung der Juckreizschwelle [37]. Der genaue Mechanismus wie Stress die AD beeinflusst ist nicht vollständig erforscht [37].

Es ist nachgewiesen, dass sich die zentrale Verarbeitung von Juckreiz bei Patienten mit AD im Vergleich zu Hautgesunden unterscheidet [138]. Die nicht-sensorischen Cortices (anteriorer und posteriorer cingulärer Cortex und dorsaler lateraler präfrontaler Cortex), die zuständig für Gefühle, Belohnungsempfinden und Erinnerung an unangenehme Empfindungen sind, werden bei Patienten mit AD aktiviert [138].

Aus diesem Grund sind Entspannungsverfahren zur Stressreduktion und Verhaltenstherapien essentiell in der Behandlung der AD [37].

2.1.4 Klinik und Symptomatik

Die Definition der ersten Diagnosekriterien für die AD erfolgte 1980 durch Hanifin und Rajka [7, 100]. Heutzutage werden entweder die Kriterien nach Hanifin und Rajka (vier Majorkriterien + 23 Minorkriterien, von denen jeweils mindestens drei erfüllt sein müssen) [100] oder die 1997 durch Williams et al. eingeführten U.K. Diagnostik Kriterien (Juckreiz + drei oder mehr Minorkriterien) [7, 26] angewandt. Betroffene zeigen ein typisches klinisches Bild abhängig vom Alter des Auftretens der Neurodermitis [2]. Die Erkrankung zeigt einen wechselhaften Krankheitsverlauf mit Schüben unterschiedlicher Schwere und Dauer [32]. Zu den typischen Hautveränderungen zählen neben einer generalisierten Hauttrockenheit [1] Erytheme, Papeln, Seropapeln, Bläschen, Erosionen, Lichenifikation, Prurigoknoten und Schuppung [2]. Diese Erscheinungen sind zumeist von starkem Juckreiz begleitet [1], der durch Kratzen an den befallenen Stellen die Entstehung von Hautläsionen begünstigt [2]. Der chronische Reiz verschlimmert sich und die Patienten geraten in einen schwer zu durchbrechenden Circulus Vitiosus, den sogenannten Juckreiz-Kratz-Zyklus wie in Abbildung 2 dargestellt [26]. Dieser Kreislauf begünstigt das Auftreten von Lichenifikation [22], Trockenheit und Kratzdefekten [17]. Die Kratzdefekte können eine Eintrittspforte für Keime [17], wie unter anderem Staphylokokken, Streptokokken und Herpesviren darstellen [2]. Dabei sind besonders die Herpesviren als Auslöser des Eczema herpeticatum gefürchtet [2]. Staphylococcus aureus wird bei mehr als 90% der betroffenen Patienten mit chronischen Läsionen gefunden [24]. Die Toxine von Staphylococcus aureus fördern die Entzündungsreaktion der atopischen Dermatitis über eine direkte T-Zell-Aktivierung [24].

Abbildung 2: Juck-Kratz-Kreislauf [11]
Abdruckgenehmigung der Beiersdorf AG

Die erhöhte Anzahl von sensorischen Nervenfasern in der AD Haut und die hohe Sensitivität dieser Nervenfasern für juckreizauslösende Faktoren tragen zur Herabsetzung der Juckreizschwelle bei den Betroffenen bei [101]. Diese Nervensensibilisierung ist typisch für Patienten mit atopischem Ekzem [101].

Sowohl die Morphologie als auch die Lokalisation der AD sind altersabhängig [2]. Bei Säuglingen manifestiert sich die Neurodermitis eher exsudativ-exanthematisch [26]. Sie zeigen den sogenannten Milchschorf mit gelb-bräunlichen Krusten auf erythematösem Grund im Kopf- und Gesichtsbereich [2, 12]. Oftmals treten die Ekzeme an den Streckseiten der Extremitäten auf [2]. Die Windelregion bleibt ausgespart [2, 26]. Ab dem ersten Lebensjahr steht die generalisierte Trockenheit im Vordergrund mit einem ekzematösen Befall der Beugeseiten [2]. Bevorzugt befallen sind Kniekehlen, Ellenbeugen, Handgelenke, Nacken und Lider, Fußrücken, seitliches Gesicht und Hände [26]. Hierbei scheint die Dicke der Haut eine Rolle zu spielen [31]. Hautareale, die eine schmale Epidermis aufweisen, wie das Augenlid, Unterarmbeugeseiten oder retroaurikulär sind deshalb häufiger betroffen [31]. Zusätzlich zu den oben genannten Hauterscheinungen weisen viele Neurodermitiker atopische Stigmata auf, die in der folgenden Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind [36].

- laterale Ausdünnung der Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen)
- tiefer Haaransatz (pelzmützenartig)
- infraorbital doppelte Lidfalte (Dennie-Morgan-Falte)
- Ohrläppchenrhagaden
- weißer Dermographismus
- Ekzeme an Lidern, Fingerkuppen, Zehenspitzen (Pulpitis sicca), Vulva, perianal, Lippen, Händen, Mamillen [3]
- hypopigmentierte, schuppende, nicht entzündliche Herde im Gesicht (Pityriasis alba)
- Unverträglichkeit von Wolle
- Hyperlinearität der Handflächen und Fußsohlen

Tabelle 1: Atopische Stigmata [2]

Im Erwachsenenalter zeigen sich zumeist flächige Ekzeme in den Beugen, am oberen Thorax und im Gesicht mit Papeln und Knoten [2]. Die Intensität der Erkrankung lässt in der Regel mit zunehmendem Alter nach [26]. Eine Ausheilung der AD ist in jedem Alter möglich, besonders häufig jedoch im Kindesalter [26].

2.1.5 Therapie

Die Therapie der Neurodermitis sollte individuell an den Patienten angepasst werden und ist abhängig von Hautzustand, Alter und aktuellen Beschwerden [2]. Sie setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen [2]. Hierzu gehören topisch und systemisch verabreichte Medikamente, Phototherapie und die Basispflege der Haut [2]. Der elementare Therapie-Baustein für jeden Patienten ist neben der Vermeidung auslösender Trigger und Allergene [9] die konsequente Rückfettung der Haut mittels Basispflege [26]. Harnstoff ist im Stratum corneum bis zu 70% vermindert, so dass dieser sehr häufig therapeutisch zum Einsatz kommt, um die Hydratation wieder herzustellen [26].

Zur akuten antientzündlichen Behandlung kommen seit mehr als 50 Jahren lokale Glukokortikoide zum Einsatz [14]. Sie haben neben dem immunsuppressiven Effekt noch antientzündliche, antiproliferative und gefäßverengende Wirkungen und führen dadurch zur Linderung des Juckreizes, Verbesserung des Hautbildes und letztlich auch

zur Verbesserung der Lebensqualität [14]. Alternativ können topische Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus eingesetzt werden, da diese nicht zur Atrophie der Haut führen [2, 12]. Ein frühzeitiger Einsatz bei ersten Entzündungszeichen kann den Corticosteroideinsatz reduzieren [19]. Tacrolimus und Pimecrolimus vermindern die Entwicklung von Ekzemen [4], indem sie Calcineurin von aktivierten T-Zellen hemmen und somit die T-Zell-Aktivierung verhindern [9]. Berth-Jones et al. zeigten, dass sich durch eine Erhaltungsbehandlung (zweimal pro Woche, einmal täglich 0,05%ige Fluticasonpropionat-Creme) mit dem Kortikosteroid Fluticason bei Erwachsenen das Rezidivrisiko für das Auftreten des atopischen Ekzems verringert [28]. Zusätzlich zur Basis- beziehungsweise antientzündlichen Lokaltherapie kann eine UV-Licht Therapie angewandt werden [2]. Der Einsatz von H1-Antihistaminika wird aktuell zur Therapie der atopischen Dermatitis nicht mehr empfohlen [44]. Es gibt keine Evidenz für den eindeutigen Nutzen von H1-Antihistaminika zur Juckreizbehandlung bei Patienten mit AD [44]. Jedoch kann der Einsatz im akuten Schub und bei schweren Verläufen durch den zum Teil juckreizlindernden und sedierenden Effekt gerechtfertigt werden [4, 44]. Häufig ist die Haut von AD Patienten mit Staphylococcus aureus besiedelt [3]. Bei einer Superinfektion kann der Einsatz von Antibiotika sinnvoll sein, um die Besiedlung zu reduzieren [12, 16]. Wenn die AD sehr schwer ausgeprägt ist, sollte eine systemische Behandlung erfolgen [2]. Hierbei wird eine kurzfristige Stoßtherapie mit oralen Glukokortikoiden oder längerfristig die Gabe von Immunsuppressiva eingesetzt [2]. Als Immunsuppressiva kommen Cyclosporin A, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil zur Anwendung [2]. Der Einsatz von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil erfolgt off-label bei Cyclosporinkontraindikation oder fehlendem Ansprechen [44]. Abbildung 3 zeigt die verschiedenen Behandlungsstufen der AD. In einer aktuellen Studie zeigte erstmalig der Einsatz eines Biologikums Dupilumab (IL 4/ 13-Rezeptor-Antikörper) eine klinische Verbesserung der atopischen Dermatitis [23].

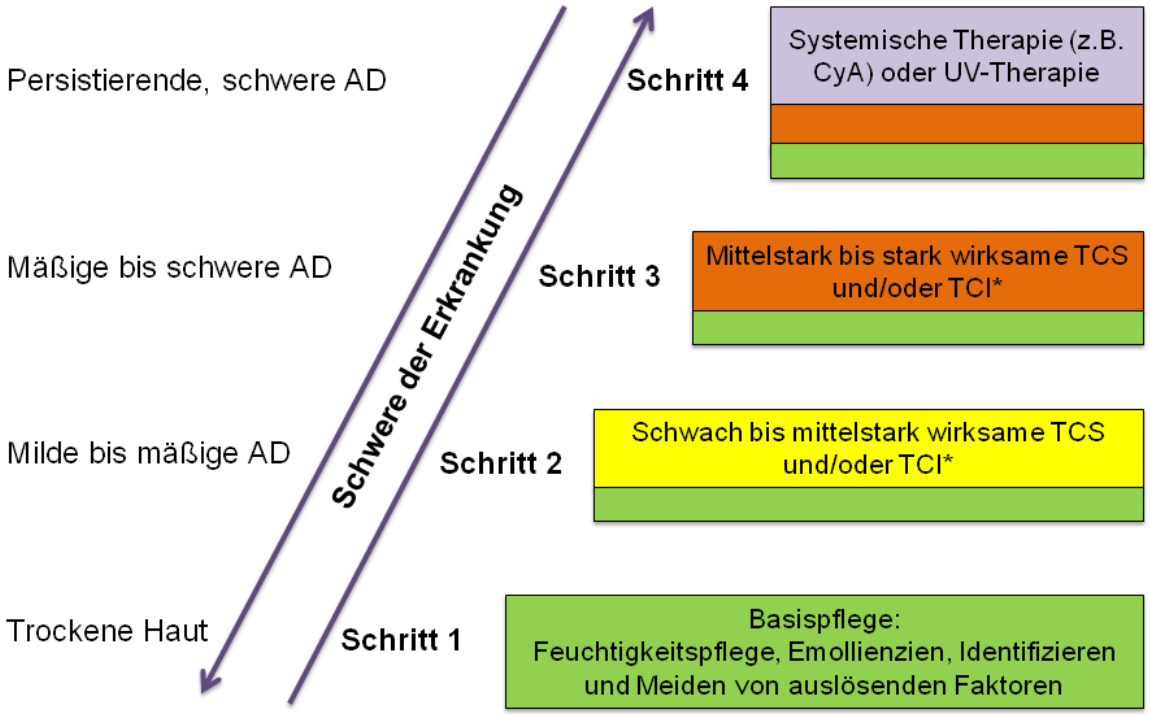

Abbildung 3: Stufenschema zur Therapie von Patienten mit AD [4]
Abdruckgenehmigung des Journal of Allergy and Clinical Immunology

Weitere Behandlungsmöglichkeiten der AD sind die Klimatherapie im Hochgebirge oder am Meer [2]. Bei Säuglingen kann Stillen präventiv auf die Neurodermitisentstehung wirken [4]. Zur Minimierung der Risikofaktoren sollte die aktive und passive Exposition gegenüber Rauch vermieden werden [2]. Die Wohnung sollte staubarm und trocken sein [2]. Auf das Halten von Haustieren sollte verzichtet werden [2]. Der Einsatz von allergen- und milbendichten Bettbezügen hat sich zur Reduktion der Allergenbelastung durch Hausstaubmilben bewährt [3]. Viele Patienten machen Diäten und verzichten auf allergenenthaltende Lebensmittel, obgleich es nicht wissenschaftlich erwiesen ist, dass diese die AD verursachen [33]. Durch Patientenschulung sowie mittels psychologischer Betreuung können Betroffene lernen das „Kratz-Juckreiz-Kratz-Verhalten“ zu kontrollieren [9] und haben die Möglichkeit den komplexen Umgang mit ihrer Krankheit zu erlernen [32]. Aufgrund der durch Stress ausgelösten Veränderung der Neuropeptide und der damit verbundenen Verschlechterung der AD ist eine psychosomatische Mitbetreuung der Betroffenen inklusive der Familie mit Strategien zur Stress- und

Krankheitsbewältigung hilfreich und wirkt sich positiv auf den Krankheitsverlauf aus [3, 12].

2.1.6 Lebensqualität

Die AD ist eine weit verbreitete und häufige Hauterkrankung, die die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt [45]. Nachgewiesen ist, dass neben den körperlichen Beschwerden psychosoziale Belastungen bestehen können [46]. Die Betroffenen fühlen sich aufgrund der Unberechenbarkeit der Erkrankung dieser oftmals ausgeliefert [46]. Durch die äußere Erscheinung und den sehr starken Juckreiz stellt die AD eine große physische und psychische Belastung dar, welche die Lebensqualität Betroffener deutlich mindert [38]. Zur Erfassung der Lebensqualität bei AD kommen verschiedene Fragebögen zum Einsatz [39, 41, 42, 46].
Bei der Berufswahl können Neurodermitiker eingeschränkt sein, vor allem bei Berufen, die mit erhöhter Hautbelastung zum Beispiel Feuchtarbeit oder auch häufigem Händewaschen oder Desinfizieren einhergehen [2]. Aufgrund des hohen Leidensdrucks sind AD Patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollgruppen signifikant häufiger depressiv und ängstlich [32]. Lewis-Jones et al. zeigten, dass Kinder mit AD im Vergleich zu Kindern mit Psoriasis oder Akne eine verminderte Lebensqualität haben [39]. Finlay und Khan wiesen nach, dass es sich bei Erwachsenen hinsichtlich der Lebensqualität ähnlich verhält [40]. Aus diesen Gründen ist es wichtig mit den Patienten gemeinsam im Rahmen von Schulungen interdisziplinär zu arbeiten, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen [12] und auch die Familienmitglieder mit in die Behandlung einzubeziehen [38].

2.2 Placebo/ Placeboeffekt

2.2.1 Definition Placebo/ Placeboeffekt

Die klassische Definition des Begriffes Placebo (lateinisch „Ich werde gefallen“) [54] beschreibt ein wirkstofffreies Arzneimittel [51], wie zum Beispiel Kochsalzlösung, oder einen chirurgischen Scheineingriff eingebettet in einen psychologischen Kontext [62]. Dieser Kontext beinhaltet die Eigenschaften des Placebos (Farbe, Form, Geschmack, Geruch), die Umgebung (Krankenhaus, Zuhause) sowie das Verhalten (Worte, Haltung) und die Interaktion zwischen Patient und Arzt [62].

Erstmals untersucht wurde der Placeboeffekt in den 1960er Jahren bei Tieren und in den späten 1970er Jahren beim Menschen [62]. Es gibt viele Placeboeffekte [57] mit unterschiedlichen biologischen Mechanismen [50, 52] auf neuroanatomischer, neurophysiologischer, biochemischer und zellulärer Ebene [54]. Beim psychobiologischen Placebophänomen [50, 52, 55] wird die positive psychische und körperliche Reaktion nicht auf die spezifische Wirksamkeit einer Behandlung zurückgeführt, sondern auf den psychosozialen Kontext [52, 57]. Durch Vorerfahrungen bezüglich der therapeutischen Wirkung wird der Placeboeffekt auch als Lernphänomen beschrieben [58, 62]. Mittels Verabreichung eines Placebos wird eine Scheintherapie simuliert, von der die Patienten eine Linderung ihrer Beschwerden erwarten [49, 57]. Hierbei spielt der psychologische Kontext der Behandlung eine Schlüsselrolle [50]. Durch verbale Suggestion oder sensorische Stimuli gekoppelt mit dem Placebo soll dem Patienten glaubhaft vermittelt werden, dass die Beschwerden sich bessern [50]. Placeboeffekte können durch Erwartungshaltungen der Patienten oder durch die klassische Konditionierung nach Pawlow ausgelöst werden [53, 57, 58]. Diese Erwartungshaltung entsteht durch verbale Instruktionen, Umgebungsfaktoren, den emotionalen Zustand, Vorerfahrungen sowie die Interaktion mit dem Untersucher [54]. Zudem tragen der Glaube, Vertrauen und Hoffnung ebenfalls zur Entwicklung eines Placeboeffektes bei [55]. Bei der klassischen Konditionierung wird ein neutraler Stimulus (Form, Farbe, Größe einer wirkstofffreien Tablette) mit einem unkonditionierten Stimulus (pharmakologischer Effekt eines Medikamentes) gekoppelt [74]. Dadurch entsteht eine Assoziation zwischen diesen beiden Stimuli [74]. Der neutrale Stimulus wird zum konditionierten Stimulus, der zu ähnlichen Effekten führt wie das Medikament [74, 77]. Alle Reize, die im Zusammenhang mit der Juckreizsituation

auftreten, können zum konditionierten Stimulus werden [137]. Es ist nachgewiesen, dass dieser Effekt zur Wirkung der Therapie bei Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Depressionen, Angst [50], gastrointestinalen Erkrankungen, Übelkeit, Müdigkeit und Schmerz beiträgt [48]. Neben den beiden Mechanismen der Konditionierung und Erwartung dürfen weitere Variablen nicht unbeachtet gelassen werden [66]. Zu diesen zählen Motivation, Lerneffekt, Erfahrung, Behandlungseffekt, persönliche Einstellung und Angst [66].

2.2.2 Bedeutung des Placeboeffektes für den Juckreiz

Quälender Juckreiz ist das zentrale Symptom der AD und die wirksame Behandlung von Juckreiz ist besonders wichtig, um Beeinträchtigungen der Lebensqualität sowie kratzbedingte Hautverschlechterungen zu vermeiden. Die Standardtherapie des Juckreizes besteht hauptsächlich aus der Verabreichung von topischen Corticosteroiden oder Calcineurininhibitoren [14] und nicht selten Antihistaminika [35]. Diese zeigen jedoch eine große Varianz bezüglich ihrer Wirksamkeit [35]. In den letzten Jahren ist das Wissen über Mechanismen des Placeboeffektes gewachsen [55]. Im Bereich der Schmerzwahrnehmung wurden bereits viele Placebostudien durchgeführt [58, 78, 113, 115, 116, 119, 121, 122, 125, 127]. Für den Juckreiz hingegen gibt es kaum Placebostudien [48, 70]. Narkus et al. untersuchten mittels einer Meta-Analyse den Placeboeffekt bei der Behandlung der allergischen Rhinitis mit der spezifischen Immuntherapie [72]. Die Ergebnisse zeigten über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren eine deutliche Wirksamkeit des Placebos im Vergleich zur Behandlung mit dem Verum, wobei die subkutane Verabreichung eines Placebopräparates wirksamer war als die sublinguale Applikation [72]. Das wiederum zeigt, dass die Art der Verabreichung eines Placebos eine entscheidende Rolle für das Ausmaß des Placeboeffektes spielt [72]. In einer weiteren Meta-Analyse von placebokontrollierten Studien wurde der Placeboeffekt bei Patienten mit Asthma und Typ-1-allergischen Erkrankungen nachgewiesen [73]. Es zeigte sich, dass solche Patienten empfänglicher für einen Placeboeffekt sind, als Patienten mit zum Beispiel Bluthochdruck. Diese Erkenntnis unterstützt die psychogene Komponente für Typ-1-allergische Erkrankungen [73]. Die Placeboforschung ist ein komplexes Feld mit Untersuchungen aus Bereichen der Psychologie, Psychophysiologie, Pharmakologie und Neurophysiologie [62]. Auf psychologischer Ebene spielen sowohl Erwartungen als auch Konditionierungsprozesse

bei der Entstehung des Placeboeffektes eine zentrale Rolle [48]. Ob und inwieweit die Konditionierung auch bei dem Syndrom Juckreiz zum Placeboeffekt beiträgt, ist bisher kaum untersucht [48]. Da durch verbale Suggestionen Noceboeffekte vermittelt werden, sind durch verbale Suggestionen auch Placeboeffekte denkbar [48]. Studien mit erwartungsbasierten Placeboprotokollen zeigten, dass die Erwartung physiologische Prozesse beeinflussen kann [59]. Zudem wurde sowohl beim Menschen, als auch beim Tier ein immunmodulierender Effekt durch die Placebokonditionierung beschrieben [59].

2.3 Nocebo/ Noceboeffekt

Ein Nocebo (lateinisch „Ich werde schaden“) ist eine sich scheinbar negativ auswirkende Substanz [5, 6], bei deren Verabreichung eine Verschlechterung der Situation suggeriert wird [6].

Der Noceboeffekt ist das Gegenteil des Placeboeffektes [62]. Aufgrund der ethischen Problematik [6] ist dieser bis heute weniger erforscht als der Placeboeffekt [5]. Wird ein Placebo in einem negativen psychosozialen Kontext angewandt, kann es zu einem Nocebo werden und einen Noceboeffekt auslösen [62]. Hierbei sind für Nebenwirkungen und ungewollte Effekte negative Vorerfahrungen und Erwartungen verantwortlich [5, 62]. Diese Erwartungen können unbewusst sein oder auch auf Lernmechanismen wie der Konditionierung beruhen [6].

2.4 Methoden zur Auslösung des Juckreizes bei atopischer Dermatitis

Mediator	Rezeptoren an sensorischen Hautnervenfasern	Mechanismus	Kommentar
Histamin	H_1 - H_3	Juckreizinduktion via Rezeptorstimulation	Antihistaminika oft wirkungslos
Acetylcholin	Muskarinerge- (M1, M5), Nikotin-Rezeptoren an autonomen Nerven	Juckreiz- und Schmerzinduktion via Rezeptorstimulation	Juckreizinduktion bei atopischer Dermatitis
Bradykinin	Bradykinin Rezeptoren (B_1, B_2)	Schmerzinduktion, Nervenfasersensibilisierung	
Serotonin (5-HT)	5-HT_3 Rezeptoren	Juckreizinduktion via Rezeptorstimulation	Behandlung mit Serotoninantagonisten wirkungslos
Endothelin	Endothelin A Rezeptor	Juckreizinduktion via Rezeptorstimulation	

Capsaicin, Anandamid	Vanilloidrezeptor Subtyp 1	Juckreiz- und Schmerzinduktion via Rezeptorstimulation	Effektive topische Behandlung von Juckreiz mit Capsaicin
Tryptase	Proteinase-aktivierter Rezeptor 2	Juckreizinduktion via Rezeptorstimulation	
Prostaglandine	Nicht applizierbar	Potenzierung von histamininduziertem Juckreiz	
Interleukine (IL-2,4,6)	IL-6 Rezeptor an Nervenfasern	IL-2: Aktivierung Subpopulation kutaner C-Fasern	IL-4: unbekannt
NGF, Neurotrophin-4	Nicht applizierbar	Eventuell Sensibilisierung von Nervenfasern	
Opioid Peptide	μ, δ Rezeptoren	Modifizierung von peripher und zentral induziertem Juckreiz via Rezeptorstimulation	Effektive Juckreizbehandlung mit Opioidantagonisten
Cannabinoide	Cannabinoid Rezeptoren (CB_1, CB_2)	Suppression von histamininduziertem Juckreiz via Rezeptorstimulation	
Menthol	Kälte- und mentholaktivierte Kanäle	Juckreizreduktion via Rezeptorstimulation	Effektive topische Behandlung von Juckreiz
VIP, Neurotensin, Secretin, Somatostatin	Nicht applizierbar	Mastzelldegranulation	
SP, Neurokinin A	Neurokininrezeptor (NKR 1-3) auf Mastzellen	Mastzelldegranulation	
CRH	Nicht applizierbar	Mastzelldegranulation	
CGRP	Nicht applizierbar	Unbekannt	
Bombesin	Nicht applizierbar	Unbekannt	Assoziation Opioid-System?
Leukotriene	Nicht applizierbar	Unbekannt	

AD = atopische Dermatitis, CGRP = Calcitonin gene - related peptide, CRH = Corticotropin - releasing hormone, SP = Substanz P, NGF = Nerve growth factor, VIP = Vasoaktives intestinales Peptid

Abbildung 4: Moleküle, die Juckreiz auslösen [69]
Abdruckgenehmigung durch Archives of Dermatology

Viele Jahrzehnte galt der Juckreiz als Subqualität des Schmerzes [60]. Diese Meinung wurde jedoch 1997 widerlegt, als erstmals kutane, ausschließlich histaminsensible unmyelinisierte C-Fasern nachgewiesen wurden [60]. Jedoch können auch andere C-Faser-Klassen, die für die Schmerzweiterleitung verantwortlich sind, durch Cowhage, Histamin oder Capsaicin induzierten Juckreiz leiten [60]. Probanden, denen Histamin oder Cowhage appliziert wurde, berichteten, dass sie eine Mischung aus Juckreiz und

Schmerz empfanden [61]. Cowhage ist eine Substanz, die einen starken Juckreiz auslöst [60]. Diese auch als Juckpulver bekannte Substanz kommt in den feinen Oberflächenhärchen der Früchte der sogenannten „Juckbohne“ (Mucuna Pruriens) vor [60]. Berührt man die Haut mit diesen Härchen, kommt es durch die Cystein Protease Mucunain durch die Stimulation von kutanen polymodalen C-Fasern am PAR-2 Rezeptor zur Juckreizauslösung ohne reflektorische Rötung [67]. Es wurde kürzlich gezeigt, dass die Haut von AD Patienten eine verstärkte Expression des PAR-2 Rezeptors aufweist [67]. Cowhage verursacht einen brennenden Juckreiz, der häufig bei AD beobachtet wird [67]. Dieser Juckreiz ist stärker als durch Histamin ausgelöster Juckreiz [67]. Die Juckreizauslösung ist histaminunabhängig [61]. In den letzten Jahren wurde standardmäßig zur experimentellen Juckreizauslösung Histamin eingesetzt [67]. Durch Histaminfreisetzung aus den Mastzellen wird ebenfalls Juckreiz ausgelöst [63]. Zudem verändert Histamin die Durchlässigkeit der Kapillaren und führt zur Quaddelbildung [63]. In einigen Studien zeigten jedoch Patienten mit AD eine geringere Quaddelbildung nach intrakutaner Histaminapplikation [64]. Ursächlich hierfür ist ein Gewöhnungseffekt der durch erhöhte systemische Histaminwerte, andere Entzündungsmediatoren und Neuropeptide auftreten kann [64]. Allerdings wird Juckreiz nicht ausschließlich durch Histamin ausgelöst (siehe Abbildung 4).

2.5 Fragestellung

In der Schmerzforschung ist die klinische Wirkung von Placebos durch zahlreiche Studien belegt worden [66, 115, 128]. Dagegen gibt es nur wenige Untersuchungen zu Mechanismen und Intensität von Placebos bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Es war Ziel der vorliegenden Arbeit anhand des subjektiven Parameters „Juckreizstärke“ und der objektiven Parameter „Erythemfläche“, „Quaddelgröße“ und „β-NGF Konzentration im Serum“ die Wirkung eines wirkstofffreien Präparates gekoppelt mit Konditionierung und Instruktion im Vergleich zu einem Präparat mit pharmakologischer Wirkung (Antihistaminikum) nachzuweisen. Hierzu wurden 38 Patienten mit AD prospektiv randomisiert und in einem aus der Schmerzforschung gewählten sogenannten Open-Hidden-Modell untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte sowohl telefonisch, als auch über Flyer und Poster auf dem Gelände der Charité, Universitätsmedizin Berlin sowie durch Anzeigen im Intranet der Charité. Die Telefondaten stammten aus der Datenbank der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Berlin. Die Teilnehmer wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ein positives Ethikvotum der Ethikkomission des Landes Berlin lag vor (Kennzeichen 09/0301-EK10).

Für die Fragestellung dieser Arbeit wurden 41 Probanden der einfach verblindeten, prospektiven, monozentrischen Studie mit atopischer Dermatitis ausgewählt. 38 davon konnten eingeschlossen werden.

In der vorliegenden Arbeit werden 17 und 21 Stichproben aus zwei Untersuchungsgruppen näher betrachtet. Die Randomisierung erfolgte 1:1, wobei eine Gleichverteilung der Geschlechter angestrebt wurde. Die Teilnahme war freiwillig. Es wurde eine Aufwandsentschädigung (Fahrkostenpauschale) gestellt. Ein Rücktritt von der Studie war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Alle Probanden, sowohl weiblich als auch männlich, waren, wie in Tabelle 2 beschrieben, im Alter zwischen 18 und 65 Jahren.

	Verumgruppe	**Placebogruppe**
N	21	17
Alter in Jahren	33,57 ± 13,31	29,24 ± 8,45
Geschlecht (w/m)	15/6	12/5

Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung (Alters- und Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen), Mittelwerte (Standardfehler)

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt:

Einschlusskriterien
• Vorliegen einer ärztlich diagnostizierten atopischen Dermatitis nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980)
• leichter bis mittelschwerer Hautzustand (SCORAD < 50 Punkte), keine akuten Ekzeme am Unterarm
• Alter 18 – 65 Jahre
• mindestens 14 Tage vor der Untersuchung keine Einnahme von Antihistaminika
• mindestens 14 Tage vor der Untersuchung keine lokale anti-entzündliche Behandlung (zum Beispiel topische Steroide, topische Immunmodulatoren, topische Antihistaminika) an der zu testenden Hautstelle (Unterarm)
• mindestens 1 Monat vor der Untersuchung keine entzündungshemmende systemische Behandlung (zum Beispiel Steroide, Immunsuppressiva)
• mindestens 1 Monat vor der Untersuchung keine Ultraviolettlichtbestrahlung
• keine Einnahme trizyklischer Antidepressiva, Hydroxyzin, Ketotifen
• Basisjuckreiz ≥3 Punkte im Screening
• Patienten beider Geschlechter
• weibliche Patienten mit ausreichender Kontrazeption (Verhütungsmethoden 1. Wahl mit Wirksamkeit weniger als 1-2 von 100 Frauen pro Jahr schwanger, zum Beispiel orale Verhütungsmethoden wie Pille, Minipille oder Hormonpflaster, Hormonimplantat, Hormonspirale, 3-Monats-Spritze)
• negativer Schwangerschaftstest
• ausreichende Deutschkenntnisse in Wort und Schrift
• vollständig freiwillige Teilnahme
• Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung durch den behandelnden Prüfarzt

Tabelle 3: Übersicht Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien
• schwerer Hautzustand (SCORAD > 50 Punkte)
• Vorliegen einer Histaminunverträglichkeit/ -allergie
• Einnahme eines Antihistaminikums
• laufende oder innerhalb der letzten 4 Wochen durchgeführte systemische Behandlung (zum Beispiel Steroide, Immunsuppressiva)

- Ultraviolettlichtbestrahlung innerhalb der letzten 4 Wochen
- Abweichungen der hämatologischen und biochemischen Laborwerte von entsprechenden Normwerten (Sicherheitslabor)
- schwangere Frauen (positiver Schwangerschaftstest), stillende Frauen oder Frauen ohne ausreichende Kontrazeption
- Patienten in Notfallsituationen
- Patienten mit schwerwiegenden Herzkreislauferkrankungen
- Patienten mit schwerwiegenden Störungen der Leber-, Nieren- oder Schilddrüsenfunktion
- Patienten mit Immunsuppression
- Patienten mit Tumorerkrankungen
- Patienten mit schweren asthmatischen Beschwerden (GINA > 2)
- Patienten mit Einnahme eines ß-Blockers
- nicht einwilligungsfähige Patienten
- Patienten mit Glaukom (Grüner Star) oder Blasenhalsverengung (zum Beispiel Prostatavergrößerung)
- gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Beruhigungs- oder Schlafmitteln
- Alkohol- oder Drogenabusus erhoben über Anamnese
- aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienung von Maschinen in den nächsten 24h
- absehbare medizinische und psychologische Komplikationen
- Unterbringung des Patienten in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
- Infektionen der Haut (Keimverschleppung)
- akute oder chronische Ekzeme am Testort (zum Beispiel atopisches Ekzem)
- entzündliche oder degenerative Hautveränderungen (zum Beispiel Ichthyosis, Sklerodermie)
- generalisierte Urtikaria oder urtikarieller Dermographismus
- Überempfindlichkeit gegenüber einem der sonstigen Bestandteile der Prüfsubstanzen

Tabelle 4: Übersicht Ausschlusskriterien

3.2 Material

3.2.1 Serumgewinnung

Jedem Probanden wurden an beiden Untersuchungstagen jeweils vor und nach der Durchführung des Experimentes aus dem liegenden peripher venösen Zugang (Braunüle, 20G) zwei Serumröhrchen á 8,5 ml zur späteren Bestimmung von Mediatoren im Blut wie β-NGF abgenommen. Die Serumröhrchen wurden im Anschluss an die experimentelle Untersuchung zentrifugiert (5000 rpm, 10 Minuten) und daraufhin in Eppendorf Röhrchen (1,5 ml) aliquotiert. Die Aufbewahrung bis zur weiteren Verarbeitung erfolgte bei -80°C im Tiefkühlschrank. Die Bestimmung der β-NGF Werte im Serum erfolgte mit dem Duo Set-ELISA (Hersteller: R&D Systems). Hierbei wurden die Herstellerangaben befolgt.

3.3 Methoden

3.3.1 Untersuchungsablauf

Screening

Die experimentelle Untersuchung fand an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Zeitraum Oktober 2012 bis September 2013 in einem Untersuchungszimmer der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Campus Mitte Berlin statt (Visite 1 und Visite 2). Visite 1 wurde in Phase 1 (Baseline), Phase 2 (Intervention) und Phase 3 (Testphase 1) und Visite 2 in Phase 4 (Testphase 2) eingeteilt. Visite 1 dauerte circa 1,5 Stunden wohingegen Visite 2 30 Minuten in Anspruch nahm. Im Vorfeld wurde ein circa 30-minütiges Screening durchgeführt, welches bei der Visite 1 nicht älter als vier Wochen sein durfte. Hierbei wurde mittels Inspektion und Anamnese überprüft, ob bei den Probanden eine atopische Dermatitis vorliegt. Außerdem wurde zur Erstellung des Sicherheitslabors Blut abgenommen. Das Sicherheitslabor (1x EDTA Röhrchen = 2ml, 1x Heparin-Röhrchen = 3ml) diente zur Kontrolle der Leberwerte ALT und γ-GT, des Nierenfunktionsparameters Kreatinin, der Elektrolyte Natrium und Kalium sowie der Blutbildparameter des kleinen Blutbildes (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, MCH, MCHC, MCV). Die Erstellung des Blutbildes erfolgte im zertifizierten Zentrallabor der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. Eine sorgfältige

Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte bereits während der Rekrutierung und wurde vor Visitenbeginn erneut geprüft. Außerdem wurde bei den Teilnehmern im Rahmen der Screeninguntersuchung ein Pricktest am Unterarm mit der Positivkontrolle Histamin 10 mg/ml durchgeführt. Hierbei wurde ein Tropfen der Histaminlösung auf den Unterarm aufgetragen und in die Haut geprickt. Im Anschluss daran wurde der Proband gebeten, für 10 Minuten alle 10 Sekunden die Stärke des Juckreizes anhand einer vorgegebenen Skala zu bewerten. Diese Voruntersuchung wurde durchgeführt, um sicher zu stellen, dass ein durchschnittlicher Juckreiz vor der Intervention ≥3 erreicht wurde, um eventuelle Veränderungen nach der Intervention aufzeigen zu können. Nur bei einem Juckreizmittelwert ≥3 wurden die Probanden in die Studie eingeschlossen.

Visite 1

Vor Beginn der Untersuchung erfolgte eine erneute Aufklärung der Probanden über den Ablauf. Sie erhielten die Patienteneinwilligung in zweifacher Ausführung zur Unterschrift sowie die Patienteninformation und die Probandenquittung. Es wurde darauf hingewiesen, dass ein Abbruch des Experimentes zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen und ohne zukünftige negative Folgen möglich wäre. Bei weiblichen Teilnehmern wurde ein Urin-Schwangerschaftsschnelltest durchgeführt. Anschließend erfolgte die Randomisierung in eine der zwei experimentellen Gruppen mittels Los. In dieser Arbeit werden die Placebogruppe mit Konditionierung und Instruktion sowie die verdeckte Verumgruppe ohne Konditionierung und Instruktion näher betrachtet. Nachdem die Teilnehmer das Los gezogen hatten, sollten sie dieses laut vorlesen. Auf den Losen der Placebogruppe stand „Sie erhalten das hochwirksame Anti-Juckreizpräparat“ wohingegen auf den Losen der Verumgruppe „Sie erhalten Kochsalz“ zu lesen war. Die daraufhin folgenden Instruktionen während des Experimentes wurden dementsprechend angepasst. Die Probanden wurden, nachdem sie das Los gezogen hatten, aus dem Behandlungszimmer gebeten. Hier wurden daraufhin wie in Tabelle 5 dargestellt, die Infusionsflaschen beschriftet. Der Inhalt und die Aufschrift der Infusionsflaschen variierten je nach Gruppe und Phase. Als Prüfsubstanzen wurden das Antihistaminikum Dimetindenmaleat (Verum) und NaCl 0,9% (Placebo) eingesetzt. Je nach Gruppenzugehörigkeit wurden die unabhängigen Variablen Wirkstoff, Instruktion und Konditionierung in einem Open-Hidden-Modell variiert. Die Placebogruppe erhielt unter offenen Bedingungen positive Instruktionen und wurde konditioniert. Bei der

Verumgruppe wurde unter verdeckten Bedingungen ohne Instruktion und Konditionierung das Verum verabreicht. Hierbei sollte die rein pharmakologische Wirkung untersucht werden.

Die Teilnehmer der Placebogruppe dachten demnach, wie in Tabelle 6 beschrieben, sie erhalten ein juckreizlinderndes Antihistaminikum (Fenistil ®**,** Novartis Consumer Health GmbH**,** Wirkstoff Dimetindenmaleat, 2mg/2ml in 100ml 0,9% NaCl) in den Phasen 2, 3 und 4, bekamen jedoch in allen Phasen an beiden Tagen die Placebosubstanz NaCl 0,9%. Die Verumgruppe hingegen nahm an, sie erhält in allen 4 Phasen NaCl 0,9%. Dieser Gruppe wurde jedoch in den Phasen 2, 3 und 4 jeweils das Antihistaminikum verabreicht.

Gruppe	**Tag 1**			**Tag 2**
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
	Inhalt/ Aufschrift	**Inhalt/ Aufschrift**	**Inhalt/ Aufschrift**	**Inhalt/ Aufschrift**
Placebo-gruppe *	NaCl 0,9% / NaCl 0,9%	NaCl 0,9% / Antihistaminikum	NaCl 0,9% / Antihistaminikum	NaCl 0,9% / Antihistaminikum
Verum-gruppe °	NaCl 0,9% / Keine Aufschrift (verdeckte Gabe)	Antihistaminikum/ Keine Aufschrift (verdeckte Gabe)	Antihistaminikum/ Keine Aufschrift (verdeckte Gabe)	Antihistaminikum/ Keine Aufschrift (verdeckte Gabe)

Legende: * Placebo, offene Bedingung (positive Instruktion), Konditionierung
° Verum, verdeckte Bedingung (keine Instruktion), keine Konditionierung

Tabelle 5: Infusion: Inhalt und Aufschrift abhängig von Gruppe und Phase

	Tag 1						**Tag 2**	
G*	**PHASE 1 - Baseline**		**PHASE 2 - Intervention**		**PHASE 3 - Testphase 1**		**PHASE 4 - Testphase 2**	
	Infusion **	**Histamin°**	**Infusion ****	**Histamin°**	**Infusion ****	**Histamin°**	**Infusion ****	**Histamin°**
PG N= 17	Placebo	100%	Placebo	0%[#]	Placebo	100%	Placebo	100%
VG N= 21	Placebo	100%	Verum	100%	Verum	100%	Verum	100%

Legende: G* = Gruppe (PG=Placebogruppe, VG=Verumgruppe)

** Verum = Antihistaminikum (Dimetindenmaleat 2mg/2ml); Placebo = Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung

° 100% Histamin = 1 Tropfen ALK - prick Positiv-Kontrolle (10mg/ml Histaminhydrochloridlösung);
0% Histamin = 1 Tropfen ALK-prick Negativ-Kontrolle (Natriumchlorid 0,9%)

[#] Konditionierungsbedingung

Tabelle 6: Versuchsablauf Tag 1, Phasen 1-3 und Tag 2, Phase 4

Nachdem die Infusionsflaschen beschriftet wurden und die Probanden das Untersuchungszimmer wieder betreten hatten, wurde eine ausführliche Anamnese mit allergologischer Eigenanamnese (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis, allergisches Asthma) erhoben sowie eine erneute Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt, um schwerwiegende chronische Erkrankungen, außer der atopischen Dermatitis und Medikamente, die Einfluss auf die Untersuchung haben könnten, zu erfragen. Zudem erfolgte die Durchführung einer körperlichen Untersuchung, die Bestimmung der Vitalparameter Blutdruck und Puls, die Bestimmung von Körpergröße und Gewicht und die Erhebung des SCORAD-Wertes.

Phase 1

Im Folgenden soll der Ablauf der Baselinephase (Phase 1) vom ersten Untersuchungstag (Visite 1) für die beiden Untersuchungsgruppen dargestellt werden.

Gruppe	**Baselinemessung**
PG	**Instruktion**: „Bitte legen Sie sich auf diese Liege. Ich werde Ihnen jetzt einen Zugang mit einer Kochsalzlösung legen, den wir für später benötigen. Zu Beginn und am Ende der Untersuchung wird Ihnen zudem etwas Blut abgenommen.“
VG	**Instruktion**: „Bitte legen Sie sich auf diese Liege. Ich werde Ihnen jetzt einen Zugang legen, den wir für später benötigen. Zu Beginn und am Ende der Untersuchung wird Ihnen zudem etwas Blut abgenommen.“
PG&VG	• Legen der Braunüle (20G) an der Hand, am Unterarm oder in der Ellenbeuge, Blutentnahme **Instruktion**: (Juckreiz-Skala zeigen) „Die folgende Untersuchung besteht insgesamt aus 3 Teilen. Hier sehen Sie eine Skala von 0 bis 10. Es wird gleich wiederholt erforderlich sein, dass Sie die Stärke des Juckreizes anhand dieser Skala einschätzen. 0 bedeutet Sie spüren gar keinen Juckreiz, 10 wäre der für Sie stärkste vorstellbare Juckreiz. Haben Sie dazu Fragen?“ • Skala gut sichtbar vor dem Patient platzieren. Die Infusionsflaschen der PG waren gut sichtbar für den Patienten und explizit beschriftet mit dem scheinbaren Inhalt, so dass dieser vom Patienten nochmal gelesen werden konnte. Die Infusionsflasche der VG konnte nicht gesehen werden, da sich diese hinter einem Paravent befand. Auch der Arm des Patienten wurde durch einen Sichtschutz abgeschirmt.

PG&VG	**Instruktion:** „Um den Juckreiz auszulösen werde ich an Ihrem Unterarm zu verschiedenen Zeitpunkten die Histaminlösung auftragen, die starken Juckreiz auslöst und in die Haut pricken. Sie werden dann aufgefordert, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden anhand der eben beschriebenen Skala von 0 bis 10 einzustufen. Bitte überlegen Sie hierbei nicht lange, sondern benennen spontan die Zahl, die der Stärke ihres Juckreizes entspricht.“ • Anschluss der ersten Infusion
PG	**Instruktion:** „Wir starten jetzt mit der 1. Phase. Hierfür starte ich nun die Infusion. Das, was aktuell einfließt, ist lediglich Kochsalz.“ • Starten der Infusion (100ml NaCl 0,9%) **Instruktion:** „Ich trage jetzt die Histaminlösung auf, die starken Juckreiz auslöst. Danach bitte ich Sie, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden auf der Skala von 0 bis 10 einzustufen. Bitte überlegen Sie hierbei nicht lange, sondern benennen spontan die Zahl, die der Stärke ihres Juckreizes entspricht.“
VG	• Starten der Infusion (100ml NaCl 0,9%) ohne Kommentar dazu **Instruktion:** „Ich trage jetzt die Histaminlösung auf, die starken Juckreiz auslöst. Danach bitte ich Sie, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden auf der Skala von 0 bis 10 einzustufen. Bitte überlegen Sie hierbei nicht lange, sondern benennen spontan die Zahl, die der Stärke ihres Juckreizes entspricht.“

PG&VG	• Nachdem die Infusion eingelaufen ist, Auftragen von 25µl der Histaminlösung auf den Unterarm • Pricken • 10 Minuten lang alle 10 Sekunden Juckreizrating • Abtupfen des Tropfens • Tesa-Quaddel-Dokumentation • Coolpack auflegen bis Juckreiz abgeklungen ist

Tabelle 7: Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 1

Phase 2

Nun wird der Ablauf der Interventionsphase (Phase 2) vom ersten Untersuchungstag (Visite 1) für die beiden Untersuchungsgruppen dargestellt.

Gruppe	**Intervention**
PG	**Instruktion**: „Sie bekommen jetzt erneut die Lösung aufgetragen. Im Unterschied zu eben werden wir Ihnen allerdings jetzt über die Infusion ein hochwirksames Anti-Juckreiz-Präparat infundieren, welches den Juckreiz deutlich reduziert. Es ist sehr teuer und hochwirksam. Ich starte nun die Infusion. Wenn wir mit der Wirkung des Präparates rechnen können, werde ich Ihnen die Histaminlösung erneut auftragen." • Starten der Infusion (100ml NaCl 0,9%) **Instruktion:** „Nun bitte ich Sie erneut, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden auf der Skala von 0 bis 10 einzustufen." • Nachdem die Infusion eingelaufen ist, Auftragen von 25µl ALK-Prick Negativ-Kontrolle (NaCl 0,9%) • Pricken • 10 Minuten lang alle 10 Sekunden Juckreizrating

	• Abtupfen des Tropfens • Tesa-Quaddel-Dokumentation • Coolpack auflegen bis Juckreiz abgeklungen ist
VG	• Starten der Infusion (100ml NaCl 0,9% + 2mg/2ml Dimetindenmaleat) ohne Kommentar dazu **Instruktion**: „Sie bekommen jetzt erneut die Lösung aufgetragen und ich bitte Sie, die Stärke des Juckreizes erneut alle 10 Sekunden auf der schon bekannten Skala von 0 bis 10 einzustufen.“ • Nachdem die Infusion eingelaufen ist, Auftragen von 25µl Histaminlösung • Pricken • 10 Minuten lang alle 10 Sekunden Juckreizrating • Abtupfen des Tropfens • Tesa-Quaddel-Dokumentation • Coolpack auflegen bis Juckreiz abgeklungen ist

Tabelle 8: Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 2

Phase 3

Nun folgt der Ablauf der Prüfphase (Phase 3) am ersten Untersuchungstag (Visite 1).

Gruppe	**Prüfphase (Testphase 1)**
PG	**Instruktion**: „Sie bekommen jetzt ein letztes Mal den gleichen unangenehmen Juckreiz wie zuvor. Wir werden Ihnen nun nochmals über die Infusion das hochwirksame Anti-Juckreiz-Präparat infundieren, welches den Juckreiz deutlich reduziert. Ich starte nun die Infusion. Wenn wir mit der Wirkung des Präparates rechnen können, werde ich Ihnen den Juckreiz erneut auftragen.“

	• Starten der Infusion (100ml NaCl 0,9%) **Instruktion:** „Nun bitte ich Sie erneut, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden auf der Skala von 0 bis 10 einzustufen.“ • Nachdem die Infusion eingelaufen ist, Auftragen von 25µl der Histaminlösung • Pricken • 10 Minuten lang alle 10 Sekunden Juckreizrating • Abtupfen des Tropfens • Tesa-Quaddel-Dokumentation • Coolpack auflegen bis Juckreiz abgeklungen ist
VG	• Starten der Infusion (100ml NaCl 0,9% + 2mg/2ml Dimetindenmaleat) ohne Kommentar dazu **Instruktion**: „Sie bekommen jetzt ein letztes Mal den gleichen unangenehmen Juckreiz wie zuvor. Ich bitte Sie, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden auf der Skala von 0 bis 10 einzustufen.“ • Nachdem die Infusion eingelaufen ist, Auftragen von 25µl Histaminlösung • Pricken • 10 Minuten lang alle 10 Sekunden Juckreizrating • Abtupfen des Tropfens • Tesa-Quaddel-Dokumentation • Coolpack auflegen bis Juckreiz abgeklungen ist

Tabelle 9: Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 3

Abschließend erfolgten an Visite 1 nochmals eine Blutentnahme, die Kontrolle der Vitalparameter und die Verabschiedung der Probanden.

Visite 2

Der 2.Untersuchungstag erfolgte 24h ± 10h nach Visite 1. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Vitalparameter gemessen und erneut der SCORAD-Wert erhoben.

Phase 4

Die folgende Tabelle zeigt den Ablauf der Aufrechterhaltungsphase (Phase 4) vom zweiten Untersuchungstag (Visite 2) für die Placebo- und Verumgruppe. Die Probanden erhalten die gleichen Prüfsubstanzen und Pricklösungen wie in Phase 3 an Visite 1.

Gruppe	**Aufrechterhaltung (Testphase 2)**
PG&VG	**Instruktion**: „Bitte legen Sie sich auf diese Liege. Ich werde Ihnen jetzt wie bereits gestern einen Zugang legen. Zu Beginn und zum Ende der Untersuchung wird Ihnen zudem etwas Blut abgenommen.“ • Legen der Braunüle (20G) an der Hand, am Unterarm oder in der Ellenbeuge, Blutentnahme **Instruktion:** „Um den Juckreiz auszulösen werde ich jetzt ähnlich wie gestern an ihrem Unterarm die Histaminlösung auftragen, die starken Juckreiz auslöst. Sie werden dann wie gestern aufgefordert, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden anhand der bekannten Skala von 0 bis 10 einzustufen. Bitte überlegen Sie hierbei nicht lange, sondern benennen spontan die Zahl, die der Stärke ihres Juckreizes entspricht.“ **Instruktion:** „Sie bekommen jetzt die gleiche Infusion sowie den gleichen unangenehmen Juckreiz wie zuletzt gestern. Ich starte nun die Infusion und werde Ihnen den Juckreiz gleich erneut auftragen.“

	• Starten der Infusion (PG: 100ml NaCl 0,9%, VG: 100ml NaCl 0,9% + 2 mg/2 ml Dimetindenmaleat) **Instruktion:** „Nun bitte ich Sie erneut, die Stärke des Juckreizes alle 10 Sekunden auf der Skala von 0 bis 10 einstufen." • Nachdem die Infusion eingelaufen ist, Auftragen von 25µl der Histaminlösung • Pricken • 10 Minuten lang alle 10 Sekunden Juckreizrating • Abtupfen des Tropfens • Tesa-Quaddel-Dokumentation • Coolpack auflegen bis Juckreiz abgeklungen ist

Tabelle 10: Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 4

Abschließend erfolgten an Visite 2 nochmals eine Blutentnahme, die Kontrolle der Vitalparameter und die Aufklärung der Probanden über die tatsächlich verabreichte Prüfsubstanz. Hierbei wurde auf das Potential des Placeboeffektes sowie die Selbsteffizienz und den Selbstnutzen für die Betroffenen eingegangen.

3.3.2 SCORAD

Die Probanden wurden im Rahmen der Untersuchung zweimal ausführlich dermatologisch untersucht.
Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der atopischen Dermatitis der Probanden, wurde der SCORAD (SCORing AD) Index, der von der European Task Force on Atopic Dermatitis 1993 entwickelt wurde [25], vor Visite 1, sowie vor Visite 2 erhoben.
Der SCORAD wurde als Ein- und Ausschlusskriterium festgelegt, wonach Betroffene mit einem SCORAD > 50 Punkte nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Zur Einschätzung des Zustandes und zur Bestimmung des SCORAD-Gesamtwertes werden für die Parameter „Ausmaß betroffener Hautareale" (A), „Intensität" (B) sowie

„subjektive Symptome“ (C) Punkte vergeben. Das Ausmaß der betroffenen Hautbereiche wird mittels „Neuner Regel“ nach Wallace, die oft bei Brandverletzungen zum Einsatz kommt, bestimmt. Sie teilt die einzelnen Körperbereiche in Prozent ein. Arm, Oberschenkel, Unterschenkel und Kopf machen je neun Prozent aus, die Vorder- und Rückseite des Rumpfes je 18 Prozent und der Genitalbereich ein Prozent. Die maximale Ausdehnung beträgt hier 100 Prozent. Die Intensität der atopischen Dermatitis wird durch sechs Kriterien bestimmt. Hierzu zählen das Vorliegen von Erythem, Ödem/Papel, Krusten, Exkoriation, Lichenifizierung und Trockenheit an nicht befallenen Stellen. Für die Kriterien werden je nach Ausprägung Punkte verteilt (0 = ohne, 1 = mild, 2 = mäßig, 3 = schwer). Die Intensität hat einen Maximalwert von 18 Punkten. Zuletzt wurden die Juckreizstärke und die Schlaflosigkeit von den Probanden auf einer visuellen Zahlenskala von 0 bis 10 (0 = nicht vorhanden, 10 = maximal vorstellbar) eingeteilt. Der Gesamt-SCORAD Index errechnet sich aus folgender Formel:

Gesamt-SCORAD = A/5 + 7B/2 + C

Das theoretische Maximum des SCORAD Gesamtwertes beträgt 103 Punkte.
Ein Gesamt-SCORAD von 1-25 Punkten beschreibt einen leichten Befall mit atopischer Dermatitis, ein Wert von 25-50 Punkten einen mittelschweren und ein Wert >50 einen schweren Hautzustand. Der SCORAD-Erhebungsbogen ist in Abbildung 5 dargestellt.

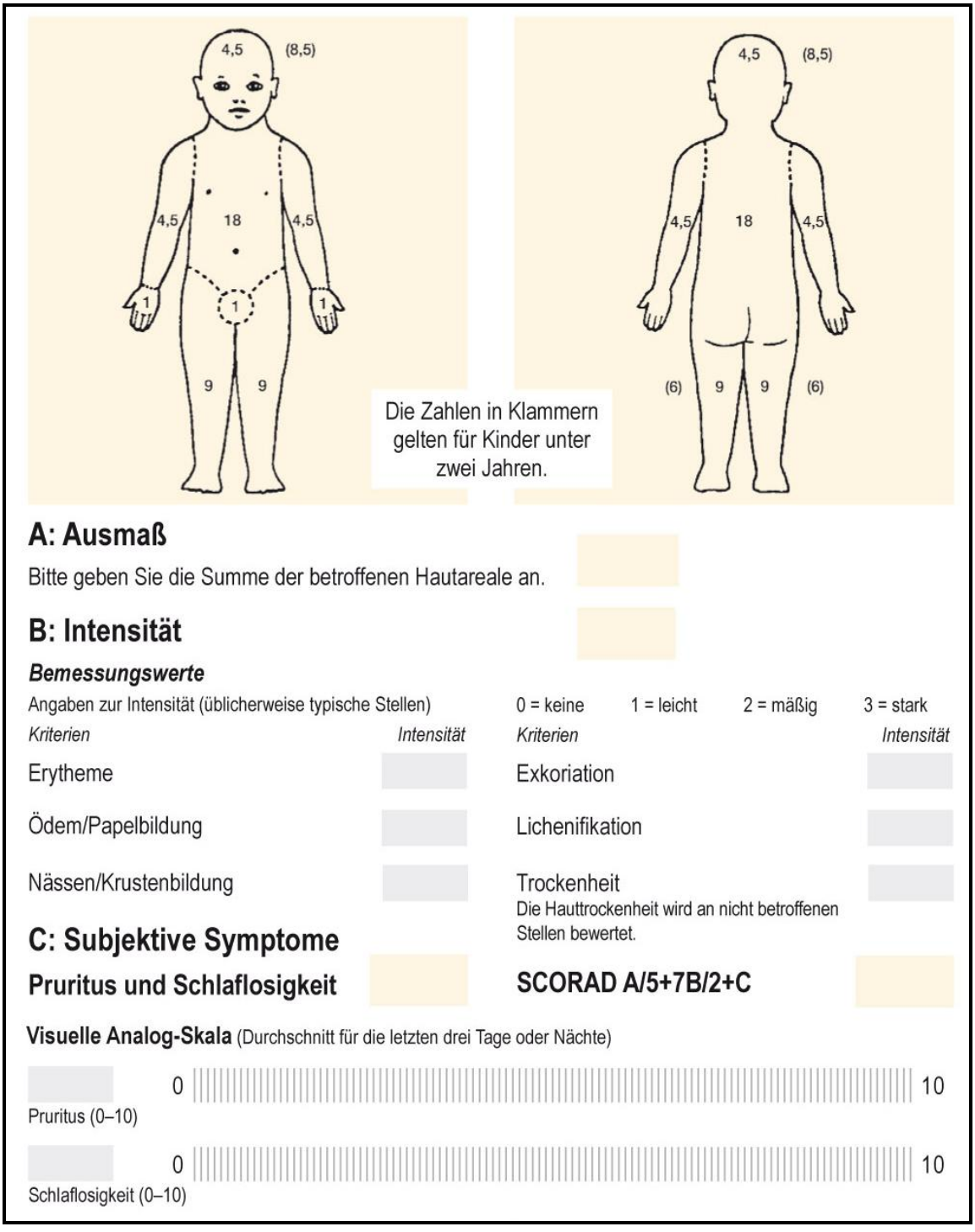

Abbildung 5: SCORAD Europäische Expertengruppe für AD [81]
Abdruckgenehmigung der European Task Force on Atopic Dermatitis und der Karger AG

3.3.3 Numerische Ratingskala

Zur Ermittlung der subjektiven Juckreizstärke der Probanden wurde eine numerische Ratingskala (siehe Tabelle 11) angewandt. Hierbei sollte der Teilnehmer über einen Zeitraum von 10 Minuten alle 10 Sekunden anhand der Skala spontan durch Zahlen von 0 bis 10 die Stärke seines Juckreizes beschreiben. Die Skala wurde vor Beginn ausführlich erklärt. Aus diesen erhobenen 60 Juckreizwerten wurde der Mittelwert gebildet, der am Ende in die Berechnung einging.

Wie stark ist der Juckreiz?	
0	Spüre noch **gar nichts** an der Prick-Stelle
1	Spüre erstmals etwas (**leichtes Kribbeln, Pieken, Prickeln**, aber es **juckt noch gar nicht)**
2	Spüre zunehmend etwas mehr (**deutliches Kribbeln**, **Pieken**, **Prickeln**, aber es **juckt noch nicht eindeutig)**
3	
4	
5	Spüre **eindeutigen Juckreiz** und **zunehmend stärker**
6	
7	Spüre den **Juckreiz stark bis sehr stark**
8	
9	
10	Kann mir den Prick-Juckreiz **nicht stärker vorstellen**

Tabelle 11 : Numerische Ratingskala zur Einschätzung der Juckreizintensität

3.3.4 Pricktest

Im Rahmen der Pricktestung wurden Substanzen der ALK Abelló Arzneimittel GmbH verwendet. Hierbei wurden abhängig von der Phase und der jeweiligen Gruppe als Positivkontrolle 10mg/ml Histaminhydrochlorid-Lösung entsprechend 1%iger Histaminlösung und als Negativkontrolle 0,9% NaCl verwendet. Den Probanden wurde pro Phase ein Tropfen entsprechend 25µl der Pricklösung auf eine nicht vom Ekzem betroffene Stelle am Unterarm aufgetragen. Im Anschluss daran wurde mit einer Lanzette (ALK Lancet, rostfreier Stahl, normierte Spitze von 1mm) die Haut oberflächlich angeritzt, ohne dass eine Blutung entstand. Daraufhin folgte die Einschätzung der Juckreizstärke mittels numerischer Ratingskala. Die Ablesung des Pricktests erfolgte nach 10 Minuten. Die Quaddel- und Rötungsfläche wurde mit einem hautfreundlichen Stift umrandet, mit einem Tesastreifen abgenommen und anschließend auf Millimeterpapier geklebt.

3.4 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung und -speicherung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc. Die zu analysierenden Parameter wurden mit Hilfe der Mittelwertbestimmung und dem dazugehörigen Standardfehler (SE) beziehungsweise der Standardabweichung (SD) in den beiden Untersuchungsgruppen beurteilt. Die Daten jeder Stichprobe wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test einer Prüfung der Normalverteilung in der Baseline unterzogen. Zusätzlich wurde der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Die Daten der Juckreizstärke und Erythemfläche sowie die Daten des SCORAD-Gesamtwertes und der Unterkategorie „Intensität“ sind in der Baseline normalverteilt. Die Daten der Quaddelgröße, der SCORAD-Unterkategorie „Ausmaß betroffener Hautareale“ und „subjektive Symptome“ hingegen sind nicht normalverteilt. Dennoch wurde entschieden, alle Testungen parametrisch durchzuführen, da für die meisten Variablen eine Normalverteilung angenommen werden konnte. Für drei der abhängigen Variablen (Juckreiz, Erythemfläche, Quaddelgröße) wurde initial der Unterschied zwischen Baseline und Testphase 1 getrennt für Verum- und Placebogruppe anhand eines T-Tests für verbundene Stichproben ermittelt. Anschließend wurde der Unterschied

zwischen Testphase 1 und Testphase 2 in der Placebogruppe ebenfalls anhand eines T-Tests für verbundene Stichproben berechnet. Daraufhin erfolgte der Vergleich der Unterschiede zwischen den Gruppen in Testphase 1 und Testphase 2 anhand T-Tests für unabhängige Stichproben. Im Anschluss daran wurden die Haupteffekte von „gruppe“ und „messzeitpunkt“ (Testphase 1 und Testphase 2) sowie der Interaktionseffekt beider Variablen anhand einer ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Randomisierungsgruppe“ und den Innersubjektvariablen „Messzeitpunkte (Phase 1, Phase 3)“ durchgeführt. Die Ergebnisse des F-Tests der ANOVA wurden mit Greenhouse-Geisser Korrektur angegeben. Bei Angabe des Konfidenzintervalls zu den Gruppenunterschieden wurde zur Anpassung des Alpha-Niveaus auf Basis einer Bonferroni-Korrektur ein 97,5% Konfidenzintervall berechnet (95% CI: 5%/2=2,5%, daraus folgt 100%-2,5%= 97,5%). Zuletzt wurde der Differenzwert Baseline-Testphase 1 zwischen den Geschlechtern anhand eines T-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Für den Gesamtwert des SCORADs wurde genauso vorgegangen. Allerdings mit den Messzeitpunkten Prä-Baseline und Prä-Testphase 2.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse des subjektiven Parameters „Juckreizstärke“ von Verum- und Placebogruppe anhand der numerischen Ratingskala

Im Folgenden soll der subjektive Parameter „Juckreizstärke“ nach Pricktestung mit Histamin (10mg/ml) in den beiden Untersuchungsgruppen näher betrachtet werden. Die Baseline entspricht Phase 1 (Baselinemessung), Testphase 1 entspricht Phase 3 (Prüfphase) und Testphase 2 entspricht Phase 4 (Aufrechterhaltung). Phase 2 geht nicht in die Berechnung mit ein, da in dieser die Intervention erfolgte.

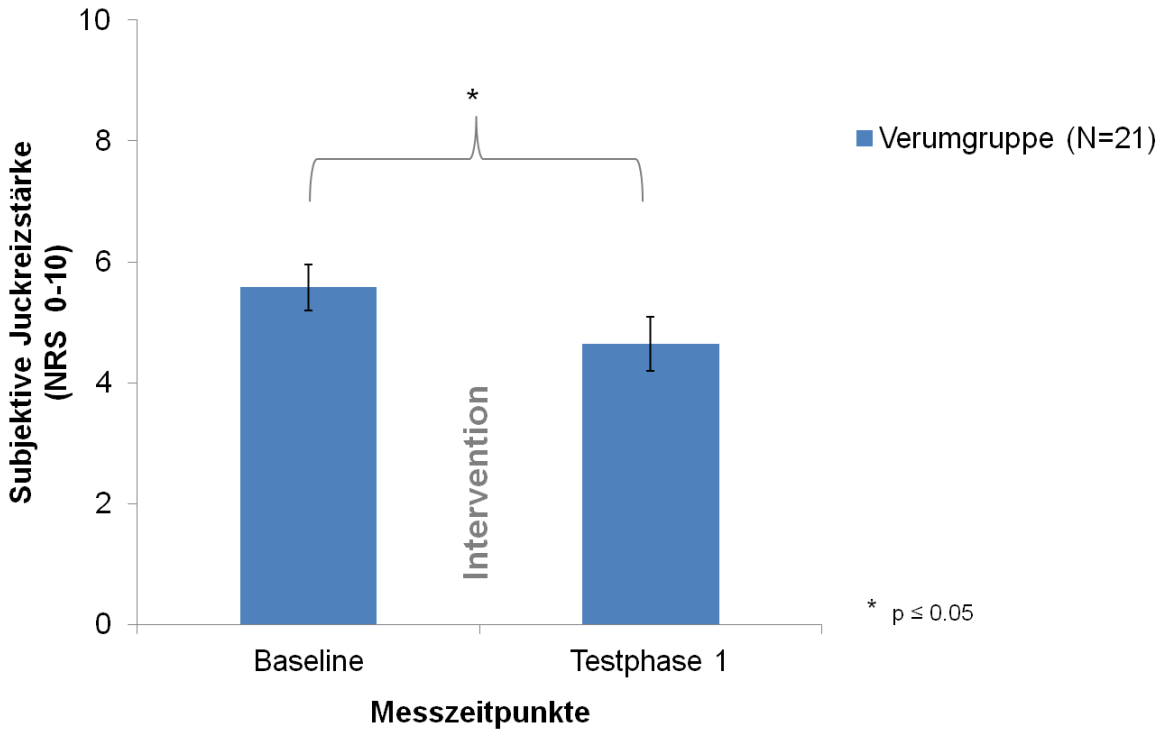

Abbildung 6: Juckreizstärke der Verumgruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Die Probanden der Gruppe, die das Verum (Dimetindenmaleat) erhielt, zeigten, wie in Abbildung 6 dargestellt, nach der Intervention in Testphase 1 (M=4.64, SE=0.45) im Vergleich zur Baselinemessung (M=5.58, SE=0.38) eine signifikant geringere Juckreizstärke nach der Pricktestung mit Histamin ($t(20)=2.9$, $p=0.009$; $r=0.71$, $p<0.001$; $M_{Baseline} - M_{Testphase1} = 0.94$, 95% CI: [0.26;1.61]).

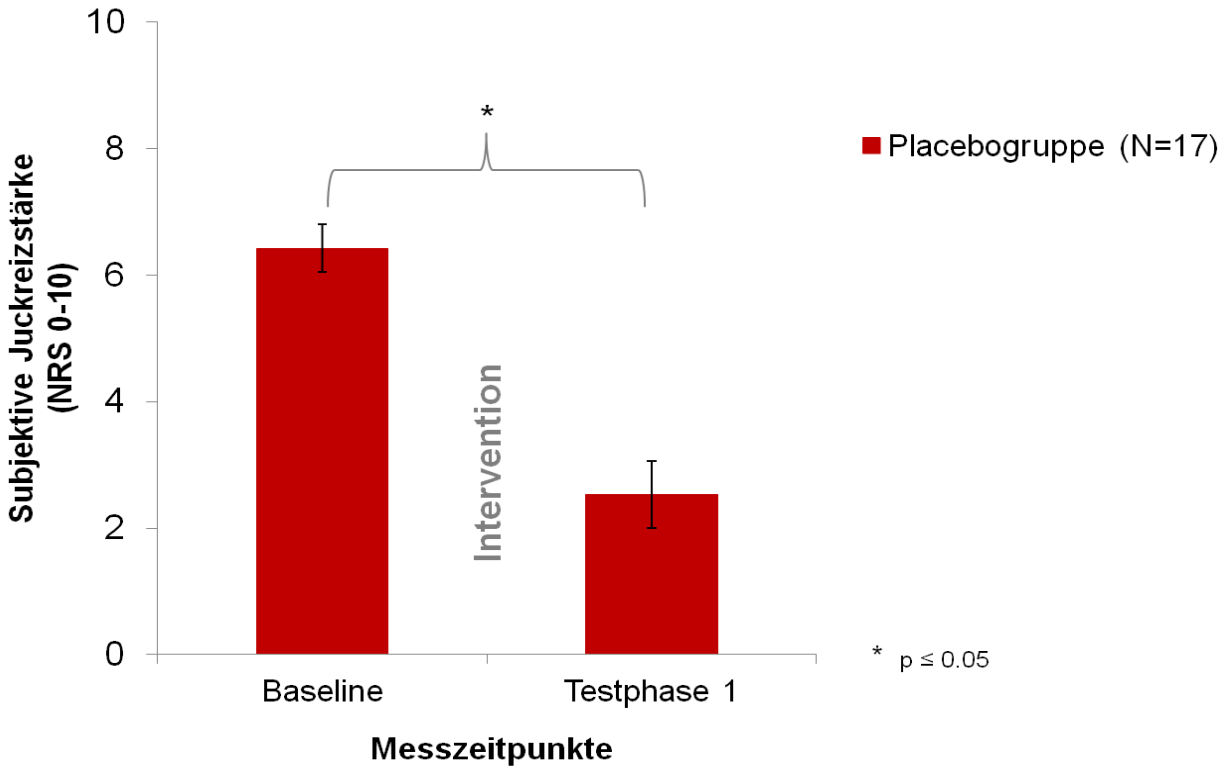

Abbildung 7: Juckreizstärke der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

In der Gruppe, der die Placebolösung (0,9% NaCl) verabreicht wurde, ließ sich nach der Intervention in Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin (M=2.53, SE=0.53) eine geringere Juckreizintensität als in der Baselinemessung (M=6.42, SE=0.38) feststellen ($t(16)=8.29$, $p<0.001$; $r=0.501$, $p=0.04$; $M_{Baseline} - M_{Testphase1} = 3.90$, 95% CI: [2.90;4.89]). Das in Abbildung 7 graphisch veranschaulichte Ergebnis war signifikant und deutlich stärker als bei der Verumgruppe (vergleiche Abbildung 6).

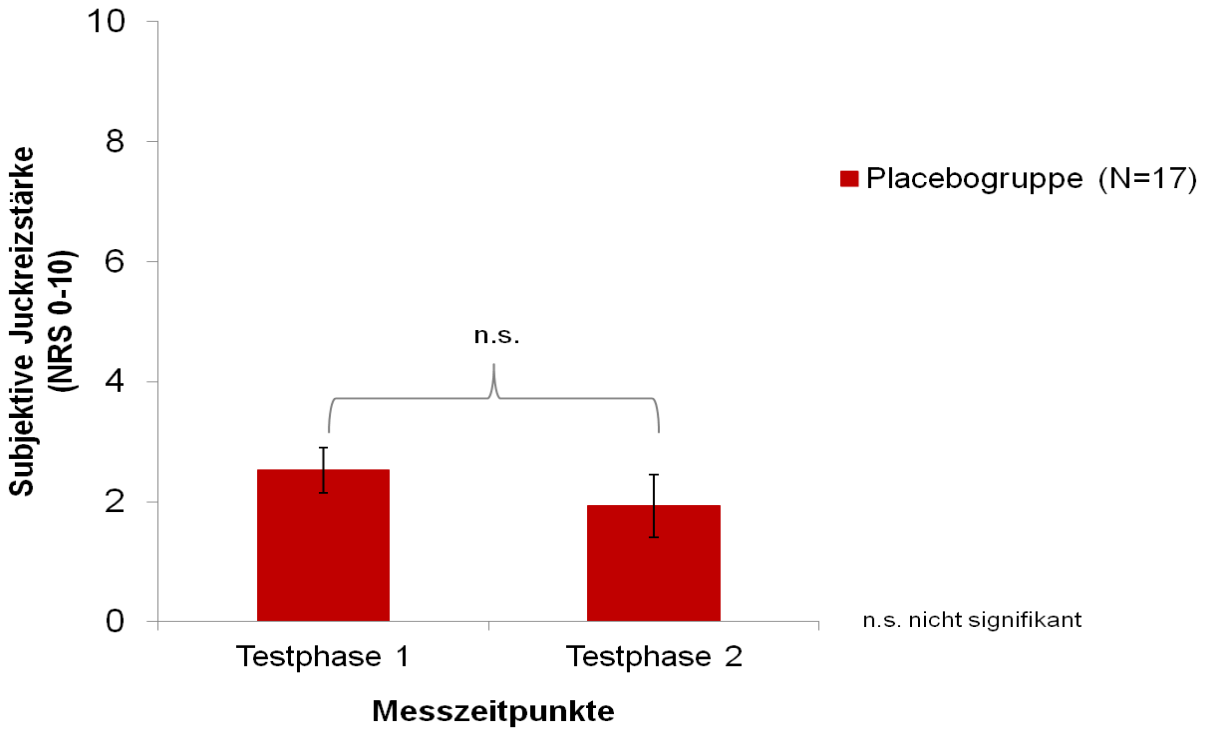

Abbildung 8: Juckreizstärke der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in Testphase 1 und Testphase 2
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Um zu überprüfen, ob sich der Placeboeffekt über die Zeit aufrechterhalten lässt, erfolgte eine erneute Messung der Juckreizintensität nach Histaminapplikation am Folgetag (Testphase 2). Der Mittelwert der Juckreizstärke in Testphase 2 (M=1.93, SE=0.48) zeigte die Tendenz zu einer geringeren Juckreizintensität als in Testphase 1 (M=2.53, SE=0.53). Der Unterschied war nicht signifikant (t(16)=1.37, p=0.191; r=0.63, p=0.007; $M_{Testphase1}$ - $M_{Testphase2}$ = 0.60, 95% CI: [-0.33;1.52]). Diese Ergebnisse werden in Abbildung 8 graphisch veranschaulicht.

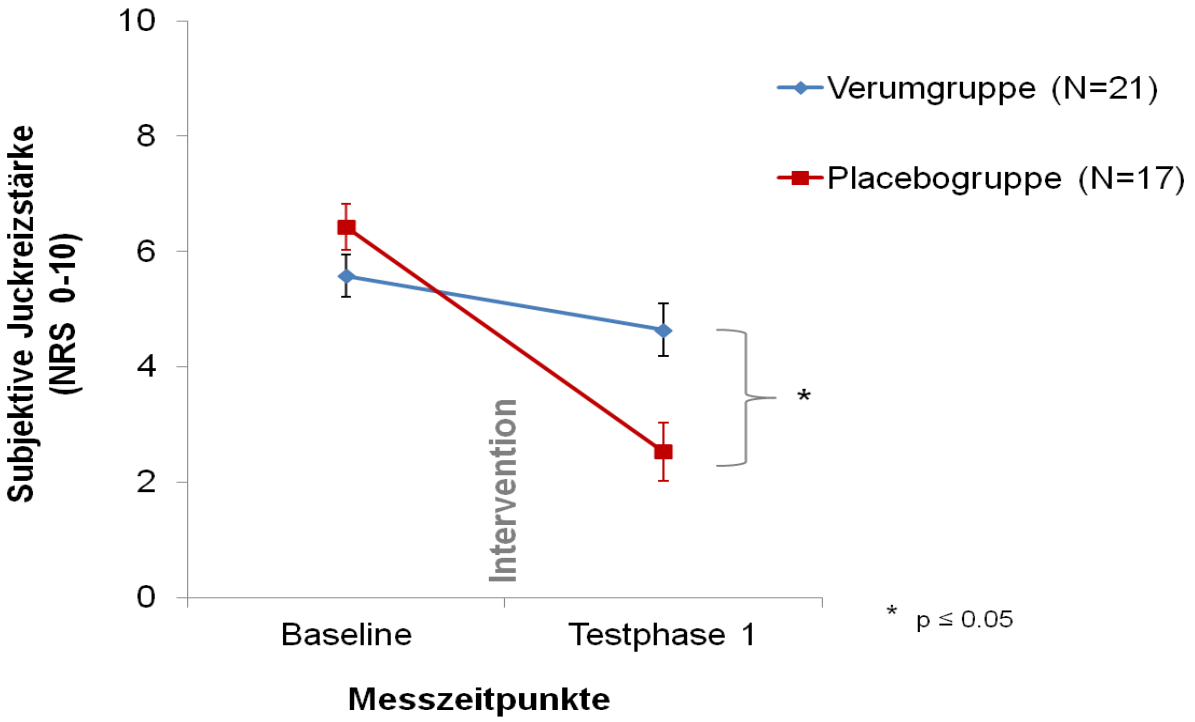

Abbildung 9: Juckreizstärke der Verum- und Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1 im Vergleich
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Wie in Abbildung 9 dargestellt, zeigte sich, dass bei der Baselinemessung die Placebogruppe (M=6.42, SE=0.38) eine nicht signifikant höhere Juckreizstärke angab als die Verumgruppe (M=5.58, SE=0.38) (t(36)=-1.56, p=0.13; $M_{Verumgruppe}$ - $M_{Placebogruppe}$ =-0.85, 97.5% CI: [-2.12;0.43]. Die Placebogruppe zeigte über den Zeitverlauf von der Baselinemessung (M=6.42, SE=0.38) bis zur Testphase 1 (M=2.53, SE=0.53) eine Abnahme des Juckreizmittelwertes. Ein ähnlicher Verlauf konnte in der Verumgruppe beobachtet werden. In Testphase 1 (M=4.64, SE=0.45) war die Juckreizintensität im Vergleich zur Baselinemessung (M=5.58, SE=0.38) geringer. Im Gruppenvergleich ließ sich in der Placebogruppe in Testphase 1 nach Histaminapplikation eine signifikant geringere Juckreizstärke als in der Verumgruppe feststellen (t(36)=3.07, p=0.004; $M_{Verumgruppe}$ -$M_{Placebogruppe}$=2.11, 97.5% CI: [0.51;3.72]). Die Tests der Innersubjekteffekte des Haupteffektes „Messzeitpunkt“ ergaben: F(1, 36)=75.80, p<0.001, η^2=0.68, beobachtete Schärfe=1.000. Die Tests der Zwischensubjekteffekte des Haupteffektes „Gruppe“ ermittelten: F(1, 36)=1.31, p=0.260, η^2=0.04, beobachtete Schärfe=0.20. Die Tests des Interaktionseffektes „Messzeitpunkt*Gruppe“ zeigten: F(1,36)=28.41, p<0.001, η^2=0.44, beobachtete Schärfe=0.99.

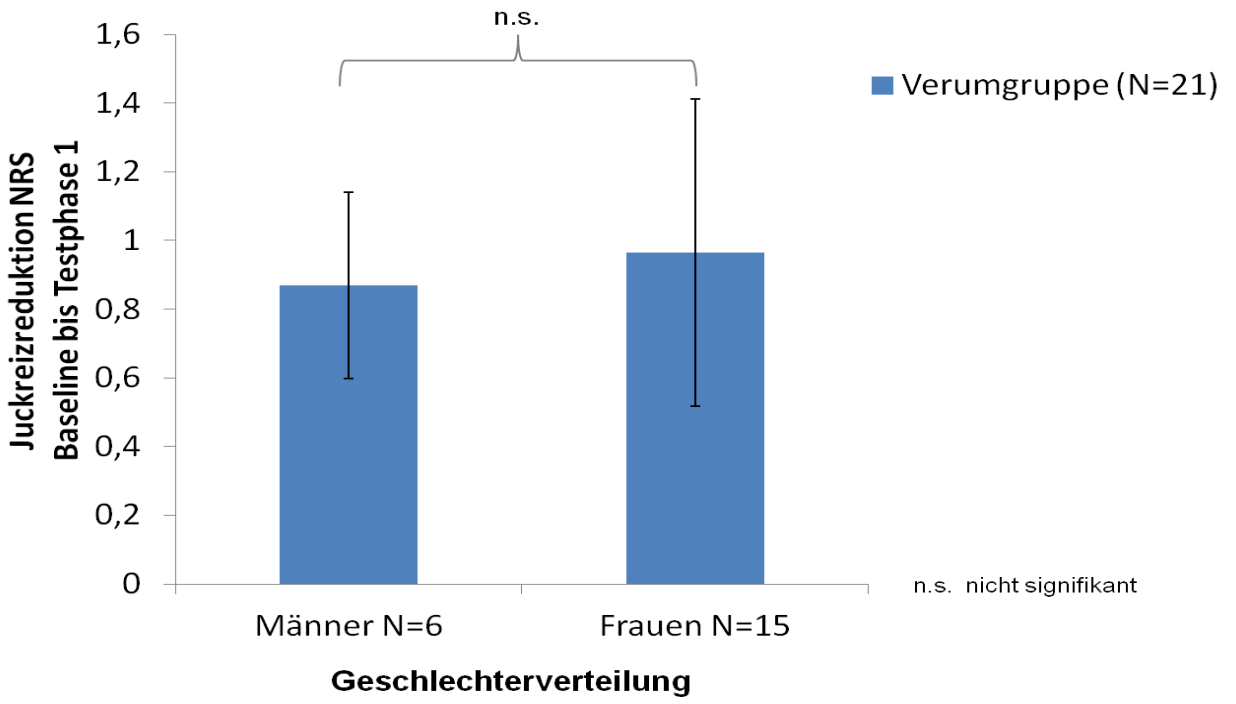

Abbildung 10: Vergleich der Juckreizreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Verumgruppe
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

In der Verumgruppe war der Mittelwert der Juckreizreduktion (Baseline-Testphase 1) von der Baselinemessung bis zur Testphase 1 nach Histaminapplikation bei den männlichen Probanden (M=0.87, SE=0.27) verglichen mit den weiblichen Probanden (M=0.96, SE=0.45) geringfügig kleiner. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ($t(19)=0.13$, $p=0.899$; $M_{Frauen} - M_{Männer} = 0.10$, 95% CI [-1.45; 1.64]). Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

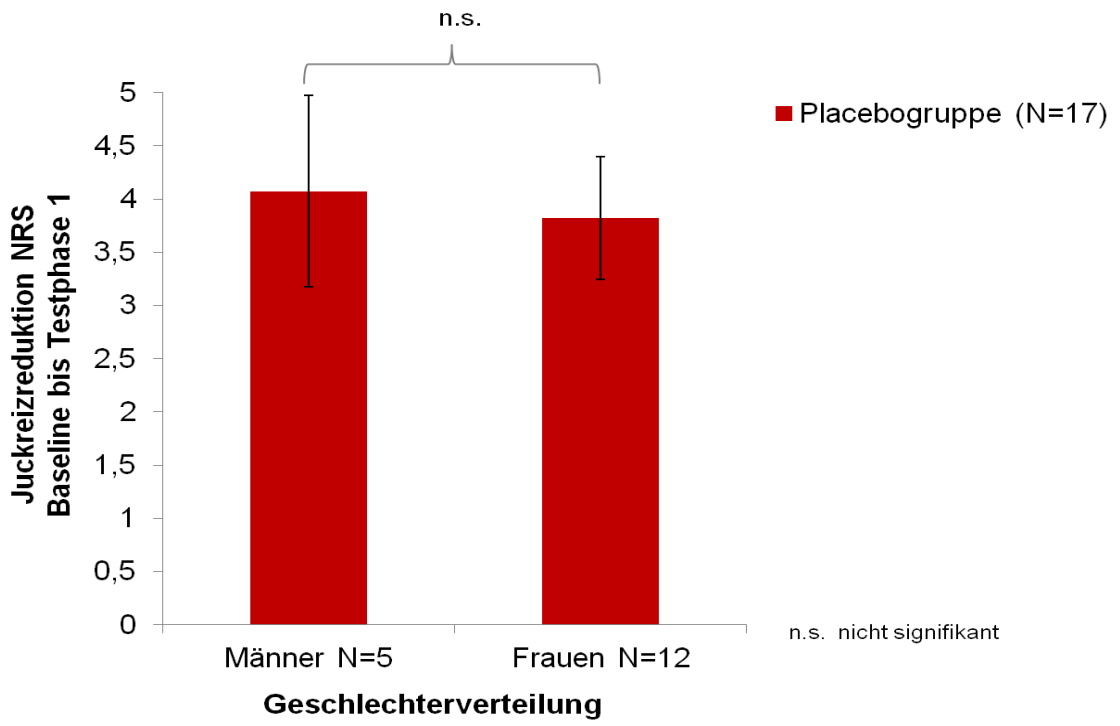

Abbildung 11: Vergleich der Juckreizreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Placebogruppe
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Abbildung 11 zeigt den Mittelwert der Juckreizreduktion (Baseline-Testphase 1) von der Baselinemessung bis zur Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin in der Placebogruppe. Diese war bei den männlichen Probanden (M=4.07, SE=0.90) im Vergleich zur den weiblichen Probanden (M=3.82, SE=0.58) geringfügig größer. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Juckreizreduktion zwischen den Geschlechtern ($t(15)=-0.24$, $p=0.818$, $M_{Frauen} - M_{Männer} = -0.25$, 95% CI [-2.52; 2.02]).

4.2 Analyse der objektiven Parameter von Verum- und Placebogruppe

Als objektive Parameter wurden die Erythemfläche, Quaddelgröße, SCORAD-Unterkategorien „Ausbreitung“, „Intensität“, „subjektives Empfinden“ sowie der SCORAD-Gesamtwert und β-NGF im Blutserum analysiert.

4.2.1 Erythemfläche

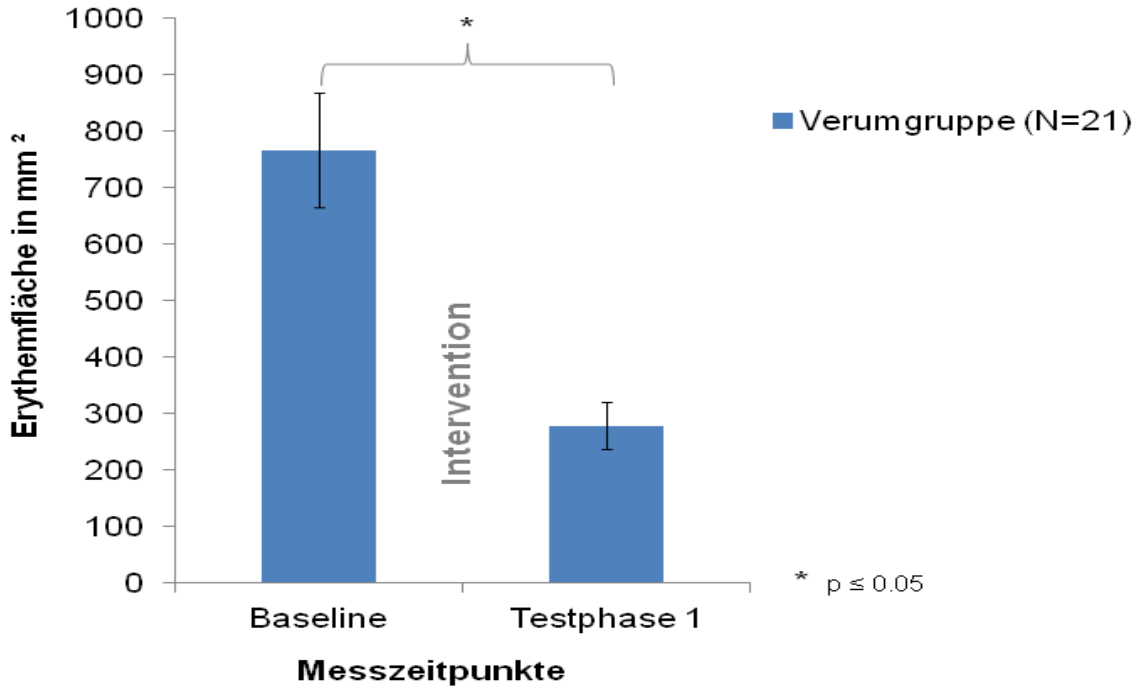

Abbildung 12: Erythemfläche der Verumgruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Die Erythemfläche der Verumgruppe zeigte, wie in Abbildung 12 dargestellt, im Vergleich zur Baselinemessung (M=766.33 mm², SE=101.20) in Testphase 1 nach Histaminapplikation (M=278.57mm², SE=40.70) eine geringere Größe. Der Unterschied war signifikant. ($t(20)=5.611$, $p<0.001$; $r=0.53$, $p=0.014$; $M_{Baseline}$-$M_{Testphase1}$ =487.76mm², 95% CI: [306.42; 669.11]).

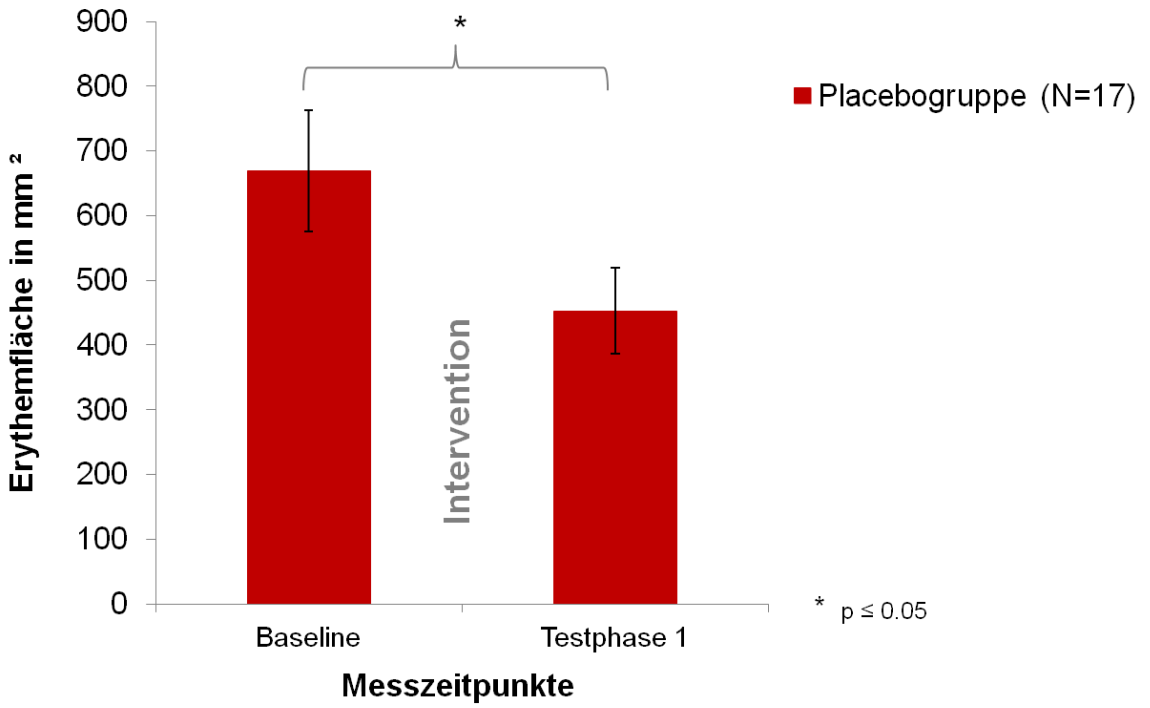

Abbildung 13: Erythemfläche der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Abbildung 13 zeigt, dass in der Gruppe, die das Placebo (0,9% NaCl) erhielt, nach der Intervention in Testphase 1 nach Histaminapplikation (M=453.00 mm², SE=66.38) eine signifikant geringere Erythemfläche als in der Baselinemessung (M=669.47 mm², SE=93.44) festgestellt werden kann ($t(16)=2.22$, $p=0.041$; $r=0.290$, $p=0.258$; $M_{Baseline}$-$M_{Testphase1}$ =216.47mm², 95% CI: [9.47; 423.47]).

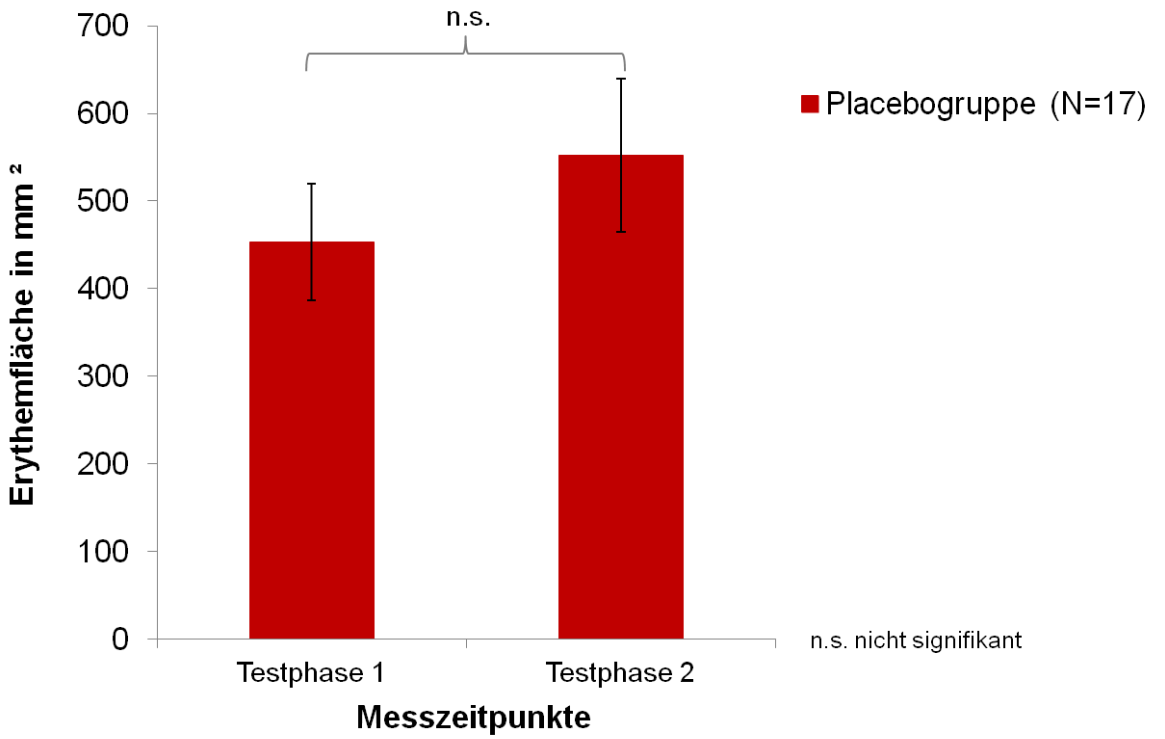

Abbildung 14: Erythemfläche der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in Testphase 1 und Testphase 2

Der Mittelwert der Erythemfläche in Testphase 2 nach Pricktestung mit Histamin (M=552.12 mm², SE=87.73) war im Vergleich zur Testphase 1 größer. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (t(16)=-1.59, p=0.132; r=0.704, p=0.002; $M_{Testphase1}$-$M_{Testphase2}$ =-99.12mm², 95% CI: [-231.50; 33.26]). Die Ergebnisse werden in Abbildung 14 dargestellt.

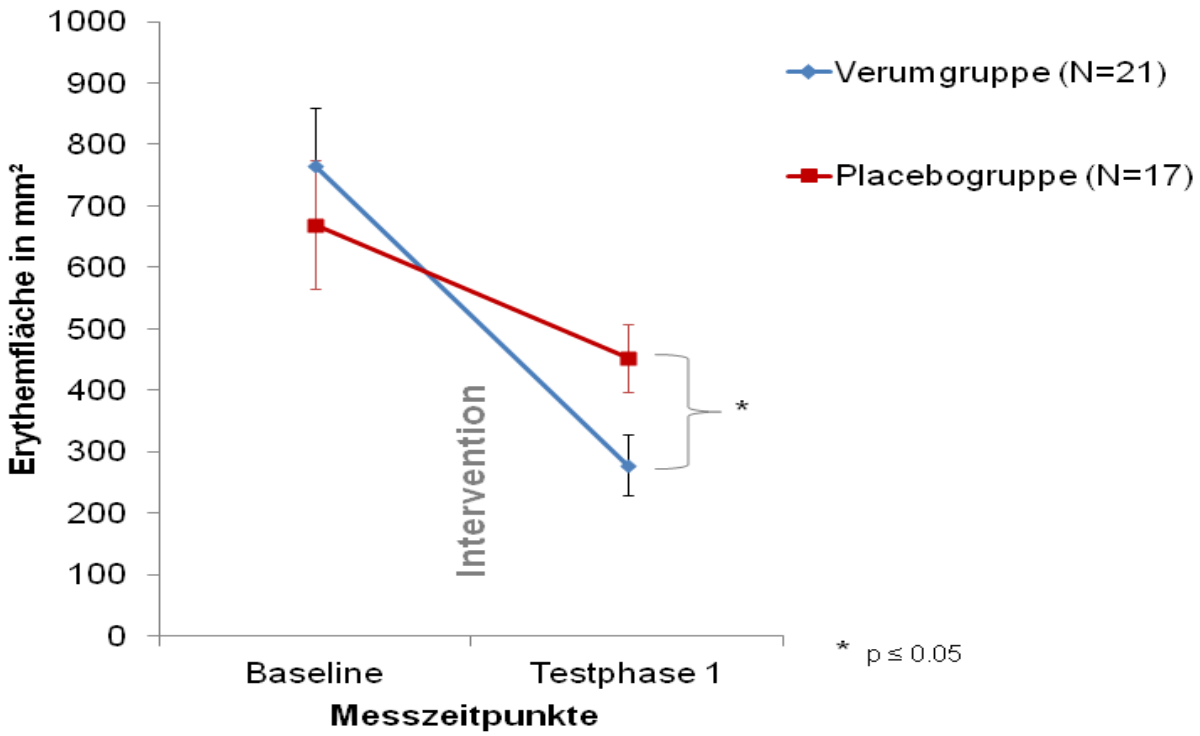

Abbildung 15: Erythemfläche der Verum- und Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1 im Vergleich
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Die Verumgruppe (M=766.33 mm², SE=101.20) zeigte im Vergleich zur Placebogruppe (M=669.47 mm², SE=93.44) in der Baselinemessung eine nicht signifikant größere Erythemfläche (t(36)=0.69, p=0.495; $M_{Verumgruppe}$-$M_{Placebogruppe}$ =96.86mm², 97.5% CI: [-231.77; 425.49]). Die Verumgruppe und die Placebogruppe zeigten, wie in Abbildung 15 veranschaulicht, im Vergleich zur Baselinemessung (M=766.33 mm², SE=101.20; M=669.47 mm², SE=93.44) nach der Intervention nach Pricktestung mit Histamin (M=278.57mm², SE=40.70; M=453.00 mm², SE=66.38) eine Abnahme der Erythemfläche. In der Verumgruppe war die Erythemfläche nach der Intervention im Vergleich zur Placebogruppe kleiner. Der aufgezeigte Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant (t(36)=2.331, p=0.025; $M_{Verumgruppe}$-$M_{Placebogruppe}$ =-174.43mm², 97,5% CI: [-349.47; 0.62]). Die Tests der Innersubjekteffekte des Haupteffektes „Messzeitpunkt“ stellten dar: F(1, 36)=29.08, p<0.001, η^2=0.45, beobachtete Schärfe=0.999. Die Tests der Zwischensubjekteffekte des Haupteffektes „gruppe“ zeigten: F(1,36)=0.18, p=0.675, η^2=0.01, beobachtete Schärfe=0.07. Die Tests des Interaktionseffektes „Messzeitpunkt*gruppe“ ergaben: F(1,36)=4.32, p=0.045, η^2=0.11, beobachtete Schärfe=0.53.

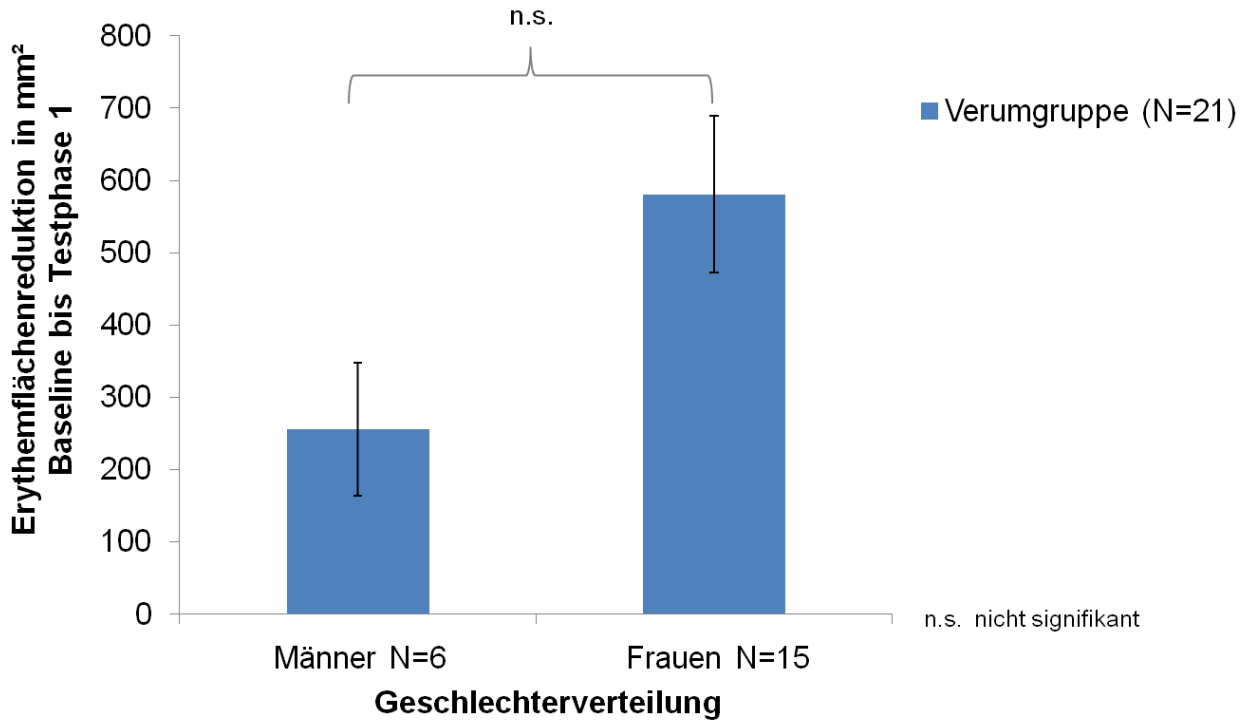

Abbildung 16: Vergleich der Erythemflächenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Verumgruppe
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

In der Verumgruppe zeigte sich, wie in Abbildung 16 dargestellt, von der Baselinemessung bis zur Testphase 1 nach Histaminapplikation bei den männlichen Probanden (M=255.67 mm², SE=92.08) im Vergleich zu den weiblichen Probanden (M=580.60 mm², SE=108.40) ein geringerer Mittelwert der Erythemflächenreduktion. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($t(19)=1.78$, $p=0.092$; M_{Frauen}-$M_{Männer}$=324.93mm², 95% CI: [-57.73; 707.59]).

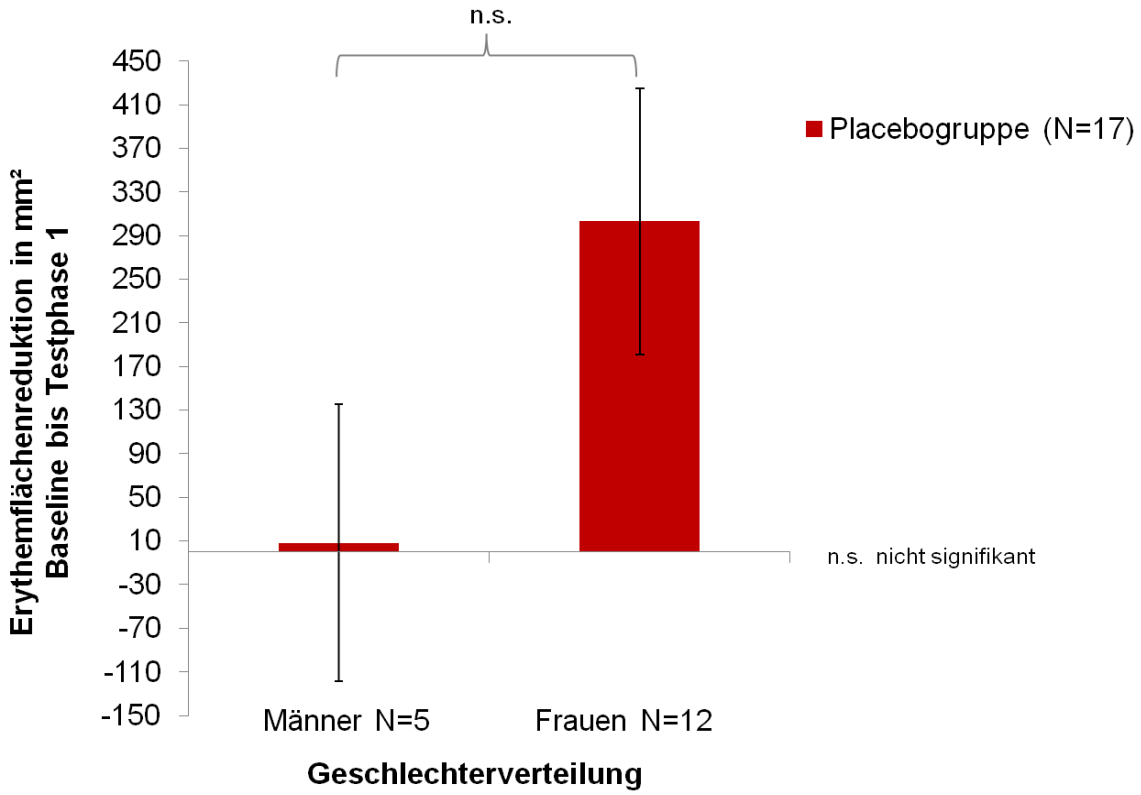

Abbildung 17: Vergleich der Erythemflächenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Placebogruppe
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Abbildung 17 zeigt, dass der Mittelwert der Erythemflächenreduktion von der Baselinemessung bis zur Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin in der Placebogruppe bei den männlichen Probanden (M=8.40 mm², SE=127.32) im Vergleich zur den weiblichen Probanden (M=303.17 mm², SE=121.93) kleiner war. Der Unterschied ist nicht signifikant ($t(15)=1.42$, $p=0.177$; M_{Frauen}-$M_{Männer}$=294.77mm², 95% CI: [-148.21; 737.74]).

4.2.2 Quaddelgröße

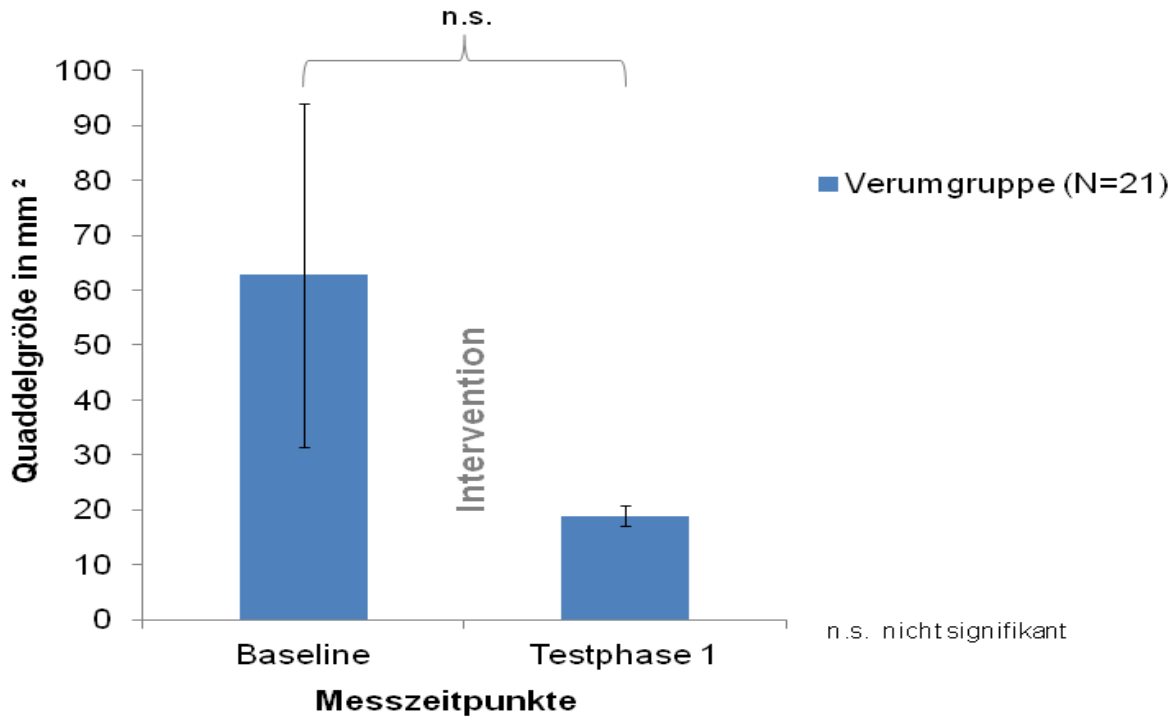

Abbildung 18: Quaddelgröße der Verumgruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Abbildung 18 zeigt in der Verumgruppe in Testphase 1 (M=18.90 mm², SE=1.78) im Vergleich zur Baselinemessung (M=62.76 mm², SE=31.23) nach Histaminapplikation eine Verkleinerung der Quaddelgröße. Der Unterschied war nicht signifikant (t(20)=1.39, p=0.179; r=-0.131, p=0.572; $M_{Baseline}$-$M_{Testphase1}$=43.86mm², 95% CI: [-21.88; 109.59]).

Aufgrund des großen Unterschiedes zwischen Baseline und Testphase 1 bezüglich der Quaddelgröße wurden die Messungen auf Ausreißer überprüft. Dabei fiel auf, dass ein Proband bei der Baselinemessung einen stark nach oben abweichenden Wert aufzeigte. Daher wurden die präsentierten Analysen erneut unter Ausschluss dieses Probanden berechnet. Dabei zeigte sich in der Verumgruppe in Testphase 1 (M=19.15 mm², SE=1.85) im Vergleich zur Baselinemessung (M=31.55 mm², SE=1.15) eine Verkleinerung der Quaddelgröße. Der Unterschied war jetzt signifikant (t(19)=6.25, p=<0.01; r=0.19, p=0.413; $M_{Baseline}$-$M_{Testphase1}$ =12.40 mm², 95% CI: [8.25; 16.55]).

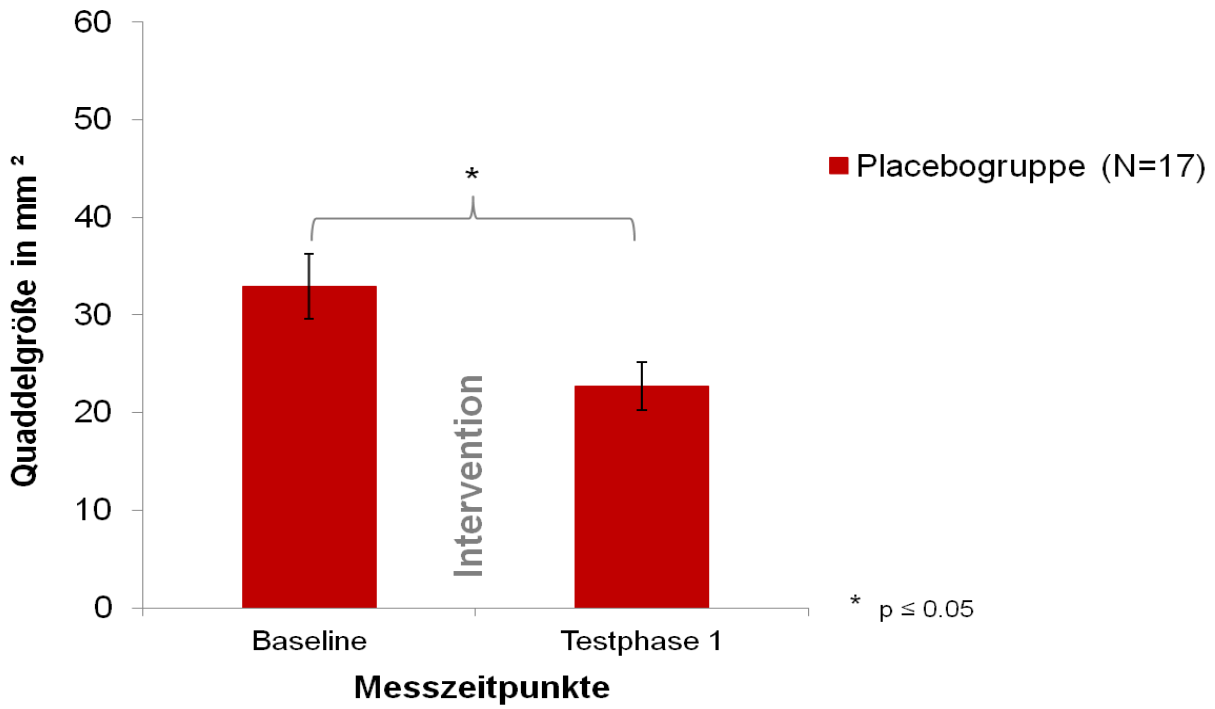

Abbildung 19: Quaddelgröße der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

In der Placebogruppe fand sich eine Abnahme der Quaddelgröße von der Baselinemessung (M=32.94 mm², SE=3.32) im Vergleich zur Testphase 1 (M=22.71, SE=2.49) nach Histaminapplikation. Der Unterschied war signifikant (t(16)=2.48, p=0.025; r=0.01, p=0.967; $M_{Baseline}$-$M_{Testphase1}$=10.24 mm², 95% CI: [1.48; 19.00]). Die Ergebnisse werden in Abbildung 19 graphisch veranschaulicht.

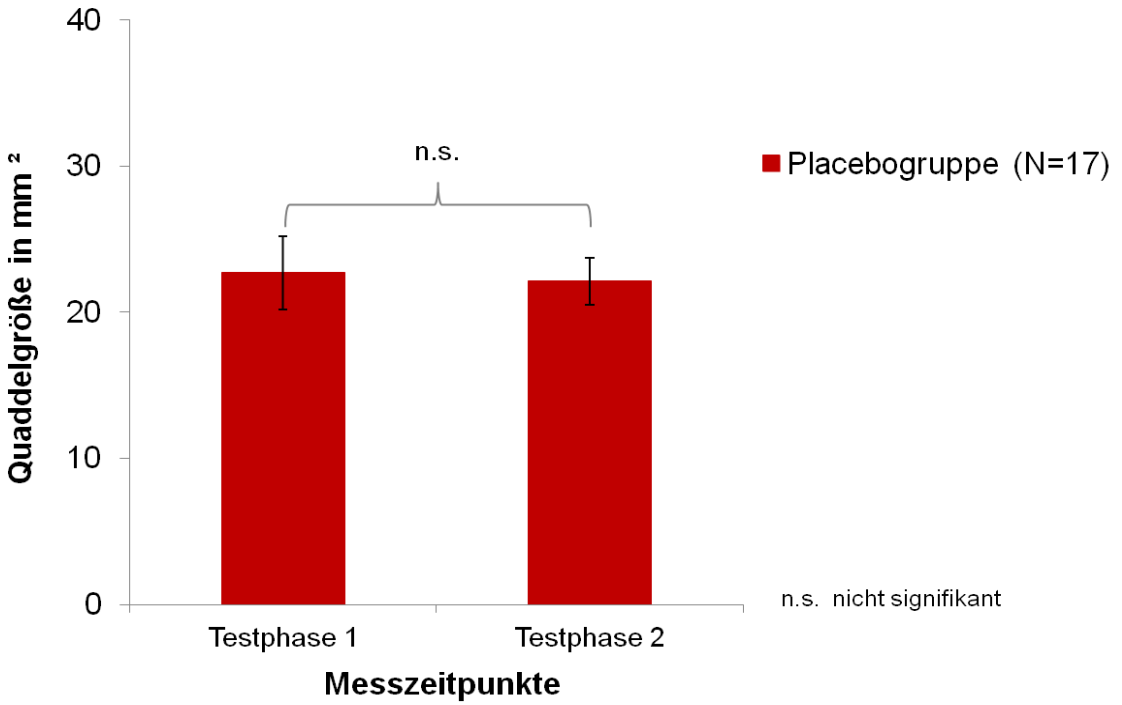

Abbildung 20: Quaddelgröße der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in Testphase 1 und Testphase 2

Abbildung 20 zeigt eine geringe Abnahme der Quaddelgröße in der Placebogruppe zwischen Testphase 1 (M=22.71, SE=2.49) und Testphase 2 (M=22.12, SE=1.60) nach Pricktestung mit Histamin. Diese Veränderung war nicht signifikant (t(16)=0.30, p=0.771; r=0.61, p=0.010; $M_{Testphase1}$-$M_{Testphase2}$= 0.59mm², 95% CI: [-3.62; 4.80]).

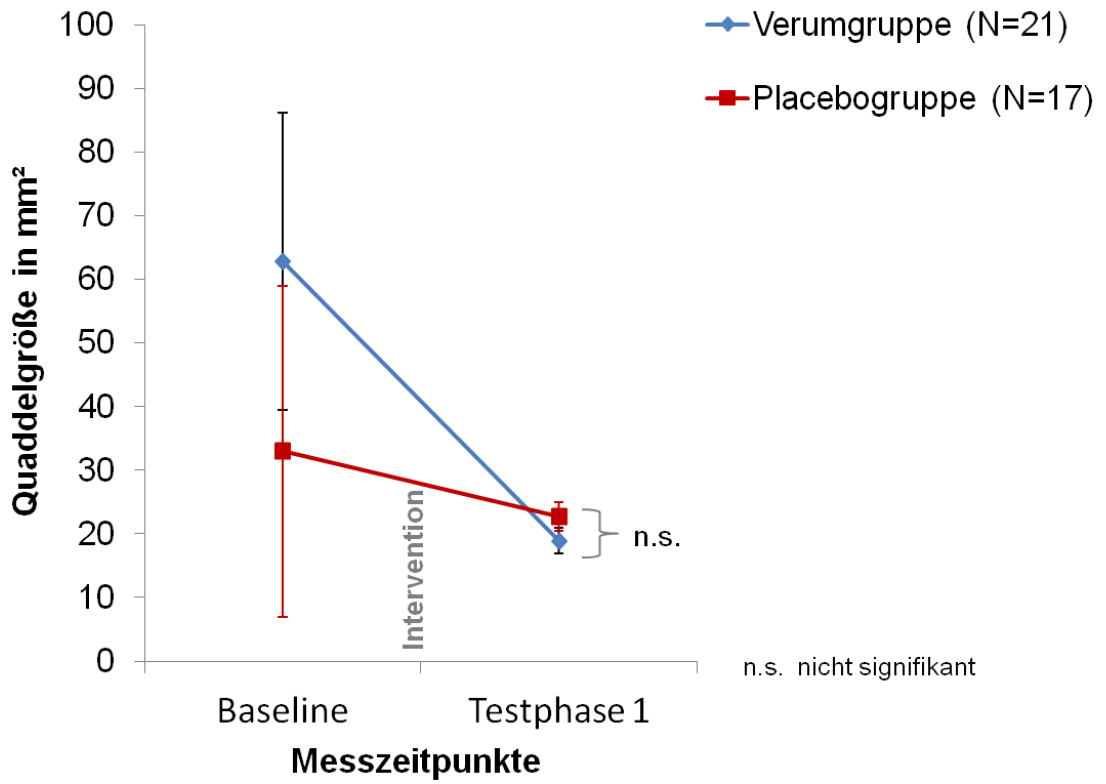

Abbildung 21: Quaddelgröße der Verum- und Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1 im Vergleich
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Die Verumgruppe (M=62.76 mm², SE=31.23) zeigte im Vergleich zur Placebogruppe (M=32.94 mm², SE=3.32) in der Baselinemessung eine nicht signifikant größere Quaddelgröße (t(36)=0.85, p=0.399; $M_{Verumgruppe}$-$M_{Placebogruppe}$=29.82mm², 97.5% CI: [-51.88; 11.53]). Abbildung 21 zeigt, dass sich sowohl bei der Verumgruppe, als auch bei der Placebogruppe durch die Intervention nach Histaminapplikation im Zeitverlauf von der Baselinemessung (M=62.76 mm², SE=31.23; M=32.94 mm², SE=3.32) bis zur Messung in Testphase 1 (M=18.90 mm², SE=1.78; M=22.71, SE=2.49) eine Verkleinerung der Quaddelgröße erreichen ließ.

Die Quaddelgröße der Verumgruppe war im Vergleich zur Placebogruppe nach der Intervention kleiner. Es konnte keine Signifikanz festgestellt werden (t(36)=-1.27, p=0.212; $M_{Verumgruppe}$-$M_{Placebogruppe}$=-3.80mm², 97,5% CI: [-10.80; 3.19]).

Die Tests der Innersubjekteffekte des Haupteffektes „Messzeitpunkt“ ergaben: $F(1,36)=2.35$, $p=0.134$, $\eta^2=0.06$, beobachtete Schärfe=0.32. Die Tests der Zwischensubjekteffekte des Haupteffektes „gruppe“ zeigten: $F(1,36)=0.56$, $p=0.460$, $\eta^2=0.02$, beobachtete Schärfe=0.11. Die Tests des Interaktionseffektes „Messzeitpunkt*gruppe“ zeigten: $F(1,36)=0.91$, $p=0.347$, $\eta^2=0.03$, beobachtete Schärfe=0.15. Wie bereits bei der Quaddelgrößenberechnung der Verumgruppe in der Baselinemessung und Testphase 1 erfolgte der Gruppenvergleich ebenfalls unter Ausschluss des Ausreißerwertes.

Die Verumgruppe (M=31.55 mm², SE=1.15) zeigte im Vergleich zur Placebogruppe (M=32.94 mm², SE=3.32) in der Baselinemessung eine nicht signifikant kleinere Quaddelgröße ($t(35)=-0.42$, $p=0.676$; $M_{Verumgruppe}-M_{Placebogruppe}=-1.39$ mm², 97.5% CI: [-9.13; 6.34]). Die Quaddelgröße der Verumgruppe (M=19.15mm², SE=1.85) war im Vergleich zur Placebogruppe (M=22.71mm², SE=2.49) nach der Intervention kleiner. Es konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($t(35)=-1.17$, $p=0.252$; $M_{Verumgruppe}-M_{Placebogruppe}=-3.56$mm², 97,5% CI: [-10.71; 3.60]).

Die Tests der Innersubjekteffekte des Haupteffektes „Messzeitpunkt“ ergaben: $F(1,35)=26.83$, $p<0.001$, $\eta^2=0.43$, beobachtete Schärfe=0.999. Die Tests der Zwischensubjekteffekte des Haupteffektes „gruppe“ zeigten: $F(1,35)=1.15$, $p=0.292$, $\eta^2=0.03$, beobachtete Schärfe=0.18. Die Tests des Interaktionseffektes „Messzeitpunkt*gruppe“ zeigten: $F(1,35)=0.25$, $p=0.623$, $\eta^2=0.01$, beobachtete Schärfe=0.08.

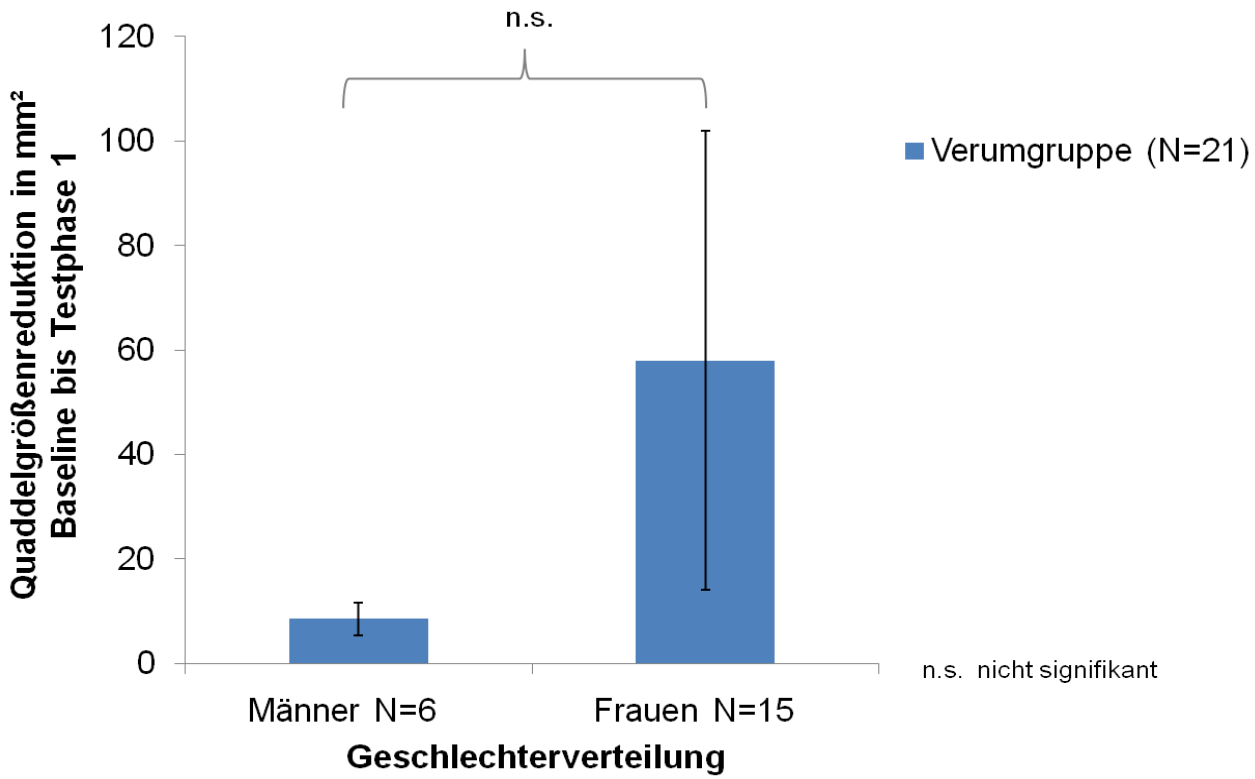

Abbildung 22: Vergleich der Quaddelgrößenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Verumgruppe
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Der Mittelwert der Quaddelgrößenreduktion von der Baselinemessung bis zur Testphase 1 in der Verumgruppe war bei den männlichen Probanden nach Histaminapplikation (M=8.50mm², SE=3.21) im Vergleich zu den weiblichen Probanden (M=58.00mm², SE=43.99) kleiner. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($t(19)=0.70$, $p=0.492$; $M_{Frauen}-M_{Männer}=49.50mm^2$, 95% CI: [-98.40; 197.40]). Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

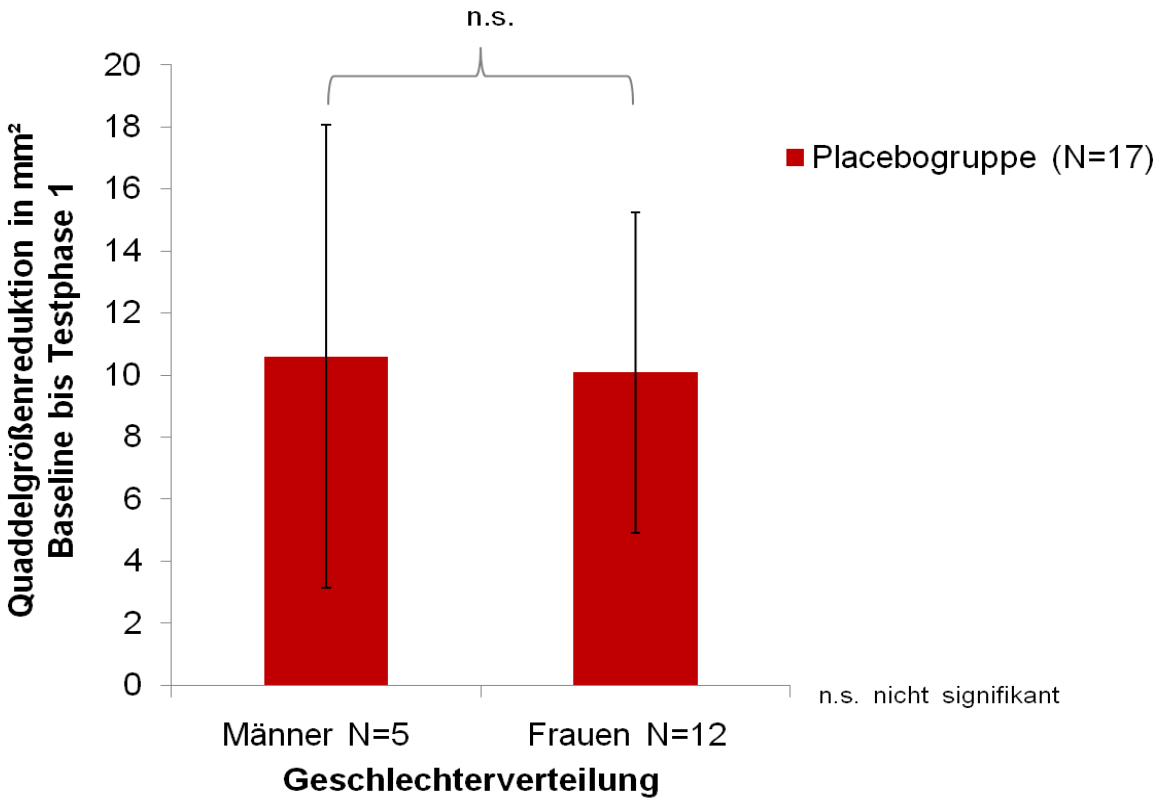

Abbildung 23: Vergleich der Quaddelgrößenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Placebogruppe
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Der Mittelwert der Quaddelgrößenreduktion von der Baselinemessung bis zur Testphase 1 in der Placebogruppe war, wie in Abbildung 23 dargestellt bei den männlichen Probanden nach Pricktestung mit Histamin (M=10.60mm², SE=7.47) im Vergleich zu den weiblichen Probanden (M=10.08mm², SE=5.17) geringfügig größer. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (t(15)=-0.06, p=0.957; M_{Frauen}-$M_{Männer}$=-0.52, 95% CI: [-20.48; 19.45]).

4.2.3 SCORAD

Der objektive Parameter „SCORAD“ wurde in den Probandengruppen zu zwei Messzeitpunkten (Prä-Baseline und Prä-Testphase 2) untersucht. Der Juckreiz ist hierbei Bestandteil des SCORAD.

Wie in Tabelle 12 dargestellt, zeigt sich in der VG zu beiden Messzeitpunkten keine Veränderung des Ausmaßes der betroffenen Hautareale. Die Berechnung von Korrelation und T war nicht möglich, da der Standardfehler der Differenz gleich 0 ist.

In der Placebogruppe zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zur Zunahme des Ausbreitungsausmaßes zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt.

Bei beiden Gruppen konnte keine Veränderung bezüglich der Intensität der Hautläsionen festgestellt werden. Auch hier war keine Berechnung von Korrelation und T möglich.

Die Verumgruppe zeigte eine signifikante Besserung der subjektiven Symptome, welche sich aus VAS-Punkten für Schlaflosigkeit und Juckreizstärke zusammensetzen. In der PG zeigte sich ebenfalls eine Besserung, jedoch ist das Ergebnis nicht signifikant. Dieses Ergebnis spiegelt sich ebenfalls im Gesamt-SCORAD wider. Hierbei fallen die Punkte der subjektiven Symptome am stärksten ins Gewicht. In der VG zeigte sich eine signifikante Verminderung des Gesamtpunktewertes wohingegen diese in der PG nicht signifikant ist.

SCORAD Kategorie	Gruppe	Messzeitpunkt	Mittelwert	95% CI	T (16); p-Wert
Ausmaß der betroffenen Hautareale (%)	VG (n= 21)	Prä-Baseline	4.19±2.29	Berechnung von Korrelation und T nicht möglich, da der Standardfehler der Differenz gleich 0 ist.	
		Prä-Testphase 2	4.19±2.29		
	PG (n= 17)	Differenz: Prä-Baseline - Prä-Testphase 2	-0.06±0.24	-0.18; 0.07	-1.00; 0.332
Intensität der Hautläsionen (Punkte)	VG (n= 21)	Prä-Baseline	4.81±1.57	Berechnung von Korrelation und T nicht möglich, da der Standardfehler der Differenz gleich 0 ist.	
		Prä-Testphase 2	4.81±1.57		
	PG (n=17)	Prä-Baseline	5.18±1.55	Berechnung von Korrelation und T nicht möglich, da der Standardfehler der Differenz gleich 0 ist.	
		Prä-Testphase 2	5.18±1.55		
Differenz subjektive Symptome (Punkte VAS)	VG (n= 21)	Prä-Baseline - Prä-Testphase 2	1.38±2.75	0.13; 2.63	2.303; 0.032
	PG (n= 17)	Prä-Baseline - Prä-Testphase 2	1.12±2.62	-0.23; 2.46	1.76; 0.098
Differenz Gesamt-SCORAD (Punkte)	VG (n=21)	Prä-Baseline - Prä-Testphase 2	1.35±2.77	0.09; 2.61	2.24; 0.037
	PG (n= 17)	Prä-Baseline - Prä-Testphase 2	0.95±2.46	0.60; -0.32	1.59; 0.132

Tabelle 12: SCORAD: Ausmaß der betroffenen Hautareale, Intensität der Hautläsionen, Differenz der subjektiven Symptome (Prä-Baseline-Prä-Testphase 2), Differenz der Gesamt-SCORAD-Werte (Prä-Baseline-Prä-Testphase 2) der Placebo- und Verumgruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, Mittelwerte (Standardfehler)

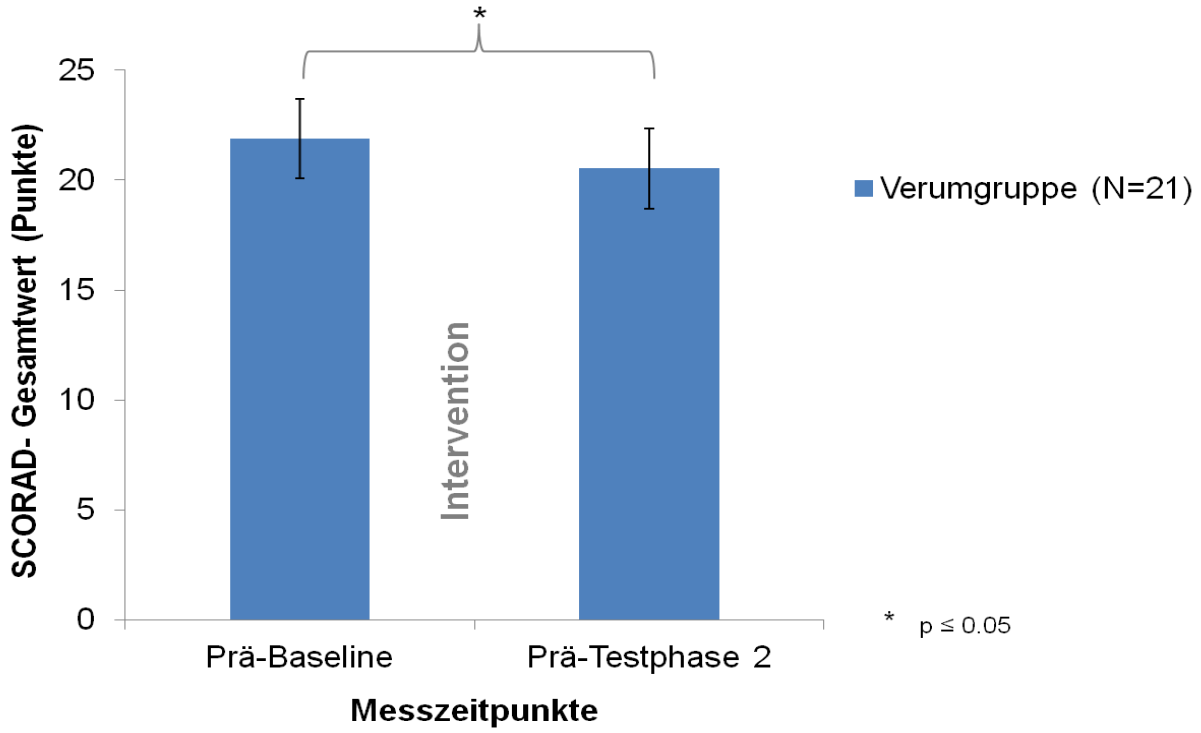

Abbildung 24: SCORAD-Gesamtwert der Verumgruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Der SCORAD-Gesamtwert wurde vor der Baselinemessung (1.Untersuchungstag) sowie vor der Testphase 2 (2.Untersuchungstag) erhoben. Abbildung 24 zeigt in der Verumgruppe eine signifikante Abnahme des Gesamt-SCORAD Wertes zwischen den beiden Messzeitpunkten ($M_{Prä\text{-}Baseline}$=21.88, SE=1.81, $M_{Prä\text{-}Testphase2}$=20.53, SE=1.82; t(20)=2.24, p=0.037; r=0.945, p<0.001; $M_{Prä\text{-}Baseline}$-$M_{Prä\text{-}Testphase2}$=1.35, 95% CI: [0.09; 2.61]).

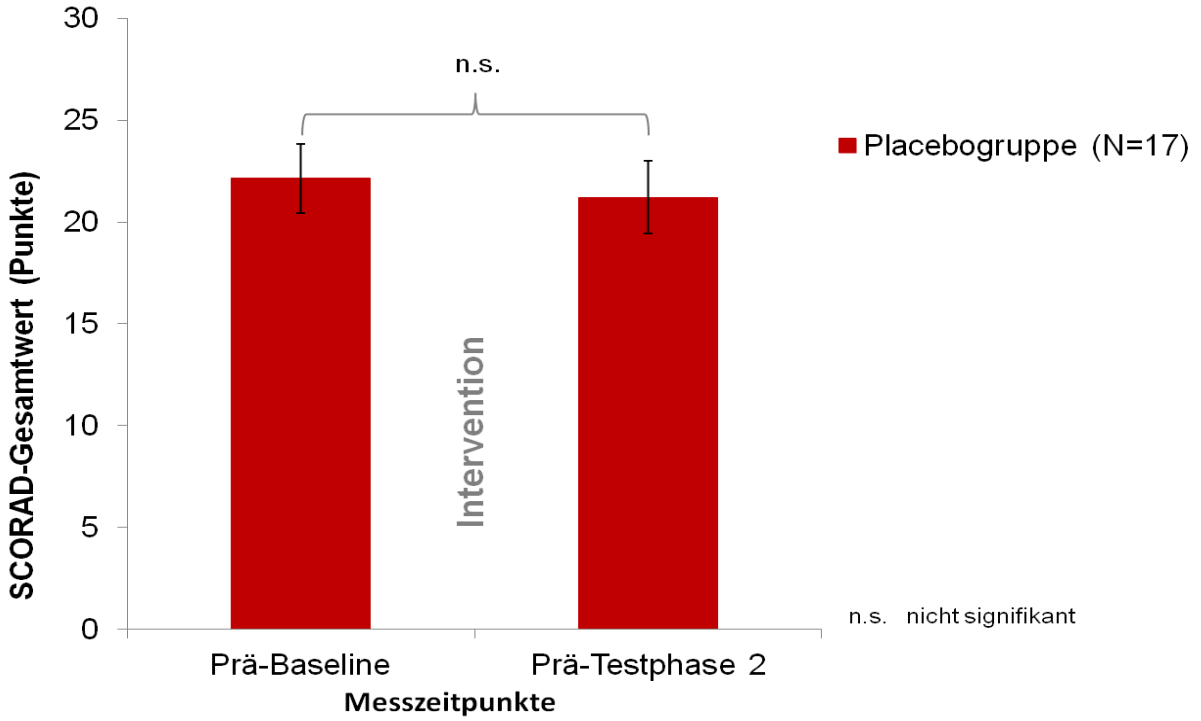

Abbildung 25: SCORAD-Gesamtwert der Placebogruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

Der SCORAD-Gesamtwert in der Placebogruppe zur Prä-Testphase 2- Messung (M=21.21, SE=1.78) war, wie in Abbildung 25 gezeigt, geringfügig kleiner als zur Prä-Baselinemessung (M=22.15, SE=1.70). Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($t(16)=1.59$, $p=0.132$; $r=0.94$, $p<0.001$; $M_{Prä\text{-}Baseline}$-$M_{Prä\text{-}Testphase2}$= 0.95, 95% CI: [-0.32; 2.21]).

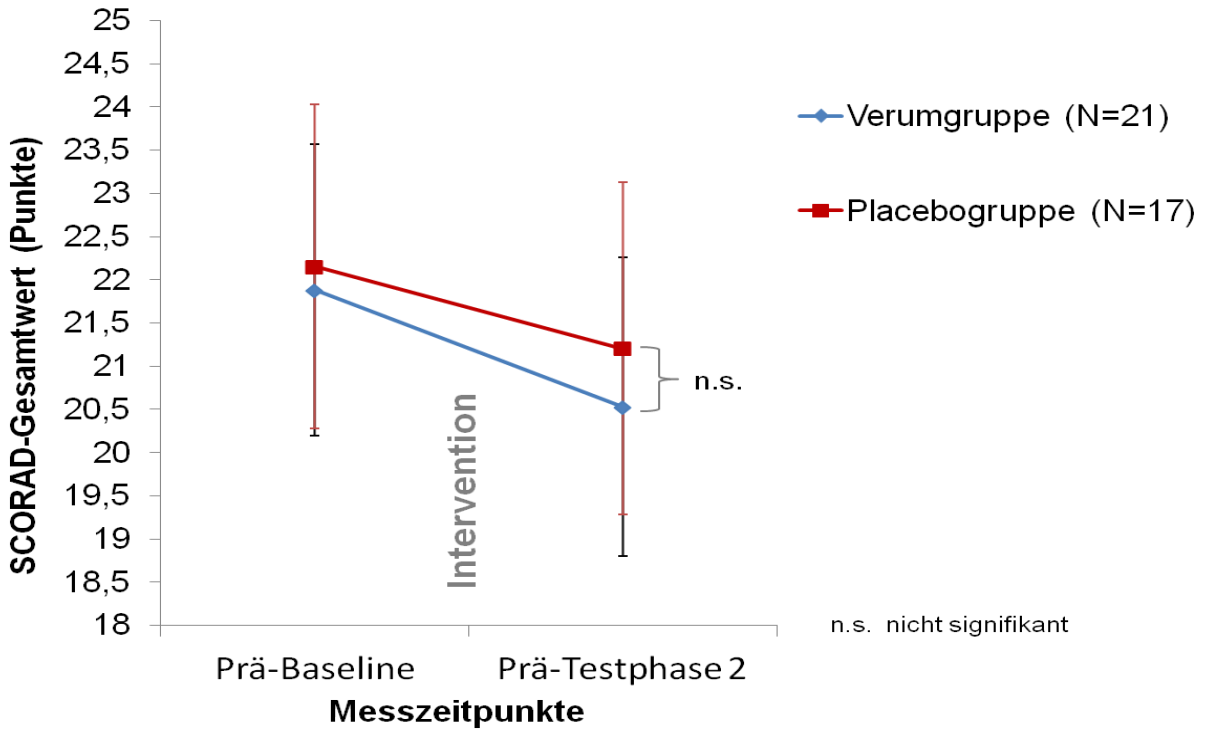

Abbildung 26: SCORAD-Gesamtwert der Verum- und Placebogruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Vergleich
Statistische Werte sind Mittelwerte. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

In der Prä-Baseline-Messung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- ($M_{Prä\text{-}Baseline}$=21.88, SE=1.81) und Placebogruppe ($M_{Prä\text{-}Baseline}$=22.15, SE=1.70) (t(36)=-0.11, p=0.915, M_{Verum}-$M_{Placebo}$=-0.27, CI 97,5%: [-6.18; 5.64]). Der Gruppenvergleich in Abbildung 26 zeigt bei beiden Gruppen eine Abnahme des SCORAD-Gesamtwertes (PG $M_{Prä\text{-}Baseline}$=22.15, SE=1.70, VG $M_{Prä\text{-}Baseline}$=21.88, SE=1.81). In der Prä-Testphase 2- Messung zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (PG $M_{Prä\text{-}Testphase2}$=21.21, SE=1.78, VG $M_{Prä\text{-}Testphase2}$=20.53, SE=1.82) (t (36)=-0.26, p=0.795, M_{Verum}-$M_{Placebo}$=-0.68; CI 97,5%: [6.12; 5.36]). Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0.641). Die Tests der Innersubjekteffekte des Haupteffektes „Messzeitpunkt“ zeigten: F(1,36)=7.16, p=0.011, η^2=0.17, beobachtete Schärfe=0.74. Die Tests des Haupteffektes Zwischensubjekteffekte „gruppe“ zeigten: F(1,36)=0.04, p=0.852, η^2=0.001, beobachtete Schärfe=0.05. Die Tests des Interaktionseffektes „Messzeitpunkt*gruppe“ ergaben: F(1,36)=0.22, p=0.641, η^2=0.01, beobachtete Schärfe=0.07.

Der Mittelwert der SCORAD-Gesamtwertreduktion zwischen der Prä-Baselinemessung und Prä-Testphase 2 in der Verumgruppe war bei den männlichen Probanden

(M=1.56, SE=1.34) im Vergleich zu den weiblichen Probanden (M=1.27, SE=0.69) geringfügig größer. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (t(19)=-0.22, p=0.831, M_{Frauen}-$M_{Männer}$=-0.30, 95% CI:[-3.16; 2.57]).

In der Placebogruppe zeigte sich bei den männlichen Probanden (M=2.32, SE=1.56) im Vergleich zu den weiblichen Probanden (M=0.38, SE=0.51) ein größerer Mittelwert der SCORAD-Gesamtwertreduktion von der Prä-Baselinemessung bis zur Prä-Testphase 2. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (t(15)=-1.55, p=0.142, M_{Frauen}-$M_{Männer}$=-1.95, 95% CI: [-4.62; 0.73]). Die Ergebnisse werden nicht graphisch gezeigt.

4.2.4 β-NGF

Bei allen 38 Probanden war es nicht möglich β-NGF Werte im Serum mit dem Human beta-NGF DuoSet Elisa von R&D Systems zu messen. Der Messbereich des ELISA betrug 31.20-2000 pg/ml.

5 Diskussion

5.1 Auswirkung des Placeboeffektes auf die subjektive Juckreizlinderung

Ziel der durchgeführten Untersuchungen war, zu bestimmen, ob histaminvermittelter Juckreiz bei Patienten mit atopischer Dermatitis durch die Gabe eines Placebopräparates gekoppelt mit Instruktion und Konditionierung beeinflusst werden kann. Klinger et al. führten zur Untersuchung des Placeboeffektes beim Schmerz bereits mehrere Studien durch [78, 125, 127]. Wie in der vorliegenden Arbeit wurden auch hier Patienten mit AD als Probanden untersucht. AD Patienten sind im Vergleich zu Hautgesunden bezüglich ihrer Lebensqualität eingeschränkt [45] und haben eine große Erwartungshaltung für medizinische Therapien [78]. Aus diesen Gründen wurde für die vorliegende Untersuchung dieses Patientenkollektiv gewählt. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die offene Behandlung mit einem Placebopräparat in einem psychologischen Kontext als auch die verdeckte Verabreichung eines juckreizlindernden Medikamentes zu einem positiven Behandlungseffekt führt und in einer signifikanten Reduktion der Juckreizstärke resultiert. Die Daten zeigen somit, dass es möglich ist, einen Placeboeffekt bezüglich der Wahrnehmung von experimentell ausgelöstem Juckreiz aufzubauen. Jedoch scheint die Art der Verabreichung wie von Benedetti et al. im Open-Hidden Paradigm beschrieben [49] eine Rolle für das Ergebnis zu spielen. Colloca et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass Patienten, die postoperativ die Schmerzmedikation in Anwesenheit des Arztes erhielten, eine wesentlich geringere Morphindosis zur Schmerzreduktion um 50% benötigten, als diejenigen Patienten, die die Schmerzmittel durch einen Perfusor erhielten [118]. Durch einen derartigen Versuchsaufbau sollte sich die Frage klären, wie groß die psychologische Wirkung und der Benefit im psychosozialen Kontext im Vergleich zum pharmakodynamischen Effekt sind [49, 117]. Es zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass die Gruppe, die eine offene Behandlung mit dem Placebopräparat, gekoppelt mit Instruktion und Konditionierung erhielt, eine signifikant geringere Juckreizstärke nach der Intervention empfand als die verdeckte Gruppe, die unwissentlich das Medikament gegen Juckreiz erhielt. Das Vorgehen bei der Verabreichung des Antihistaminikums sollte für den Probanden sichtbar durchgeführt werden, um die juckreizlindernden Effekte zu verstärken. Die potenzierenden Wirkungen werden durch Effekte vermittelt, denen folgende Theorien zu Grunde liegen: 1) Die Konditionierungstheorie besagt, dass der

Placeboeffekt eine konditionierte Antwort ist. 2) Die mentale Theorie betont, dass die Erwartungen der Patienten für die Ausbildung eines Placeboeffektes unerlässlich sind [99]. Die Placeboantwort ist demnach das Resultat eines komplexen Zusammenspiels kognitiver Faktoren wie Erwartung, Glaube, Vertrauen, Sehnsucht, Emotionen [124] sowie den bereits erlebten Erfahrungen im Zusammenhang mit der Therapie [125]. Daraus ergibt sich, dass der psychologische Kontext wie beim Schmerzplacebo [78] die therapeutische Wirkung in Bezug auf den künstlich ausgelösten Juckreiz positiv beeinflusst. Zudem zeigt sich in der Literatur, dass der kombinierte Einsatz von Instruktion und Konditionierung einen stärkeren juckreizlindernden Effekt hat als eine Behandlung ohne diese Faktoren [48]. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung bestätigen diese Annahmen. Ein Placebo führt gekoppelt mit Instruktion und Konditionierung zu einem gleichwertigen oder gar besseren Behandlungseffekt als die verdeckte Gabe des Verums. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Verabreichung einer pharmakologisch wirksamen Substanz außerhalb eines therapeutischen Gefüges wahrscheinlich weniger effektiv ist [55]. Weiterhin zeigen die Daten der Arbeit, dass der zeitliche Verlauf die Juckreizstärke direkt beeinflusst. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit kam es über die Zeit zu einer signifikanten Veränderung. Es wäre interessant zu untersuchen, inwieweit sich die juckreizlindernde Wirkung des Antihistaminikums gekoppelt mit Instruktion und Konditionierung im Vergleich zur verdeckten Gabe steigern lässt und ob und inwieweit der Placeboeffekt ohne Konditionierung ausfällt.

Aus den statistischen Ergebnissen geht hervor, dass der eingetretene Placeboeffekt noch am zweiten Tag der Versuche zu einer geringeren Empfindung der Juckreizstärke führt. Die Aufrechterhaltung dieser Wirkung über einen Zeitraum von 24h ± 10h kann jedoch nicht eindeutig belegt werden. Für die Aufrechterhaltung des Placeboeffektes über eine längere Zeitspanne sind, wie oben genannt, Konditionierungsprozesse sehr wichtig [78]. Diese Prozesse stehen in Verbindung mit Assoziationen, die Patienten haben. Eine intravenöse Infusion ist zwangsläufig mit dem Anblick und der pharmakologischen Wirkung gekoppelt und wird dadurch zum konditionierten Stimulus [143], der für Patienten gut sichtbar sein und in den Vordergrund gerückt werden sollte. Diese konditionierte Reaktion ist normalerweise schwächer als die sogenannte unkonditionierte Reaktion, die durch die pharmakologische Komponente des Medikamentes ausgelöst wird [128]. In der hier durchgeführten Studie hingegen, verhält

es sich bezüglich der Juckreizintensität anders. Die Juckreizminderung war in der konditionierten Gruppe stärker als in der verdeckten Gruppe.
Bezüglich der Geschlechter gab es sowohl in der Placebogruppe, als auch in der Verumgruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Probanden bezüglich der Juckreizreduktion. In der Schmerzforschung hingegen finden sich Unterschiede im Verhalten und den subjektiven Empfindungen von weiblichen und männlichen Probanden. Sowohl Fillingim und Maixner [97] als auch Berkley [144] beschreiben geschlechtsspezifische Unterschiede der Schmerzschwellenwahrnehmung. Hierbei zeigten Frauen im Vergleich zu Männern geringere Werte [97, 144]. Männer scheinen sozial konditioniert zu sein und lassen sich Schmerzen oftmals nicht anmerken, um nicht als schwach zu gelten [97]. Chesterton et al. beschäftigten sich ebenfalls mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden im Schmerzverhalten am ersten Musculus interosseus von 240 Probanden (120 männlich, 120 weiblich). Hier zeigten ebenfalls die weiblichen Teilnehmer im Vergleich zu den männlichen Probanden eine geringere Schmerzschwelle [129]. Auch Riley et al. untersuchten geschlechtsspezifische Unterschiede der Schmerzschwelle und -toleranz. In einer Meta-Analyse (17 Studien zur Schmerzschwelle, 1696 Probanden, davon 856 männlich, 840 weiblich) konnten sie bei Frauen eine geringere Schmerzschwelle als bei Männern aufzeigen [104]. Zudem berichteten mehr Frauen von anhaltenden, schweren und häufigeren Schmerzen als Männer [104]. Dass hier keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachweisbar waren, könnte darauf zurückzuführen sein, dass entweder die Gruppengrößen nicht ausreichend groß waren, um Unterschiede nachzuweisen oder real solche geschlechtsspezifischen Unterschiede für die Wahrnehmung von Juckreiz nicht oder nur gering ausgeprägt vorhanden sind. Dies könnte durch zukünftige, größere Untersuchungsgruppen besser differenziert werden.

5.2 Objektiver Nachweis von Placeboeffekten beim Schmerz

Die analgetische Wirkung von Placebos ist durch zahlreiche Studien belegt [58, 78, 113, 115, 117, 125, 127, 149, 150]. Bereits in den 1960er Jahren konnte gezeigt werden, dass die Freisetzung endogener Neuromodulatoren wie Opioide, Cholezystokinin, Cannabinoide und Dopamin bei der Placeboanalgesie eine Rolle spielen [115]. Durch die Verabreichung von Cholezystokinin-Antagonisten konnte eine

Verstärkung der Placeboanalgesie festgestellt werden [121]. Demnach verhindert Cholezystokinin die analgetische Wirkung von Placebos [121, 122]. In einer anderen Studie konnte eine gewisse Antagonisierung der placeboinduzierten Analgesie durch den Opioidantagonisten Naloxon nachgewiesen werden [120]. Levine, Gordon und Fields untermauerten diese Vermutung ebenfalls. Sie zeigten in ihrem Experiment einen vollständigen Rückgang der placeboinduzierten Analgesie nach Verabreichung des Opioidantagonisten Naloxon [116]. Auch Bingel et al. konnten diesen Effekt nachweisen [113]. Zudem wurde in PET-Studien mit μ-opioid-selektiven Tracern die Freisetzung von endogenen Opioiden bei Placeboanalgesie in Hirnregionen, die mit der Schmerzregulation assoziiert sind, festgestellt [114]. Petrovic et al. zeigten placeboinduzierte Veränderungen in Hirnregionen, die ähnlich sind zu den Veränderungen, die bei Gabe von Opiaten auftreten [119].

Die Vermittlung von Schmerz und Juckreiz erfolgt zum Teil über gleichartige Nervenfasern, Mediatoren [111] und Rezeptoren [139]. Auch bezüglich der Sensibilisierung von Nervenendigungen und der spinalen Weiterverarbeitung der Reize gibt es große Ähnlichkeiten [87, 112, 139]. So werden nicht-myelinisierte C-Nervenfasern in zwei Subpopulationen [134] aufgeteilt. Die A-Fasern vermitteln Juckreiz während die B-Fasern Schmerz weiter leiten [134]. Nozizeptoren sind unter anderem für die Schmerz- [133] und Prurizeptoren für die Juckreizempfindung zuständig [69, 132]. Jedoch sind nur circa 5% der afferenten C-Fasern in den menschlichen Hautnerven an der Juckreizentstehung beteiligt [133]. Um die Wirkung der Placeboanalgesie zu prüfen, könnten die beim Schmerz involvierten muskarinergen Rezeptoren M1-5 sowie der beteiligte Mediator Acetylcholin untersucht werden [69]. Ein weiterer möglicher Mediator ist Substanz P. Substanz P induziert über seine Neurokinin-Rezeptoren (NKR 1-3) sowohl Schmerz als auch Juckreiz [139]. Es führt zu einer neurogenen Inflammation sowie zur Mastzelldegranulation [139]. Ähnliche Mechanismen werden für die Neurotransmitter VIP, Neuropeptid Y und Neurotensin angenommen [139]. Baron et al. zeigten, dass ein schmerzhafter Stimulus zur Juckreizunterdrückung führen kann [135]. Histamininduzierter Juckreiz kann in neuropathischer Haut zu Schmerz umgewandelt werden [135]. In weiteren Studien zeigte sich, dass das Auslösen von Schmerzen die zentrale Juckreizschwelle senkt [136]. Beim Auslösen von peripheren Schmerzen bei AD Patienten und Hautgesunden spürten die AD Patienten Juckreiz anstelle von

Schmerz [65, 136]. Durch Kratzen wird Schmerz ausgelöst, der wiederum den Juckreiz reduzieren kann [139].

Zur Untersuchung des Placeboeffektes beim Schmerz führten Klinger et al. eine Studie mit 48 AD Patienten verglichen mit 48 Hautgesunden durch. Die Probanden erhielten intrakutan einen experimentellen Schmerzreiz am Finger. Im Anschluss daran wurde eine Salbe aufgetragen, die je nach Untersuchungsgruppe einen schmerzlindernden oder keinen Wirkstoff enthielt. Die Hälfte der Probanden wurde zusätzlich konditioniert. Hier zeigte sich ähnlich wie in unserer konditionierten Gruppe ein ausgeprägter Placeboeffekt. Sowohl bei den männlichen als auch den weiblichen Probanden kam es nach Schmerzauslösung zu einem systemischen Abfall von Substanz P [78].

Bei Patienten mit AD kann eine erhöhte intraepidermale Nervenfaserdichte vorliegen, die die Ausprägung von Juckreiz beeinflussen kann [142]. Diese sensorischen Nervenfasern registrieren sowohl Schmerz als auch Juckreiz [87, 88]. Darüber hinaus findet man eine erhöhte Anzahl von Mastzellen in der Haut und erhöhte NGF-Werte [102]. NGF wirkt peripher sensibilisierend und weist eine hohe Expression in verletztem und entzündetem Gewebe auf [141]. Es triggert nozizeptive Neurone und verstärkt den Schmerz [141]. Es wird angenommen, dass NGF als Mediator bei Schmerzzuständen in Zusammenhang mit Entzündung wie zum Beispiel komprimierenden Neuropathien fungiert [102]. Daher gilt auch NGF als Parameter zur objektiven Nachweisbarkeit von Placeboeffekten beim Schmerz.

Bradykinin ist ein klassischer Entzündungsmediator und kann zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren sowohl für Schmerz als auch für Juckreiz führen [139]. Der Nachweis von Placeboeffekten anhand objektiver Parameter könnte wie beim Schmerz auch bei Juckreizexperimenten erfolgen. Wie in der Literatur zur Placeboanalgesie beschrieben [126, 127, 128], zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, dass durch den Placeboeinsatz bei einem experimentell ausgelösten Juckreiz eine Verbesserung der Symptome erreicht werden kann. Aufgrund dieser Ähnlichkeiten von Schmerz und Juckreiz liegt es nahe objektive Parameter beider Phänomene weiterhin zu untersuchen und diese miteinander zu vergleichen, um neue Erkenntnisse zu erhalten.

5.3 Möglichkeiten und Grenzen der β-NGF Messung im Blut

Histologische Untersuchungen zeigen, dass die Dichte der epidermalen Nervenfasern bei Patienten mit AD und trockener Haut erhöht ist und es dadurch zu einer Juckreizsensibilisierung in der Peripherie kommt [88]. Verantwortlich für diese Überinnervation sind die durch NGF hochregulierten Neuropeptide SP und CGRP [88]. Die „Outside-to-Inside“ Hypothese dient als Erklärung für die Juckreizentstehung [56]. Demnach liegt primär eine Störung der Hautbarriere vor, sodass Allergene oder Mikroorganismen in die Haut eindringen und Juckreiz verursachen können [56]. Dieser ist als eine unangenehme Hautempfindung, die Kratzen provoziert, definiert [56, 130]. NGF kann von Keratinozyten freigesetzt werden und ist Hauptmediator zur Regulierung der Nervendichte in der Haut [101]. In entzündlichen Läsionen bei AD Patienten wurde NGF in höherer Konzentration als in normaler Haut nachgewiesen [87]. NGF gehört zu den Neurotrophinen, die auch eine Rolle bei der Entstehung von Asthma und Allergien besitzen [92]. NGF hat zahlreiche Effekte auf verschiedene Zellen des Immunsystems [91]. Es verstärkt beispielsweise die B- und T-Zell-vermittelte Immunreaktion, fördert Lymphozytendifferenzierung und Mastzellproliferation und die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren [76]. Die neurophysiologische Grundlage für Juckreizentstehung ist bis heute nicht vollständig verstanden [65]. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass schmerzhafte Stimuli von Patienten mit AD als Juckreiz wahrgenommen werden [65]. Toyoda et al. ermittelten bei Patienten mit AD (N=52) signifikant höhere β-NGF Werte als in der Kontrollgruppe (N=35) [75]. Dieses Ergebnis konnte auch in der Studie von Bonini et al. gezeigt werden. Hier zeigten 42 Patienten mit einer allergischen Erkrankung höhere β-NGF Werte als 18 Patienten der Kontrollgruppe ohne eine Allergie [76]. Bei Namura et al. zeigte sich kein signifikanter Unterschied der NGF-Serumwerte zwischen Patienten mit AD und Hautgesunden [108]. Dies könnte auf unterschiedliche Messsysteme zurückzuführen sein [108]. Im Serum der Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit konnte bei einem Messbereich von 31.20-2000 pg/ml im DuoSet ELISA von R&D Systems kein β-NGF im Serum der Probanden detektiert werden. Möglicherweise lagen die Werte unterhalb des Messbereiches. Um die Sensitivität zu erhöhen und den Messbereich für geringere Konzentrationen anzupassen, könnte eine Messung mit einem ultrasensitiven human β-NGF ELISA Kit mit einem Messbereich von 1.56-100 pg/ml und einer Sensitivität von 1 pg/ml der Firma

Aviscera Bioscience durchgeführt werden. Groneberg et al. zeigten NGF-Expression in Mastzellen von Läsionen der Haut und erhöhte systemische NGF- Werte bei Patienten mit atopischer Dermatitis [98]. Auch Papoiu et al. untersuchten NGF-Werte im Serum und der Haut mittels Mikrodialyse bei Patienten mit AD und gesunden Kontrollen [103]. Im Gegensatz zu bisherigen Studien zeigten sie, dass sowohl im Serum, als auch in der ekzematösen Haut bei AD die NGF Konzentrationen signifikant niedriger waren als in der gesunden Kontrollgruppe [103]. Möglicherweise waren bei den AD Probanden der vorliegenden Untersuchung die NGF-Werte sehr niedrig und daher nicht messbar. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die NGF-Werte im Blut und der Haut unterschiedlich sein können. Um NGF in der Epidermis zu messen, setzten Yamaguchi et al. Tapestripping und ELISA-Verfahren ein [106]. Papoiu et al. analysierten, ob NGF tagesabhängig schwankt [103]. Es zeigte sich, dass die NGF Konzentration im Tagesverlauf vom Morgen bis zum späten Nachmittag in beiden Gruppen abnahm [103]. Dieser Aspekt hätte in der vorliegenden Arbeit umgangen werden können, indem die Experimente an allen Tagen bei den Probanden zur gleichen Uhrzeit durchgeführt worden wären. Die Konzentrationsschwankungen über den Tag weisen auf eine komplexe Steuerung dieses Neurotrophins hin, welches eventuell durch Belastungsfaktoren oder veränderte neurophysiologische Mechanismen beeinträchtigt wird. NGF kann durch zahlreiche physiologische, pathophysiologische und neuroendokrine Faktoren wie Geschlecht, Stress und psychisches Befinden beeinflusst werden [103]. Stress führt durch Neuropeptide und Neurotrophine zu einer Herabsetzung der Juckreizschwelle und somit zur Verstärkung des Juckreizes [103]. Daher sollte bei Patienten mit AD die Stressreduktion therapeutischer Bestandteil sein.

NGF hat weitere Funktionen. Zum einen fungiert es als trophischer Faktor für neuropeptidergische und sympathische Neuronen, zum anderen ist es ein starker Immunmodulator, der zwischen den Nerven- und Immunzellen vermittelt [37]. Bereits viele andere Studien zeigen, dass die Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis eine höhere NGF Expression aufweist als die Haut von Gesunden [37]. NGF scheint Mastzellen zu aktivieren und so den Juckreiz zu provozieren [37]. Jedoch können auch Fibroblasten und andere Entzündungszellen (Lymphozyten, Eosinophile) NGF freisetzen [37].

Durch die lokale Juckreizauslösung und die Induktion einer Entzündung mittels exogen appliziertem Histamin verringerten sich bei Papoiu et al. die lokalen NGF-Werte in der

ekzematösen und nicht betroffenen Haut bei Probanden mit AD [103]. Bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich keine Abnahme des NGF-Wertes [103]. Je schwerer das Ekzem, desto geringer war bei Papoiu et al. der Effekt der neurogenen Entzündung auf die lokalen NGF-Werte. Möglicherweise wird freies NGF durch eine höhere Expression von NGF-Rezeptoren und somit vermehrter Bindung reduziert [103]. Die Effekte des NGF werden durch zwei verschiedene transmembrane Rezeptoren vermittelt, einen high-affinity Rezeptor (Tropomyosin-related kinase A, Trk A) [84] und ein low-affinity Rezeptor (p75) [85]. Mastzellen und TH-2 Zellen exprimieren TrkA [91]. Takano et al. führten zwei Studien mit anti-NGF durch. In der ersten Studie erhielten NC/Nga Mäuse mit AD intraperitoneal einen anti-NGF-Antikörper. Hierbei zeigte sich eine signifikante Suppression des epidermalen Nervenwachstums und eine Verbesserung des Kratzverhaltens. Jedoch konnte ein bereits bestehender Juckreiz nicht verbessert werden [85]. In der zweiten Studie wurden die zwei TrkA-Inhibitoren AG879 und K252a fünf Mal pro Woche in den Nacken der atopischen NC/Nga Mäuse injiziert. Darunter kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Dermatitis, des Kratzverhaltens und die Anzahl von Nervenfasern in der Epidermis war verringert [86]. Es wäre denkbar, dass die pharmakologische Antagonisierung von NGF und seinen Rezeptoren eine neue therapeutische Strategie zur Behandlung der Neurodermitis darstellt. Zusätzlich könnte durch eine Blockade der Rezeptoren eventuell frei messbares NGF erhöht werden.

Eine weitere Erklärung für die nicht messbaren NGF-Werte im peripheren Blut könnte das Vorhandensein von NGF-Autoantikörpern sein [93]. Bereits 1991 berichteten Dicou et al. von natürlichen Autoantikörpern gegen NGF in menschlichem und Hasen-Serum [95]. Signifikant höhere Werte dieser Antikörper wurden bei Patienten mit rezidivierenden Herpes-simplex-Virus-Infektionen [94] sowie Patienten mit systemischem Lupus erythematodes, Autoimmunthyreoiditis, rheumatoider Arthritis [95] und in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Spondylarthropathien entdeckt [96]. 1997 untersuchten Dicou et al., ob diese Autoantikörper mit den monoklonalen anti-NGF-Antikörpern mab27/21, die im NGF-ELISA benutzt werden, interferieren und zu niedrigen beziehungsweise nicht messbaren Konzentrationen von zirkulierendem NGF beitragen. Die Rolle der Antikörper konnte nicht geklärt werden. Die Antikörpertiter waren erhöht und die Serum-NGF Werte, gemessen mit dem two-site ELISA, waren entweder nicht messbar oder niedriger als 100 pg/ml [93].

Die NGF-Produktion wird durch TNF-alpha gesteigert [89]. Bei AD Betroffenen wurden im Vergleich zu Gesunden erhöhte TNF-alpha Plasmakonzentrationen beschrieben und könnten somit zu einer verstärkten NGF-Produktion beitragen [90]. Hier werden weitere Studien benötigt um diesen Sachverhalt zu klären. Hodeib et al. untersuchten in ihrer Studie 30 AD Patienten und 10 Kontrollpatienten. Zur Messung von NGF wurde die venös abgenommene Blutprobe zentrifugiert und das Plasma bei -70 Grad eingefroren. Anschließend konnten durch einen hoch-sensitiven ELISA von Boehringer Mannheim NGF-Werte gemessen werden. Die Autoren zeigten, dass die NGF-Werte von AD Patienten signifikant mit der Krankheitsaktivität korrelierten [91].
Obwohl NGF an der lokalen Entzündung ekzematöser Haut bei AD beteiligt zu sein scheint, unterstreichen Schulte-Herbrüggen et al. mit ihrer Studie, dass eine Messung von NGF im Serum nicht geeignet ist, um den klinischen oder immunologischen Status bei AD Patienten einzuschätzen [105].

5.4 Ausblick zu objektiven Parametern zum Nachweis des Placeboeffektes bei Juckreiz

Obwohl Juckreiz das Leitsymptom der AD ist, sind die genauen Mechanismen des Juckreizes bis heute wenig charakterisiert. Dies hängt auch damit zusammen, dass es sich um einen subjektiven Parameter handelt. Die Objektivierung der Juckreizstärke ist für die Einschätzung einer effektiven Behandlung von Patienten mit AD sehr wichtig [110]. Einer der in dieser Arbeit untersuchten objektiven Parameter war die Quaddelgröße nach Histaminprovokation. Diese ist Ausdruck einer erhöhten vaskulären Permeabilität [63]. Ein weiterer objektiver Parameter ist die Rötung, die aufgrund eines Axonreflexes entsteht [146]. Unsere Ergebnisse zeigen einen positiven Behandlungseffekt durch die Verabreichung des Medikamentes. Dieses führt zu einer hoch signifikanten Abnahme der Erythemfläche. Auf die Quaddelgröße scheint das Verum jedoch einen geringen positiven Effekt zu haben. Es lässt sich zwar eine Verkleinerung der Quaddelgröße feststellen, jedoch ist der Unterschied zur Basismessung nicht signifikant. Erstaunlicherweise verringern sich die Erythemfläche und die Quaddelgröße signifikant in der Placebogruppe nach Verabreichung des Placebopräparates. Es ist demzufolge möglich, einen klinisch messbaren Placeboeffekt aufzubauen, der durch Instruktion und Konditionierung einen positiven Einfluss auf die

oben genannten objektiven Parameter hat. Eine Aufrechterhaltung dieses Effektes bis zum nächsten Tag konnte bei den beiden Parametern jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die Quaddelgröße war zwar geringfügig kleiner als am Vortag, aber es konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Die Erythemfläche zeigte sogar eine geringe Tendenz zur Vergrößerung, die nicht signifikant war. Es wurde bereits in mehreren früheren Studien gezeigt, dass sich bei Patienten mit AD nach intrakutaner Histaminapplikation eine reduzierte Erythemreaktion zeigt [64]. Ursächlich hierfür könnte ein Gewöhnungseffekt aufgrund von dauerhaft erhöhten Histaminwerten und anderen inflammatorischen Mediatoren wie Neuropeptiden sein [64]. Über den Zeitverlauf zeigten beide Untersuchungsgruppen eine Reduktion sowohl der Erythem- als auch der Quaddelgröße. Das Verum wirkte im Vergleich zum Placebo bezüglich der Erythemflächenverkleinerung signifikant stärker. Auch die Quaddelgröße scheint in dieser Gruppe nach der Intervention kleiner zu sein als in der Placebogruppe. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Zwischen männlichen und weiblichen Probanden konnte bei der Quaddelgrößenveränderung kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden. Bei der Erythemfläche zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die stärkere Flächenreduktion bei den weiblichen Probanden könnte daran liegen, dass bei den männlichen Probanden bereits ein Gewöhnungseffekt stattgefunden hat.

In dieser Studie wurde der SCORAD-Wert sowohl am ersten als auch am zweiten Untersuchungstag vor Durchführung der Untersuchung erhoben. Es lässt sich aus den Ergebnissen zwar beurteilen, inwiefern die Untersuchung am ersten Tag auf den Gesamt-SCORAD und seine Unterkategorien „Ausmaß der betroffenen Hautareale“, „Intensität der Hautläsionen“ und „subjektive Symptome“ einen Einfluss hat, allerdings kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob sich diese Werte durch die erneute Intervention am zweiten Tag verändert hätten. Hierfür wäre eine Erhebung des SCORAD am zweiten Tag nach Durchführung der Untersuchung nötig gewesen. Die Ergebnisse zeigten erwartungsgemäß in keiner der beiden Untersuchungsgruppen eine Änderung bezüglich der Intensität der Hautläsionen. Das Ausmaß der Hautläsionen war in der Verumgruppe ebenfalls zu beiden Messzeitpunkten unverändert. In der Placebogruppe zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zur Zunahme des Ausbreitungsausmaßes. Bezüglich der subjektiven Symptome, die sich aus den Parametern „Schlaflosigkeit" und „Juckreizstärke" zusammensetzen, konnte in der

Verumgruppe eine signifikante Verbesserung festgestellt werden. Dies könnte durch die rein pharmakologische Wirkung des Antihistaminikums zu erklären sein. Durch das verabreichte Antihistaminikum wurde die Juckreizstärke reduziert und die Probanden konnten möglicherweise aufgrund der sedierenden Eigenschaften des Medikamentes besser schlafen. In der Placebogruppe zeigte sich ebenfalls eine Besserung der subjektiven Symptome. Das Ergebnis war nicht signifikant. Durch die verdeckte Gabe des Medikamentes wurde der SCORAD-Gesamtwert in der Verumgruppe signifikant verringert. Eine Erklärung könnte die starke Gewichtung der subjektiven Symptome in der Berechnung des SCORAD-Gesamtwertes sein. Durch Verabreichung des Scheinpräparates konnte keine signifikante Verringerung des SCORAD-Gesamtwertes erzielt werden. Im Vergleich zeigten beide Gruppen eine geringe Abnahme des Wertes, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Werfel et al. führten eine placebokontrollierte Studie durch, in der sie die Hautreaktionen von Patienten mit AD mit IgE-Sensibilisierung gegenüber Gräsern untersuchten, wenn die Patienten in einer Pollenkammer den Allergenen ausgesetzt wurden. Hier wurde die Veränderung des objektiven SCORAD analysiert. Der SCORAD wurde vor dem Pollenkontakt und an den Tagen 3, 4 und 5 erhoben. Da der subjektive SCORAD sich auf Symptome in den letzten drei Tagen bezieht, hätten Daten von drei Tagen vor Beginn der Untersuchung eingeschlossen werden müssen. So wurde der subjektive SCORAD nicht in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten der Verumgruppe zeigten nach Pollenkontakt an Tag 3 einen signifikant höheren Wert des objektiven SCORAD als die Placebogruppe. Um zu überprüfen, ob die durch Allergenkontakt ausgelöste Verschlechterung der AD mehrere Tage anhält, wurde der objektive SCORAD ebenfalls an Tag 4 und 5 erhoben. An Tag 4 konnte zwischen der Verum- und Placebogruppe hinsichtlich des objektiven SCORAD Wertes im Vergleich zum erhobenen Wert vor Experimentbeginn kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. An Tag 5 zeigte sich jedoch ein signifikant höherer Wert in der Verumgruppe als in der Placebogruppe. Hierdurch lässt sich in der Verumgruppe eine relevante Verschlechterung der AD durch den aerogenen Kontakt mit Pollen zeigen [147].

In einer anderen Studie verabreichten Wu et al. Kindern mit AD Lactobacillus rhamnosus Kapseln. In dieser placebokontrollierten Studie wurde der Baseline-SCORAD mit dem Wert nach acht Wochen sowie der Baseline-SCORAD mit dem Wert nach der Baselineuntersuchung verglichen. Der SCORAD der Placebogruppe zeigte

hierbei einen stärkeren Abfall als der der Verumgruppe, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant [148].

Als weiteren objektiven Parameter, der in der vorliegenden Arbeit nicht zum Einsatz kam, könnte man den transepidermalen Wasserverlust gemessen mittels Evaporimeter als Marker für den Barrieredefekt der Haut und als indirekten Biomarker für die Juckreizstärke ermitteln. In atopischer Haut ist der TEWL erhöht, da bei trockener Haut der Wassergehalt in der Haut vermindert ist [110]. Beträgt die Hautfeuchtigkeit weniger als 10% wird das Auftreten von Juckreiz und nachfolgendem Kratzen begünstigt [110]. Als weiterer physiologischer Parameter kann der Haut-pH gemessen werden. Dieser ist aufgrund der Veränderungen des natürlichen Säureschutzmantels erhöht und bei AD Patienten häufiger in den alkalischen Bereich verschoben [110].

Neben den genannten objektiven Parametern kann auch eine Untersuchung von AD-typischen Biomarkern erfolgen. Diese können in verschiedenen Körperflüssigkeiten bestimmt werden. Neben der Blutentnahme mittels Venenpunktion können weniger invasive Methoden zum Einsatz kommen, wie die Ermittlung der Biomarker im Speichel von AD Patienten oder im Kapillarblut [27]. Viele Mediatoren können bei der Juckreizentstehung bei AD beteiligt sein. Zu diesen zählen Neuropeptide, Neurotransmitter, Histamine, Proteinasen und Zytokine [110]. In der Literatur wird beschrieben, dass die Applikation von Histamin zu einem niedrigen Juckreizrating [63] und einer geringeren Rötungsfläche bei Patienten mit AD führt [146]. Histamin scheint demnach nicht der Hauptmediator für Juckreiz bei Patienten mit AD zu sein [146]. Für klinische Untersuchungen nützliche klinische Marker sind die Eosinophilen, das eosinophile kationische Protein, Gesamt-IgE und LDH Isoenzym 5, welche alle mit der Schwere der AD korrelieren können [110]. Da 20% der AD Patienten normale IgE-Serumspiegel aufweisen [3, 13], ist die Bestimmung des Gesamt-IgE-Wertes nur begrenzt aussagekräftig. Weiterhin könnte man Substanzen messen wie Substanz P, CGRP, VIP [98], TNF-alpha [89] oder anti-NGF-Antikörper [85]. SP und CGRP werden von NGF hochreguliert [82] und sind bei der Entstehung von Juckreiz und neurogener Entzündung beteiligt [83]. Außerdem scheinen IL-31 [109] und BDNF im Serum objektiv messbare Parameter für die Juckreizstärke und den Schweregrad bei AD zu sein [107, 108]. BDNF korreliert mit der Krankheitsaktivität, ermittelt durch den SCORAD bei Erwachsenen [107]. IL-31 und BDNF vermitteln Wechselwirkungen zwischen den Zellen des Immunsystems und den sensorischen Nervenfasern der Haut [109]. IL-31 wird von

T-Lymphozyten produziert und wirkt durch Bindung an seine Rezeptoren auf den sensorischen Nervenfasern in der Haut stark pruritogen [109]. BDNF bindet bei AD vermehrt an eosinophile Granulozyten in der Haut und führt zu deren gesteigerter Akkumulation [109]. Durch zytotoxische Proteine und Radikale von Eosinophilen wird das Gewebe geschädigt [109]. Zudem interagiert BDNF mit sensorischen Nervenfasern und könnte dadurch direkt an der Juckreizwahrnehmung beteiligt sein [109]. Da Nozizeptoren sowohl für Schmerz- als auch Juckreizmediatoren Rezeptoren haben [69], könnte die Analyse der Veränderungen dieser Mediatoren und ihrer Rezeptoren nach Placebobehandlung eventuell zu neuen Erkenntnissen beitragen. Wichtig hierbei sind Histaminrezeptoren, Proteinase-aktivierter-Rezeptor-2 sowie die Mediatoren Histamin, Tryptase, Endothelin und IL-2, IL-4, IL-6 und IL-31 [69, 140].

β-Endorphin ist ebenfalls ein nützlicher Marker zur Bestimmung der Juckreiz- und Krankheitsstärke bei AD [110]. Dieses endogene Opiat moduliert die Funktion von Calcium-Kanälen an nichtmyelinisierten C-Fasern des zentralen Nervensystems und beeinflusst somit die zentrale Juckreizentstehung [110].

Substanz P führt wie beim Schmerz zu einer Juckreizinduktion durch Mastzelldegranulation [139]. Da für VIP, Neuropeptid Y und Neurotensin ähnliche Wirkmechanismen vermutet werden [139], sollten auch diese Moleküle als objektive Messparameter zur Bestimmung von Juckreizintensitäten nicht außer Acht gelassen werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Juckreiz ist ein diagnostisches aber auch therapeutisches Hauptsymptom der AD. Dieser führt zu einem hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten und damit zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [56]. Durch die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität ist die Nachfrage von Patienten nach effektiven Therapien sehr groß [60]. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist hierbei von großer Bedeutung. Ob und wie Placebowirkungen effizient zur Behandlung der AD eingesetzt werden können, ist nicht bekannt. In den vergangenen Jahren ist die Placeboforschung zunehmend klinisch relevant geworden, wobei vor allem im Bereich der Analgesie bisher die meisten Arbeiten publiziert wurden [66, 115, 128]. Hier konnte eine Wirkungssteigerung von Analgetika bis zu einem Drittel erreicht werden [66, 118, 128]. Diese Wirkungssteigerung von Medikamenten im Bereich der Juckreizforschung wäre klinisch ein hochrelevantes Ziel.

Die vorliegende klinisch-experimentelle Untersuchung trägt zum Verständnis der Mechanismen von Placeboeffekten bei der AD bei. Ziel der Arbeit war es, nach Auslösung von experimentellem Juckreiz, die Wirkung eines Placebos gekoppelt mit Instruktion und Konditionierung bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu untersuchen und mit der Wirkung eines verdeckt verabreichten Antihistaminikums zu vergleichen. Hierzu wurden Patienten mit AD in zwei Gruppen eingeteilt. Bei beiden Gruppen wurde nach Juckreizinduktion mittels Histaminpricktest die Juckreizstärke bestimmt. Vorher erhielt jede Gruppe eine Infusion. Die verdeckte Verumgruppe erhielt das Antihistaminikum ohne Instruktion und Konditionierung, die Placebogruppe eine Kochsalzlösung, die als Antihistaminikum deklariert und mit Instruktion und Konditionierung gekoppelt wurde. Bei beiden Gruppen reduzierten sich sowohl der subjektive Parameter der Juckreizstärke als auch objektive Parameter wie die Erythemfläche, die Quaddelgröße und der SCORAD-Gesamtwert. Interessanterweise zeigen die Daten, dass die Verminderung der Juckreizstärke in der konditionierten Placebogruppe größer war, als bei verdeckter Gabe des Verums. Es konnte demnach ein Placeboeffekt erzielt werden, der stärker war als die pharmakologisch vermittelte Reduktion des Juckreizes. Die Aufrechterhaltung dieses Effektes über mehr als 24 Stunden ließ sich jedoch nicht nachweisen. β-NGF war im Serum mit den eingesetzten Messmethoden nicht nachweisbar. Möglicherweise kann dies durch die Anwendung eines hoch-sensitiven ELISA umgangen werden.

Somit zeigen die vorliegenden Daten, dass ein therapeutischer Einsatz des Placeboeffektes bei Patienten mit AD möglich ist, jedoch müssen individuelle Vorerfahrungen in diesem Fall mit Antihistaminika beachtet werden. Trotz der großen Varianz von Antihistaminika bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit atopischer Dermatitis [138] gehören sie in der klinischen Praxis neben den Corticosteroiden zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten zur Therapie des Juckreizes bei AD [17]. Möglicherweise lässt sich diese Varianz durch den psychologischen Anteil der Wirksamkeit erklären. Es wäre interessant, ob und inwieweit durch Konditionierung und Erwartungshaltung eine Einsparung wirkstoffhaltiger Medikamente und somit eine Reduktion der Nebenwirkungen möglich ist. Zur Untersuchung des Effektes von Konditionierung und Instruktion sollten zusätzlich zur Placebogruppe Daten einer Vergleichsgruppe analysiert werden, die eine offene Verabreichung des Verums mit Konditionierung und Instruktion erhält. Als Vergleichsgruppe für die verdeckte Gabe des Verums sollten die Daten einer Gruppe mit offener Gabe ohne Konditionierung untersucht werden.

Es werden mehr klinische Studien benötigt, um den therapeutischen Effekt des Placeboeinsatzes, vor allem bei der schwer therapierbaren chronischen Form der AD, zu ermitteln. Den Ergebnissen dieser Arbeit zu Folge könnte ein gezielter Einsatz von Placebopräparaten bei Patienten mit AD unter Berücksichtigung der individuellen Vorerfahrungen mit Medikamenten gegen Juckreiz wesentlich zum Behandlungserfolg beitragen und sollte durchaus in den klinischen Alltag mit einbezogen werden. Vorsicht ist jedoch bei zu hoher Erwartung geboten. Fehlende Erfolge ziehen Enttäuschung nach sich, die zum Ausbleiben des Placeboeffektes führen können [143]. Für die Praxis ist es wichtig, Patienten über die positiven Aspekte ihrer Medikation aufzuklären, um eine positive Erwartungshaltung zu fördern und ihr Augenmerk auf die positiven Erfahrungen der Behandlung zu lenken.

7 Literaturverzeichnis

1. Abramovits W.: **Atopic Dermatitis***. J Am Acad Dermatol*, 2005. 53: S.86-93.
2. Moll I., Jung E.: **Dermatologie, Duale Reihe:** *Thieme*, 2010. Ausgabe 7, S.172-177.
3. Novak N., Bieber T.: **Pathophysiologie der atopischen Dermatitis.** *Dtsch Arztebl*, 2004. 101(3): S.A108-A120.
4 . Akdis C., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., Hamid Q., Kapp A., Leung D., Lipozencic J., Luger T., Muraro A., Novak N., Platts-Mills T., Rosenwasser L., Scheynius A., Simons F. Estelle R., Spergel J., Turjanmaa K., Wahn U., Weidinger S., Werfel T., Zuberbier T.: **Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and ClinicalImmunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consenus Report.** *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118 (1): S.152-169.
5. De la Cruz M., Hui D., Parsons H., Bruera E.: **Placebo and Nocebo Effects in Randomized Double-Blind Clinical Trials of Agents for the Therapy for Fatigue in Patients With advanced Cancer.** *Cancer,* 2010. 116: S.766-74.
6. Enck P., Benedetti F., Schedlowski M.: **New Insights into the Placebo and Nocebo Responses.** *Neuron,* 2008. 59: S.195-206.
7. Brenninkmeijer E.E.A., Schramm M.E., Leeflang M.M.G., Bos J.D., Spuls Ph.I.: **Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review.** *Br J Dermatol*, 2008. 158 (4): S.754-765.
8. Buschke-Kirschbaum A., Gierens A., Höllig H., Helllhammer D.H.: **Stress-induced immunmodulation is altered in patients with atopic dermatitis***. J Neuroimmunol*, 2002. 129(1-2): S.161-167.
9. Buys L.: **Treatment Options for Atopic Dermatitis.** *Am Fam Physician,* 2007. 75(4): S.523-528.
10. Peng W., Novak N.: **Pathogenesis of atopic dermatitis.** *Clin Exp Allergy,* 2015. 45(3): S.566-574.
11. http://int.eucerin.com/skin-concerns/atopic-dermatitis/on-the-body, Beiersdorf AG Aufgerufen am 08.09.2015.

12. Darsow U., Lübbe J., Taïeb A., Seidenari S., Wollenberg A., Calza AM., Giusti F., Ring J.: **Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis.** *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2005. 19(3):S.286-295.
13. Fölster-Holst R., Pape M., Buss Y., Christophers E., Weichenthal M.: **Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients.** *Allergy,* 2006. 61: S.629-632.
14. Gelbard C., Hebert A.: **New and emerging trends in the treatment of atopic dermatitis.** *Patient Prefer Adher,* 2008. 2:S.387-392.
15. Hanifin J., Chan S.: **Biochemical and immunologic mechanism in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies.** *J Am Acad Dermatol,* 1999. 41(1): S.72-77.
16. Hanifin J., Cooper K., Ho V.; Kang S., Krafchik B., Margolis D., Schachner L., Sidbury R., Whitmore S., Sieck C., Van Voorhees A.: **Guidelines of care for atopic dermatitis.** *J Am Acad Dermatol,* 2004. 50: S.391-404.
17. Herman S., Vender R.: **Antihistamines in the Treatment of Atopic Dermatitis.** *J Cutan Med Surg,* 2003. 7(6): S.467-47.
18. Kim D., Park J., Na G., Lee S., Lee W.: **Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis.** *Int J Dermatol,* 2006. 45(6): S.698-701.
19. Leung D., Boguniewicz M., Howell M., Nomura I., Harnid Q.: **New insights into atopic dermatitis.** *J Clin Invest,* 2004. 113(5): S.651-657.
20. Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A.: **Decreased Level of Ceramides in Stratum Corneum of Atopic Dermatitis: An Etiologic Factor in Atopic Dry Skin?** *J Invest Dermatol,* 1991. 96(4): S.523-526.
21. Werner Y.: **The Water Content of the Stratum corneum in Patients with Atopic Dermatitis.** *Acta Derm Venereol,* 1986. 66(4): S.281-284.
22. McNally N., Phillips D., Williams H.: **The Problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment and lifestyles.** *Soc Sc. Med,* 1998. 46 (6): S.729-741.
23. Thaçi D., Simpson E., Beck L., Bieber T., Blauvelt A., Papp K., Soong W., Worm M., Szepietowski J., Sofen H., Kawashima M., Wu R., Weinstein S., Graham N., Pirozzi G., Teper A., Sutherland E., Mastey V., Stahl N., Yancopoulos G., Ardeleanu M.: **Efficacy and safety of dupilumab with moderate-to-severe**

atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet,* 2016. 387(10013): S.40-52.

24. Novak N., Bieber T.: **Allergic and nonallergic forms of atopic diseases.** *J Allergy Clin Immunol,* 2003. 112 (2): S.252-262**.**
25. Oranje A., Glazenburg E., Wolkerstorfer A., de Waard-van der Spek F.: **Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score.** *Br J Dermatol,* 2007. 157(4): S.645-648.
26. Abels C., Proksch E.: **Therapie des atopischen Ekzems.** *Hautarzt, Springer Medizin Verlag* 2006. 57: S.711-725.
27. Thijs J., van Seggelen W., Bruijnzeel-Koomen C., De Bruin-Weller M., Hijnen D.: **New Developments in Biomarkers for Atopic Dermatitis.** *J Clin Med,* 2015. 4(3): S.479-487.
28. Berth-Jones J., Damstra R., Golsch S., Livden J., Van Hooteghem O., Allegra F., Parker C.: **Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of elapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study.** *BMJ,* 2003. 326: S.1367.
29. Ring J., Krämer U., Schäfer T., Behrendt H.: **Why are allergies increasing?** *Curr Opin Immunol,* 2001, 13(6): S.701-708.
30. Romagnani S.: **T-cell subsets (Th1 versus Th2).** *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000. 85(1): S.9-18,21.
31. Sugarman J.: **The Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis.** *Semin Cutan Med Surg, Elsevier,* 2008. 27(2): S.108-114.
32. Werfel T., Schwerk N., Hansen G., Kapp A.: **Diagnostik und Stufentherapie der Neurodermitis.** *Dtsch Arztebl Int,* 2014. 111(29-30): S.509-520.
33. Worm M., Forschner K., Lee H., Roehr C., Edenharter G., Nigge-Mann B., Zuberbier T.: **Frequency of Atopic Dermatitis and Relevance of Food Allergy in Adults in Germany.** *Acta Derm Venereol,* 2006. 86(2): S.119-122.
34. Dold S., Wjst M., von Mutius E., Reitmeir P., Stiepel E.: **Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis.** *Arch Dis Child,* 1992. 67(8): S.1018-1022.

35. Hosogi M., Schmelz M., Miyachi Y., Ikoma A.: **Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: A switch from pain to itch.** *Pain,* 2006. 126(1-3): S.16-23.

36. Novak N., Bieber T., Leung D.: **Immune mechanism leading to atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol,* 2003. 112(6): S.128-139.

37. Oh S., Bae B., Park C., Noh J., Park I., Wu W. Lee K.: **Association of Stress with Symptoms of Atopic Dermatitis.** *Acta Derm Venereol,* 2010. 90(6): S.582-588.

38. Ahmed A., Leon A., Butler D., Reichenberg J.: **Quality-of-Life Effects of Common Dermatological Diseases.** *Semin Cutan Med Surg,* 2013. 32(2): S.101-109.

39. Lewis-Jones M., Finlay A.: **The Children´s Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use.** *Br J Dermatol,* 1995. 132(6): S.942-949.

40. Finlay A., Khan G.: **Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use.** *Clin Exp Dermatol,* 1994. 19(3): S.210-216.

41. Lawson V., Lewis-Jones M., Finlay A., Reid P., Owens R.: **The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire.** *Br J Dermatol,* 1998. 138(1): S.107-113.

42. Herd R., Tidman M., Ruta D., Hunter J.: **Measurement of quality of life in atopic dermatits: correlation and validation of two different methods.** *Br J Dermatol,* 1997. 136(4): S.502-507.

43. Holm E., Esmann S., Jemec G.: **Does Visible Atopic Dermatitis Affect Quality of Life More in Women Than in Men?** *Gend Med,* 2004. 1(2): S.125-130.

44. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. **S2k-Leitlinie: Neurodermitis**. Erstellungsdatum: 04/2008, Gültigkeit bis 05/2018, zitiert am 05.03.2017. URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013027l_S2k_Neurodermitis_2016-06.pdf

45. Mozaffari H., Pourpak Z., Pourseyed S., Farhoodi A., Aghamohammadi A., Movahadi M., Gharaghozloo M., Moin M.: **Quality of life in atopic dermatitis patients.** *J Microbiol Immunol Infect,* 2007. 40(3): S.260-264.

46. Schmidt-Ott G., Burchard R., Niederauer H., Lamprecht F., Künsebeck H.: **Stigmatisierungsgefühl und Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis und Neurodermitis.** *Hautarzt, Springer Verlag* 2003. 54: S.852-857.
47. Böcking C., Renz H., Pfefferle P.: **Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland.** *Bundesgesundheitsbl, Springer Verlag* 2012. 55: S.303-307.
48. Bartels D., van Laarhoven A., Haverkamp E., Wilder-Smith O., Donders A., Middendorp H., van de Kerkhof P., Evers A.: **Role of Contitioning and Verbal Suggestion in Placebo and Nocebo Effects on Itch.** *PLOS ONE* 2014. 9(3):e91727.
49. Benedetti F., Carlino E., Pollo A.: **Hidden Administration of Drugs.** *Clin Pharmacol Ther,* 2011. 90(5): S.651-661.
50. Benedetti F.: **Mechanism of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol,* 2008. 48: S.33-60.
51. Benedetti F., Dogue S.: **Different Placebos, Different Mechanism, Different Outcomes: Lessons for clinical trials.** *Plos One,* 2015. 10(11): S.1-13.
52. Benedetti F., Mayberg H., Wager T., Stohler C., Zubieta J.: **Neurobiological mechanisms of the placebo effect.** In: *The Journal of neuroscience,* 2005. 25(45): S.10390–10402.
53. Enck P., Zipfel S., Klosterhalfen S.: **Der Placeboeffekt in der Medizin**. In: *Bundesgesundheitsblatt*, 2009, 52(6): S.635–642.
54. Benedetti F.: **Placebo-Induced Improvements: How Therapeutic Rituals Affect the Patient´s Brain.** *J Acupunct Meridian Stud,* 2012. 5(3): S.97-103.
55. Benedetti F.: **The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient.** *World Psychiatry,* 2012. 11(2): S.70-72.
56. Buddenkotte J., Steinhoff M.: **Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases.** *Allergy, 2010.* 65: S.805-821.
57. Colloca L., Benedetti F.: **Placebo and painkillers: is mind as real as matter?** *Nat.Rev.Neurosci.,* 2005. 6: S.545-552.
58. Colloca L., Benedetti F.: **How prior experience shapes placebo analgesia.** *Pain,* 2006. 124: S.126-133.

59. Darragh M., Booth R., Koschwanez H., Sollers J., Broadbent E.: **Expectation and the placebo effect in inflammatory skin reactions - A randomised-controlled trial**. *J Psychosom Res,* 2013. 74: S.439-443.

60. Depenau C., Schröder R., Osada N., Baron R., Schmelz M., Pogatzki-Zahn E., Ständer S.: **Schmerzen und Jucken - Unterschiede und Gemeinsamkeiten veranschaulicht anhand von per Pain-Detect-Fragebogen erhobenen Parametern.** *Hautarzt,* 2012. 63: S.539-546.

61. Kosteletzky F., Namer B., Forster C., Handwerker H.: **Impact of Scratching on Itch and Sympathetic Reflexes Induced by Cowhage (Mucuna pruriens) and Histamine**. *Acta Derm Venereol,* 2009. 89: S.271-277.

62. Frisaldi E., Piedimonte A., Benedetti F.: **Placebo and Nocebo Effects: A Complex Interplay Between Psychological Factors and Neurochemical Networks.** *Am J Clin Hypn,* 2015. 57: S.267-284.

63. Heyer G., Hornstein O., Handwerker H.: **Skin Reactions and Itch Sensation Induced by epicutaneous Histamine Application in Atopic Dermatitis and Controls.** *J Invest Dermatol,* 1989, 93: S.492-496.

64. Heyer G., Koppert W., Martus P., Handwerker H.: **Histamine and Cutaneous Nociception: Histamine-induced Responses in Patients with Atopic Eczema, Psoriasis and Urticaria.** *Acta Derm Venereol,* 1998. 78: S.123-126.

65. Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Miyachi Y., Handwerker H., Schmelz M.: **Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus - Central sensitization for itch.** *Neurology,* 2004. 62: S.212-217.

66. Finniss D., Kaptchuk T., Miller F., Benedetti F.: **Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances.** *Lancet,* 2010. 375: S.686-695.

67. Papoiu A., Tey H., Coghill R., Wang H., Yosipovitch G.: **Cowhage-Induced Itch as an Experimental Model for Pruritus. A Comparative Study with Histamine-Induced Itch.** *PLoS ONE,* 2011. 6(3): S.e17786.

68. Sironi M., Clerici M.: **The hygiene hypothesis: An evolutionary perspective.** *Microbes Infect,* 2010. 12 (6): S.421-427.

69. Ständer S., Steinhoff M., Schmelz M., Weisshaar E., Metze D., Luger T.: **Neurophysiology of Pruritus. - Cutaneous Elicitation of Itch.** *Arch Dermatol,* 2003. 139: S.1463-1470.

70. van Laarhoven A., van der Sman-Mauriks I., Donders A., Pronk M., van de Kerkhof P., Evers A.: **Placebo Effects on Itch: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Patients with Dermatological Conditions.** *J Invest Dermatol,* 2015. 135: S.1234-1243.

71. Worm M., Fiedler E., Dölle S., Schink T., Hemmer W., Jarisch R., Zuberbier T.: **Exogenous Histamine Aggravates Eczema in a Subgroup of Patients with Atopic Dermatitis.** *Acta Derm Venereol,* 2009. 89: S.52-56.

72. Narkus A., Lehnigk U., Haefner D., Klinger R., Pfaar O., Worm M.: **The placebo effect in allergen-specific immunotherapy trials.** *Clin Transl Allergy,* 2013. 3: S.1-8.

73. Radziwill K., Kruszewski J.: **Evaluation of the size of the placebo effect in treatments of allergic diseases and asthma based on a meta-analysis of efficacy trials of drugs.** *Adv Dermatol Allergol,* 2011. 28: S.372-377.

74. Sölle A., Bartholomäus T., Worm M., Klinger R.: **How to Psychologically Minimize Scratching Impulses.** *Z Psychol,* 2014. 222(3): S.140-147.

75. Toyoda M., Nakamura M., Makino T., Hino T., Kagoura M., Morohashi M.: **Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis.** *Br J Dermatol,* 2002. 147: S.71-79.

76. Bonini Sergio., Lamblase A., Bonini Stefano, Angelucci F., Magrini L., Manni L., Aloe L.: **Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma.** *Proc Natl Acad Sci,* USA, 1996. 93: S.10955-10960.

77. Pawlow I.: **Conditioned reflexes.** Translated by G.V. Anrep. *Oxford University Press, London,* 1927 (dt. Ausgabe: Sämtliche Werke Bd.I-IV, Akademie-Verlag, Berlin 1953-1956). S.1-442.

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

79. Coleman R., Trembath R., Harper J.: **Genetic studies of atopy and atopic dermatitis.** *Br J Dermatol*, 1997. 136: S.1-5.

80. Cox H., Moffatt M., Faux J., Walley A., Coleman R., Trembath R., Cookson W., Harper J.: **Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunglobulin E receptor.** *Br J Dermatol,* 1998. 138: S.182-187.

81. Consensus Report of the European Task Force on atopic Dermatitis. Dermatology 1993. 186: S. 23-31.
82. Verge V., Richardson P., Wiesenfeld-Hallin Z., Hökfelt T.: **Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vivo: A novel role in peptide suppression in adult sensory neurons.** *J Neurosci,* 1995. 15: S.2081-96.
83. Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S., Ansel J., Schmelz M., Luger T.: **Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation.** *Arch Dermatol,* 2003. 139: S.1479-88.
84. Lewin G., Mendell L.: **Nerve growth factor and nociception.** *Trends Neurosci,* 1993. 16: S.353-9.
85. Takano N., Sakurai T., Kurachi M.: **Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga mouse, an atopic dermatitis model.** *J Pharmacol Sci,* 2005. 99: S. 277- 86.
86. Takano N., Sakurai T., Ohashi Y., Kurachi M.: **Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model.** *Br J Dermatol,* 2007. 156: S.241-6.
87. Ikoma A., Steinhoff M., Ständer S., Yosipovitch G., Schmelz M.: **The neurobiology of itch.** *Nat Rev Neurosc,.* 2006. 7: S.535-47.
88. Tominaga M., Takamori K.: **Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch.** *Expert Rev Dermatol,* 2010. 5: S.197-212.
89. Takaoka K., Shirai Y., Saito N.: **Inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha enhances nerve growth factor production in human keratinocytes, HaCa T cells.** *J Pharmacol Sci,* 2009. 111: S.381-91.
90. Sumimoto S., Kawai M., Kasajima Y., Hamamoto T.: **Increased plasma tumor necrosis factor-alpha concentration in atopic dermatitis.** *Arch Dis Child,* 1992. 67: S.277-9.
91. Hodeib A., Abd El-Samad Z., Hanafy H., Abd El-Latief A., El-bendary A., Abu-Raya A.: **Nerve Growth Factor, Neuropeptides And Cutaneous Nerves In Atopic Dermatitis.** *Indian J Dermatol,* 2010. 55 (2): S. 135-139.
92. Braun A., Lommatzsch M., Mannsfeldt A., Neuhaus-Steinmetz U., Fischer A., Schnoy N., Lewin G., Renz H.: **Cellular Sources of Enhanced Brain-Derived**

Neurotrophic Factor Production in a Mouse Model of Allergic Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Bio,* 1999. 21: S. 537-546.

93. Dicou E., Nerrière V.: **Evidence that natural autoantibodies against the nerve growth factor (NGF) may be potential carriers of NGF.** *J of Neuroimmunology,* 1997. 75: S. 200-203.
94. Jenkins F., Baum A.: **Stress and reactivation of latent Herpes simplex Virus: A fusion of behavioral medicine and molecular biology.** *Ann Behav Med,* 1995. 17(2): S.116-123.
95. Dicou E., Hurez D., Nerrière V.: **Natural autoantibodies against the nerve growth factor in autoimmune disease**. *J Neuroimmunol,* 1993. 47: S.159-168.
96. Dicou E., Perrot S., Menkes C., Masson C., Nerriere V.: **Nerve growth factor (NGF) autoantibodies and NGF in the synovial fluid: Implications in spondylarthropathies.** *Autoimmunity,* 1996. 24: S. 1-9.
97. Fillingim R., Maixner W.: **Gender differences in the responses to noxious stimuli.** *Pain Forum,*1995. 4: S. 209-221.
98. Groneberg D., Serowka F., Peckenschneider N., Artuc M., Grützkau A., Fischer A., Henz B., Welker P.: **Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1.** *J Neuroimmunol,* 2005. 161: S.87-92.
99. Haour F.: **Mechanism of the Placebo Effect and of Conditioning.** *Neuroimmunomodulation,* 2005. 12: S.195-200.
100. Joji TADA: **Diagnostic Standard for Atopic Dermatitis.** *2002.* 45: S.460-465.
101. Kubanov A., Katunina O., Chikin V.: **Expression of Neuropeptides, Neurotrophins, and Neurotransmitters in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis.** *Bull Exp Bio Med,* 2015. 159(3): S. 318-322.
102. Levi-Montalcini R., Skaper S., Dal Toso R., Petrelli L., Leon A.: **Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine.** *Trends Neurosci,* 1996. 19: S. 514-520.
103. Papoiu A., Wang H., Nattkemper L., Tey H., Ishiuji Y., Chan Y., Schmelz M., Yosipovitch G.: **A study of serum concentrations and dermal levels of NGF in atopic dermatitis and healthy subjects.** *Neuropeptides,* 2011. 45 (6): S.417-422.

104. Riley J., Robinson M., Wise E., Myers C., Fillingim R.: **Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis.** *Pain,* 1998. 74: S.181-187.

105. Schulte-Herbrüggen O., Fölster-Holst R., Elstermann M., Augustin M., Hellweg R.: **Clinical Relevance of Nerve Growth Factor Serum Levels in Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis.** *Int Arch Allergy Immunol,* 2007. 144: S.211-216.

106. Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y., Kambara T., Ikezawa Z.: **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: S.48- 54.

107. Raap U., Werfel T., Goltz C., Deneka N., Langer K., Bruder M., Kapp A., Schmid-Ott G., Wedi B.: **Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis.** *Allergy,* 2006. 61: S.1416-1418.

108. Namura K., Hasegawa G., Egawa M., Matsumoto T., Kobayashi R., Yano T., Katoh N., Kishimoto S., Ohta M., Obayashi H., Ose H., Fukui M., Nakamura N., Yoshikawa T.: **Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis.** *Clin Immunol,* 2007. 122: S.181-186.

109. Raap U., Ständer S., Metz M.: **Pathophysiology of itch and new treatments.** *Curr opin allergy clin immunol,* 2011. 11: S. 420-427.

110. Lee C., Chuang H., Shih C., Jong S., Chang C., Yu H.: **Transepidermal water loss, serum IgE and β-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis.** *Brit J Dermatol,* 2006. 154: S. 1100-1107.

111. Yosipovitch G., Carstens E., McGlone F.: **Chronic itch and chronic pain: Analogous mechanism.** *Pain,* 2007. 131: S.4-7.

112. Schmelz M.: **Itch and pain.** *Dermatologic Therapy,* 2005. 18: S.304-307.

113. Eippert F., Bingel U., Schoell E., Yacubian J., Klinger R., Lorenz J., Büchel C.: **Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia.** *Neuron,* 2009. 63: S.533-543.

114. Bingel U., Tracey I.: **Imaging CNS modulation of pain in humans.** *Physiology (Bethesda),* 2008. 23: S.371-380.
115. Colloca L., Klinger R., Flor H., Bingel U.: **Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanism.** *Pain,* 2013. 154 (4): S.511-514.
116. Levine J., Gordon N., Fields H.: **The mechanism of placebo analgesia.** *Lancet,* 1978. 2(8091): S.654–657.
117. Amanzio M., Pollo A., Maggi G., Benedetti F.: **Response variability to analgesics: a role for nonspecific activation of endogenous opioids.** *Pain,* 2001. 90(3): S.205–215.
118. Colloca L., Lopiano L., Lanotte M., Benedetti F.**: Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease.** *Lancet Neurol*, 2004. 3(11): S.679–684.
119. Petrovic P., Kalso E., Petersson K., Ingvar M.: **Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network**. *Science,* 2002. 295(5560): S.1737–40.
120. Grevert P., Albert L., Goldstein A.: **Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone.** *Pain*, 1983. 16: S.129–43.
121. Benedetti F.: **The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia**. *Pain*, 1996. 64(3): S.535–43.
122. Benedetti F., Amanzio M., Maggi G.: **Potentiation of placebo analgesia by proglumide**. *Lancet*, 1995. 346(8984): S.1231.
123. Schwender-Groen L., Worm M., Klinger R.: **Vergleichende psychologische Aspekte von Juckreiz und Schmerz.** *Schmerz,* 2011. 25: S.207-220.
124. Petersen G., Finnerup N., Grosen K., Pilegaard H., Tracey I., Benedetti F., Price D., Jensen T., Vase L.: **Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions.** *Pain,* 2014.155: S.2687-98.
125. Klinger R., Flor H.: **Clinical and ethical implications of placebo effects: enhancing patients´ benefits from pain treatment.** *Handb Exp Pharmacol,* 2014. 225: S. 217-235.
126. Finniss D., Benedetti F.: **Mechanisms of placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice.** *Pain,* 2005. 114: S. 3-6.

127. Klinger R.: **Das Potenzial des analgetischen Plazeboeffektes: S3-Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen. The potential of the analgetic placebo effect- S3-guideline recommendation on the clinical use for acute and perioperative pain management.** *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther,* 2010. 45: S.22-9.

128. Price D., Finniss D., Benedetti F.: **A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought.** *Annu Rev Psychol,* 2008. 59: S.565-90.

129. Chesterton L., Barlas P., Foster N., Baxter G., Wright C.: **Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans.** *Pain,* 2003. 101: S.259-266.

130. Ständer S., Weisshaar E., Mettang T., Szepietowski J., Carstens E., Ikoma A., Bergasa N., Gieler U., Misery L., Wallengren J., Darsow U., Streit M., Metze D., Luger T., Greaves M., Schmelz M., Yosipovitch G., Bernhard J.: **Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch.** *Acta Derm Venereol,* 2007. 87(4): S.291–294.

131. Ständer S.: **Chronischer Pruritus. Prinzipien der Diagnostik und Therapie**. *Hautarzt,* 2007. 58(7): S.627–636.

132. Schmelz M., Schmidt R., Bickel A., Handwerker H., Torebjörk H.: **Specific C-receptors for itch in human skin.** *J Neurosci,* 1997. 17(20): S.8003–8008.

133. Chuquilin M., Alghalith Y., Heins Fernandez K.: **Cutaneous neuroanatomy and mechanisms of itch and pain.** *J Am Acad Dermatol,* 2015. 74(2): S.197-212.

134. Streit M., Felbert V., Braathen L.: **Pruritus sine marteria. Pathophysiology, diagnostic assessment and therapy.** *Hautarzt,* 2002. 53(12): S.830-849.

135. Baron R., Schwarz K., Kleinert A., Schattschneider J., Wasner G.: **Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia.** *Neuroreport,* 2001. 12(16): S.3475–3478.

136. Ikoma A., Rukwied R., Ständer S., Steinhoff M., Miyachi Y., Schmelz M.: **Neurophysiology of pruritus – interaction of itch and pain.** *Arch Dermatol,* 2003. 139(11): S.1475–1478.

137. Jordan J., Whitlock F.: **Emotions and skin – conditioning of scratch responses in cases of atopic dermatitis.** *Br J Dermatol*, 1972. 86(6): S.574.

138. Yosipovitch G., Papoiu A.: **What causes itch in atopic dermatitis?** *Curr Allergy Asthma Rep,* 2008. 8: S.306-311.

139. Ständer S., Schmelz M.: **Chronic itch and pain- Similarities and differences.** *Eur J Pain*, 2006. 10: S.473–478.

140. Obreja O., Rukwied R., Steinhoff M., Schmelz M.: **Neurogenic components of trypsin- and thrombin-induced inflammation in rat skin, in vivo.** *Exp Dermatol,* 2006.15: S.58–65.

141. Hefti F., Rosenthal A., Walicke P., Wyatt S., Vergara G., Shelton D., Davies A..: **Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF.** *Trends Pharmacol Sci,* 2006. 27: S.85–91.

142. Urashima R., Mihara M.: **Cutaneous nerves in atopic dermatitis – a histological, immunohistochemical and electron microscopic study.** *Virchows Arch Int J Pathol,* 1998. 432: S.363–370.

143. Klinger R.: **Placebo- und Noceboeffekte kennen und nutzen.** *Dtsch Med Wochenschr* , 2015. 140: S.1630–1632.

144. Berkley KJ.: **Sex differences in Pain.** *Behav Brain Sci,* 1997. 20: S.371-380.

145. Leung, D.Y.: **Atopic dermatits: new insights and opportunities for therapeutic intervention.** *J Allergy Clin Immunol,* 2000; 105: S.860–876.

146. Giannetti A., Girolomoni G.: **Skin reactivity to neuropeptides in atopic dermatitis.** *Br J Dermatol,* 1989. 121: S.681-688.

147. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., Kapp A., Roesner L., Karch A., Erpenbeck V., Lösche C., Jung T., Krug N., Badorrek P., Hohlfeld J.: **Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber.** *J Allergy Clin Immunol,* 2015. 136: S.96-103.

148. Wu Y.-J., Wu W.-F., Hung C.-W., Ku M.-S., Liao P.-F., Sun H.-L., Lu K.-H., Sheu J.-N., Lue K.-H.: **Evaluation of efficacy and safety of Lactobacillus rhamnosus in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study.** *J Microbiol Immunol Infect,* 2015. S.1-9.

149. Vase L., Riley III J., Price D.: **A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia.** *Pain,* 2002. 99: S. 443-452.

150. Benedetti F., Arduino C., Amanzio M.: **Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia.** *J Neurosci,* 1999. 19(9): S. 3639-3648.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Immunologische Signalwege bei AD

Abbildung 2 Juck-Kratz-Kreislauf

Abbildung 3 Stufenschema zur Therapie von Patienten mit AD

Abbildung 4 Moleküle, die Juckreiz auslösen

Abbildung 5 SCORAD Europäische Expertengruppe für AD

Abbildung 6 Juckreizstärke der Verumgruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1

Abbildung 7 Juckreizstärke der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1

Abbildung 8 Juckreizstärke der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in Testphase 1 und Testphase 2

Abbildung 9 Juckreizstärke der Verum- und Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1 im Vergleich

Abbildung 10 Vergleich der Juckreizreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Verumgruppe

Abbildung 11 Vergleich der Juckreizreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Placebogruppe

Abbildung 12 Erythemfläche der Verumgruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1

Abbildung 13 Erythemfläche der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1

Abbildung 14 Erythemfläche der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in Testphase 1 und Testphase 2

Abbildung 15 Erythemfläche der Verum- und Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1 im Vergleich

Abbildung 16 Vergleich der Erythemflächenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Verumgruppe

Abbildung 17 Vergleich der Erythemflächenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Placebogruppe

Abbildung 18 Quaddelgröße der Verumgruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1

Abbildung 19 Quaddelgröße der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1

Abbildung 20 Quaddelgröße der Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in Testphase 1 und Testphase 2

Abbildung 21 Quaddelgröße der Verum- und Placebogruppe nach Pricktestung mit Histamin in der Baselinemessung und Testphase 1 im Vergleich

Abbildung 22 Vergleich der Quaddelgrößenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Verumgruppe

Abbildung 23 Vergleich der Quaddelgrößenreduktion von der Baselinemessung bis Testphase 1 nach Pricktestung mit Histamin bei Männern und Frauen in der Placebogruppe

Abbildung 24 SCORAD-Gesamtwert der Verumgruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Abbildung 25 SCORAD-Gesamtwert der Placebogruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Abbildung 26 SCORAD-Gesamtwert der Verum- und Placebogruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Vergleich

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Atopische Stigmata
Tabelle 2	Stichprobenbeschreibung (Alters- und Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen)
Tabelle 3	Übersicht Einschlusskriterien
Tabelle 4	Übersicht Ausschlusskriterien
Tabelle 5	Infusion: Inhalt und Aufschrift abhängig von Gruppe und Phase
Tabelle 6	Versuchsablauf Tag 1, Phasen 1-3 und Tag 2, Phase 4
Tabelle 7	Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 1
Tabelle 8	Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 2
Tabelle 9	Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 3
Tabelle 10	Versuchsablauf Placebo- und Verumgruppe Phase 4
Tabelle 11	Numerische Ratingskala zur Einschätzung der Juckreizintensität
Tabelle 12	SCORAD: Ausmaß der betroffenen Hautareale, Intensität der Hautläsionen, Differenz der subjektiven Symptome (Prä-Baseline-Prä-Testphase 2), Differenz der Gesamt-SCORAD- Werte (Prä-Baseline-Prä-Testphase 2) der Placebo- und Verumgruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

10 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Theresa Sabine Bartholomäus versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zu Mechanismen des Placeboeffektes bei Patienten mit atopischer Dermatitis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Theresa Sabine Bartholomäus hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation : Sölle, A., **Bartholomäus, T.**, Worm, M., Klinger, R.,
How to psychologically minimize scratching impulses: Benefits of placebo effects on itching using classical conditioning and expectancy. Zeitschrift für Psychologie, 2014. Vol.222(3): S.140-147.
Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung und Datenerhebung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

_____

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

_____

11 Publikationsliste

Sölle, A., **Bartholomäus, T.**, Worm, M., Klinger, R.: How to psychologically minimize scratching impulses: Benefits of placebo effects on itching using classical conditioning and expectancy. *Zeitschrift für Psychologie*, 2014. Vol.222(3): S. 140-147.

12 Lebenslauf

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

13 Danksagung

Mein größter Dank gebührt Frau Prof.Dr.med.M.Worm für die Überlassung des interessanten Themas, die stetige, herzliche Unterstützung und die kritische Durchsicht meiner Dissertation.
Desweiteren möchte ich mich bei Frau Dr.phil.Dipl.psych.R.Klinger für ihr Engagement bei der Einarbeitung und Perfektionierung des Studienablaufes, sowie für die vielen Anregungen und Unterstützungen bedanken.
Ebenso danke ich Frau A. Sölle, die mir sowohl bei der Datenerhebung, als auch bei der statistischen Auswertung stets mit großer Geduld und motivierenden Worten zur Seite stand.
Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr.med.S.Soost, die stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mich unterstützte, wo sie konnte.
Unerwähnt sollen auch nicht die Mitarbeiter des Labors bleiben. Dennis Ernst und Maria Nassiri brachten mir geduldig die ELISA Technik bei und unterstützten mich in allen labortechnischen Belangen.
Ein großer Dank gilt allen Mitarbeitern der Allergologie für die großartige Zusammenarbeit. Insbesondere Schwester Michelé und Schwester Victoria danke ich recht herzlich für Ihre Unterstützung.
Nicht zuletzt danke ich allen Probandinnen und Probanden, die viel Zeit und Juckreiz auf sich genommen haben, um an meinen Untersuchungen teilzunehmen.
An dieser Stelle möchte ich noch meinen Eltern herzlich danken. Sie standen mir sowohl während des gesamten Medizinstudiums als auch während der Erstellung der vorliegenden Dissertation stets mit aufmunternden Worten zur Seite. Zuletzt danke ich herzlich meinem geliebten Freund Daniel Dopfer, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat sowie großem Verständnis zur Seite stand und mir aus der einen oder anderen Formatierungskrise half.