

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. T. Münte

**Juckreizlinderung durch visuo-taktile
Trugwahrnehmungen:
Psychometrische Untersuchungen zu
gespiegelmtem Kratzen bei experimentellem
Juckreiz**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Carina Palzer

aus Lübeck

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Junghans

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.10.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
1.1 Juckreiz und Schmerz	2
1.2 Experimentelle Juckreizauslösung	5
1.3 Aktivierte Hirnstrukturen bei Juckreiz, Schmerz und Kratzen.....	6
1.4 Juckreizabschwächung	8
1.5 Heterotope Reizortstimulation.....	9
1.6 Spiegeltherapie	10
1.7 Spiegel box (“mirror box”).....	12
1.8 “Rubber hand illusion”	12
1.9 Fragestellung und Hypothese	13
2 Probanden, Material und Methoden	14
2.1 Probanden	14
2.2 Material und Methoden	14
2.2.1 Voruntersuchungen	15
2.2.2 Probandenvorbereitung und –einweisung am Versuchstag des Spiegelexperiments	16
2.2.3 Versuchsbedingungen	17
2.2.4 Bewertung der Reize	17
2.2.5 Versuchsaufbau des Spiegelexperiments	18
2.2.6 Versuchsablauf des Spiegelexperiments	18
2.2.7 Versuchsaufbau des Videoexperiments	22
2.2.8 Versuchsablauf des Videoexperiments	23
2.3 Datenanalyse.....	27
2.4 Datenauswertung	27
2.4.1 Auswertung Spiegelexperiment	28
2.4.2 Auswertung Videoexperiment.....	28
2.4.3 Auswertung Vergleich der Studien	28

3	Ergebnisse	29
3.1	Spiegelexperiment VAS und NRS	29
3.1.1	Visuelle Analogskala- Prä-Werte	30
3.1.2	Visuelle Analogskala- Differenzen	30
3.1.3	Numerische Analogskala-Prä-Werte	31
3.1.4	Numerische Analogskala- Differenzen	31
3.1.5	Vergleich Visuelle Analogskala und Numerische Analogskala	32
3.2	Videoexperiment	35
3.2.1	Vergleich der Juckreizintensitäten (Vor dem Kratzen).....	35
3.2.2	Abfall der Juckreizintensitäten (Vor dem Kratzen) über die Zeit	36
3.2.3	Vergleich der Juckreizintensitäten (Vor vs. nach dem Kratzen).....	36
3.2.4	Vergleich: Visuelle Analogskala und Numerische Analogskala	37
3.3	Vergleich des ersten und zweiten Verhaltensexperimentes.....	41
3.3.1	Prä-Werte	41
3.3.2	Differenzen.....	45
3.4	Fragebogenauswertung	45
4	Diskussion	47
4.1	Zentrale Mechanismen der Juckreizabschwächung	47
4.2	Wahrgenommene Kongruenz und Diskrepanz multisensorischer Stimulation	49
4.2.1	Spiegeltherapie	50
4.2.2	Spiegelneurone	51
4.2.3	Spiegelbox Phänomen („mirror box experiment“).....	53
4.2.4	„Rubber hand illusion“	54
4.3	Potentielle klinische Relevanz.....	56
5	Zusammenfassung.....	57
6	Literatur.....	59
7	Anhang	68
7.1	Ethikkommission	68
7.2	Histaminapplikation.....	68
7.3	Juckreiz-Prä-Werte	69
7.4	Visuelle Analogskala vs. Numerische Analogskala	71

7.5	Interpretation des Juckreizabfalles über die Zeit	72
7.6	Juckreiz und Schmerz	74
7.7	Vorgestellter Juckreiz und vorgestelltes Kratzen	75
7.8	Ergänzende Abbildungen	77
8	Danksagung.....	80
9	Lebenslauf.....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Histamin	5
Abbildung 2: Die zentrale Weiterverarbeitung von Juckreiz (Paus et al. 2006).....	8
Abbildung 3: Spiegeltherapie (Dohle et al. 2009).....	11
Abbildung 4: Spiegeleffekt	17
Abbildung 5: Die vier Konditionen des Spiegelexperiments.....	21
Abbildung 6: Versuchsaufbau des Videoexperiments	23
Abbildung 7: Darstellung der Konditionen des Videoexperiments	26
Abbildung 8: Korrelation der Prä-Werte von VAS und NRS in dem Spiegelexperiment.....	33
Abbildung 9: Vergleich der Differenzen des Spiegelexperiments.....	34
Abbildung 10: Korrelation der Differenzen von VAS und NRS in dem Spiegelexperiment ..	35
Abbildung 11: Korrelation der Prä-Werte im Videoexperiment.....	38
Abbildung 12: VAS- Differenzen in dem Videoexperiment.....	39
Abbildung 13: NRS- Differenzen in dem Videoexperiment.....	40
Abbildung 14: Korrelationen der Differenzen in dem Videoexperiment	41
Abbildung 15: Basisjuckreizwerte (Prä-Werte) im Vergleich beider Studien.....	42
Abbildung 16: Differenzen NRS- VAS	44
Abbildung 17: Histaminwirkung.....	77
Abbildung 18: Kratzen mit dem Kupferblech.....	78
Abbildung 19: Probe- Probandin in Versuchssituation.....	78
Abbildung 20: Abfall Prä-Werte über die Zeit.....	79
Abbildung 21: Juckreizabschwächung für VAS und NRS im Vergleich beider Studien	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der vier Konditionen des Spiegelexperiments	20
Tabelle 2: Prä- Post- Werte der VAS- Differenzen des Spiegelexperiments.....	30
Tabelle 3: Prä- Post- Werte der NRS- Differenzen des Spiegelexperiments	31
Tabelle 4: Prä- und Post- Bewertungen des Videoexperiments	37

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriöer cingulärer Cortex
CRPS	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
IL	Interleukin
IPL	Inferiöer parietaler Lobulus
NGF	Nervenwachstumsfaktor
OrbitoF	Orbitofrontaler Cortex
PAG	Periaquäduktales Grau
PAR	Proteinase-aktivierte Rezeptoren
PCC	Posteriöer cingulärer Cortex
PF	Präfrontaler Cortex
PMA	Prämotorischer Cortex
S	Somatosensorischer Cortex
SMA	Supplementär motorisches Gebiet

1 Einleitung

Der menschliche Körper hat verschiedene Möglichkeiten entwickelt, die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Stelle des Körpers zu lenken. Dazu gehören z.B. Schmerz und Juckreiz. In beiden Fällen soll die Erkennung und Aufmerksamkeitsverschiebung auf den Reizort eine schnellere und angemessene Reizbeseitigung bzw. Ursachenbekämpfung ermöglichen.

Viele Erkrankungen der Haut, wie z.B. das atopische Ekzem führen zu einem teils sehr starken Juckreiz (Arck und Paus 2006). Es gibt viele Menschen, bei denen der Juckreiz nicht mehr diese ursprüngliche Warnfunktion erfüllt und sie unter häufig wiederkehrendem und chronischem Juckreiz leiden. Meistens lindert das direkte Kratzen der juckenden Stelle sofort den Juckreiz. Diese Linderung ist aber häufig nur von kurzer Dauer und wenn der Juckreiz beispielsweise aufgrund einer Dermatose entsteht, kann dieses Kratzen der gereizten Stelle zu einer weiteren Verschlechterung der Hauterkrankung führen (Niehaus et al. 2013). Daher sind weitere Therapien zur Juckreizlinderung erstrebenswert.

Juckreiz wird als kleiner Bruder des Schmerzes bezeichnet. Er aktiviert, ähnlich wie Schmerz, C-Fasern, die den Juckreiz über das Rückenmark zum Gehirn leiten (Schmelz 2010). Die Muster der Sensibilisierung von Schmerz und Juckreiz haben große Ähnlichkeit (Schmelz 2005). Es gibt einige Mediatoren, die sowohl Schmerz, als auch Juckreiz hervorrufen können, wie Capsaicin (Schmelz 2009), Bradykinin (Ikoma 2009) oder Histamin und Endothelin (Ikoma et al. 2006). Weiterhin gibt es bei Schmerz und Juckreiz ähnliche Veränderungen im Körper. So wird beispielsweise bei beiden Modalitäten eine erhöhte Konzentration des Nervenwachstumsfaktors (NGF) gefunden (Schmelz 2011) oder auch Proteinase-aktivierte Rezeptoren (PAR2) (Schmelz 2006). Experimentell erzeugter Juckreiz führt ebenfalls zu ähnlichen Hirnaktivierungen wie ein erzeugter Schmerzreiz. Es gibt z.B. ähnliche Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Cortex, in der anterioren Insel, dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und den Basalganglien (Mochizuki et al. 2007).

Es gibt zwar einige Ähnlichkeiten zwischen Juckreiz und Schmerz, aber Juckreiz ist keine Unterart des Schmerzes. Der histaminvermittelte Juckreiz verläuft über andere C-Fasern als der Schmerz, so dass die Juckreizweiterleitung über eigene Fasern zum Gehirn übertragen wird (Ikoma 2009) und es demzufolge einen eigenen Übertragungsweg für Juckreiz gibt.

In dieser Studie wird untersucht, ob es unter Anwendung der „Spiegeltherapie“, die in der Neurologie u.a. zur Behandlung bei Schlaganfallpatienten und zur Therapie bei Phantomschmerzen eingesetzt wird, zu einer Linderung eines experimentell erzeugten Juckreizes kommt. Sollte sich ein solcher Ansatz bestätigen, könnte dieses Verfahren als alternative Therapiemethode zum Kratzen einer juckenden Hautstelle angewendet werden.

1.1 Juckreiz und Schmerz

Der Juckreiz hatte ursprünglich eine Warnfunktion, um den Körper vor Parasiten oder Fremdkörpern zu warnen und sie von der Haut zu entfernen (Stander et al. 2006). Laut der Definition aus dem Jahr 1660 ist es ein „unangenehmes Gefühl, das den Wunsch zum Kratzen auslöst“ (Pfab et al. 2006; Steinhoff et al. 2006; Ikoma 2009; Niehaus et al. 2013). Heutzutage ist der Juckreiz eine der häufigsten Erkrankungen der Haut und tritt in allen Altersklassen auf. Am häufigsten ist er bei Menschen mit Neurodermitis und älteren Menschen mit trockener Haut zu finden (Niehaus et al. 2013). Dies hat oftmals eine eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen zur Folge (Ikoma 2009). Juckreiz kann bei verschiedenen Erkrankungen der Haut auftreten, wie z.B. bei Urtikaria, Psoriasis und Hautneoplasien, aber auch bei systemischen Erkrankungen wie bei Niereninsuffizienz, Cholestase, Diabetes mellitus oder HIV, zudem wird er nach der Einnahme mancher Medikamente wie Allopurinol oder Antibiotika beobachtet. Es gibt neben dem akuten und kurzandauernden Juckreiz auch einen chronischen Juckreiz, der mindestens sechs Wochen besteht. Dieser chronische Juckreiz wird dann immer schwieriger zu therapieren.

Juckreiz kann nach verschiedenen Punkten klassifiziert werden. Unterteilt man ihn nach ätiologischen Kriterien, gibt es vier Arten des Juckreizes (Twycross et al. 2003). Man unterscheidet den pruritozeptiven Juckreiz, wie er bei Dermatitis vorkommt, den neuropathischen Juckreiz, der z.B. bei Multipler Sklerose vorkommen kann, den neurogenen Juckreiz, der sich u.a. bei der Cholestase findet und den psychogenen Juckreiz, wie beispielsweise der Dermatozoenwahn. Wird Juckreiz klinisch unterteilt, unterscheidet man drei Gruppen (Stander et al. 2007), zum einen Juckreiz auf primär entzündlicher Haut, wie beispielsweise bei Psoriasis, Juckreiz auf primär nicht-entzündlicher Haut, wie beispielsweise bei Cholestase, sowie als dritte Gruppe Juckreiz mit chronischen sekundären Kratzläsionen, wie z.B. bei Krusten.

Juckreiz wird als „kleiner Bruder“ des Schmerzes bezeichnet. Der Juckreiz aktiviert ähnlich wie Schmerzreize C-Fasern und nach der topischen Prick- Applikation von Histamin stimuliert das Histamin direkt die H1- Rezeptoren. Histamin wird auf physiologische Weise von Mastzellen sezerniert und aktiviert unmyelinisierte periphere C-Fasern und spinothalamische Lamina 1 Neurone (Schmelz et al. 1997a; Davidson et al. 2012). Die Muster der Sensibilisierung von Schmerz und Juckreiz sind ähnlich (Schmelz 2005). Schmelz et al. (1997b) fanden heraus, dass ein Teil der mechano- insensitiven Nozizeptoren eine anhaltende Aktivierung durch verabreichtes Histamin hatte. Bei neuropathischen Schmerzen kann Histamin zu Schmerzen führen und bei einer atopischen Dermatitis kann eine eigentlich schmerzhafte Stimulation zu Juckreiz führen. Jinks und Carstens (2000) haben herausgefunden, dass fast alle Hinterhornanteile des Rückenmarks auf juckende und schmerzhafte Stimuli antworten. Capsaicin, das normalerweise Schmerzen hervorruft, kann in geringer Dosis Juckreiz verursachen (Schmelz 2009). Die Histamin sensitiven C-Fasern reagieren auch auf andere Mediatoren, wie z.B. auf die Schmerzmediatoren Bradykinin und das eben genannte Capsaicin (Schmelz et al. 2003; Ikoma 2009). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis kann Bradykinin Juckreiz auslösen, wohingegen bei gesunden Probanden Schmerz ausgelöst wird (Ikoma 2009). Histamin führt in erhöhter Konzentration zu Schmerzen (Stander und Schmelz 2006). Sowohl bei Schmerz als auch bei Juckreiz wird im Körper der Nervenwachstumsfaktor (NGF) in erhöhter Konzentration gefunden (Schmelz 2006; Schmelz 2011). Die Proteinase-aktivierten Rezeptoren (PAR2) sind ebenfalls bei Schmerz und bei Juckreiz aktiv (Schmelz 2006). Es wurden Mediatoren gefunden, die sowohl bei Juckreiz als auch bei Schmerz eine Rolle spielen und teilweise beide Modalitäten hervorrufen können, wie z.B. Histamin und Endothelin (Stander und Schmelz 2006; Ikoma et al. 2006). μ -Opioid-Rezeptoren unterdrücken Schmerz, rufen aber Juckreiz hervor, während die κ -Opioid-Rezeptoren zu einer Erleichterung des Juckreizes führen (Stander und Schmelz 2006).

Der histaminvermittelte Juckreiz wird über andere Nervenfasern, die polymodalen C-Fasern (mechano- insensitive) über das Rückenmark ins Gehirn geleitet (Schmelz et al. 1997b; Jinks und Carstens 2000; Schmelz et al. 2003; Ikoma et al. 2006; Leinmüller 2006; Steinhoff et al. 2006; Namer et al. 2008; Ikoma 2009; Kosteletzky et al. 2009; Schmelz 2010).

Der Juckreiz wird über die Stimulation freier Nervenendigungen der C- Fasern in der Epidermis und am epidermo- dermalen Übergang vermittelt (Darsow et al. 1996). Auslöser sind neben den mechanischen Reizen vor allem die chemischen Mediatoren, die an den

Neurorezeptoren der eben genannten Nervenendigungen andocken. Es wird angenommen, dass epidermale und sensorische Nervenfasern eine wichtige Rolle bei der Juckreizentstehung spielen. Sie interagieren mit Keratinozyten und verschiedenen Entzündungszellen und diese setzen daraufhin Entzündungsmediatoren wie NGF und IL-31 frei und es kommt zur Aktivierung und dem Aussprossen von Nervenfasern in der Haut (Stander et al. 2011). Die Mediatoren, die Juckreiz auslösen können, wie Histamin oder Opioide, werden u.a. in Mastzellen, in Keratinozyten und in eosinophilen Granulozyten gebildet, die in engem Kontakt zu sensorischen Nervenfasern stehen (Raap et al. 2006).

Die Juckreizweiterleitung läuft über eigene Fasern zum Gehirn (Ikoma 2009). Andrew und Craig (2001) haben Rückenmarksneurone bei Katzen gefunden, die auf die Verabreichung von Histamin durch Iontophorese geantwortet haben und die in den Thalamus projiziert haben. Nachdem die freien Nervenendigungen der unmyelinisierten C-Fasern gereizt wurden, wird der elektrische Impuls zum Spinalganglion weitergeleitet. Die nachgeschalteten Bahnen laufen ins Hinterhorn des Rückenmarks und verlaufen über den kontralateralen Tractus spinothalamicus zum Thalamus, um von da in den somatosensorischen postzentralen Gyrus zu gelangen (Twycross et al. 2003). Das bedeutet, wenn die Fasern, verschiedene Mediatoren und die Projektion ins Gehirn in den Thalamus berücksichtigt werden, dass es einen eigenen Weg für Juckreiz gibt (Steinhoff et al. 2006).

Die intrathekale Gabe von Neuropeptiden wie Substanz P hat bei Ratten Beiß- und Kratzreaktionen, also juckreizabwehrende Reaktionen, ausgelöst (Seybold et al. 1982). Ebenso können Hirntumore, Abszesse, Infarkte und eine Minderperfusion sowohl des ZNS als auch des Rückenmarks Juckreiz auslösen (Stander et al. 2006).

Die Balance der Aktivierung der Nervenfasern, die auf Schmerz oder Juckreiz reagieren, scheint eine Rolle bei der endgültigen Wahrnehmung von Juckreiz oder Schmerz zu spielen (Ikoma 2009). Für die eindeutige Empfindung des Juckreizes muss es eine Aktivierung im „Juckreiz-Weg“ geben und gleichzeitig darf es keine Aktivierung im „Schmerz-Weg“ geben (Schmelz et al. 2003).

Juckreiz kann durch Histamin hervorgerufen werden. Es ist die bekannteste, potenteste und am häufigsten verwendete Substanz (Schmelz et al. 2003; Ikoma 2009; Papoiu et al. 2011a). Die Juckreizintensität und das unangenehme Gefühl des Juckreizes steigen mit zunehmender Histaminkonzentration an (Mochizuki et al. 2003). Juckreiz kann aber auch über Cowhage (*Mucuna pruriens*) ausgelöst werden, der dabei ohne Rötung auftritt (Ikoma 2009). Der experimentell ausgelöste Juckreiz wird nach ungefähr 10 Minuten noch wahrgenommen,

wenngleich die Intensität langsam nachlässt (Schmelz et al. 1997b; Ikoma et al. 2006). Durch Histamin alleine können nicht alle Juckreizwege erklärt werden, da Antihistaminika beispielsweise nicht bei chronischem Juckreiz wirken (Papoiu et al. 2011a) oder es andere Juckreizerkrankungen gibt, bei denen keine H1-Blocker wirken (Ikoma et al. 2006; Kosteletzky et al. 2009).

Bei chronischem Juckreiz kann es zu einer Sensibilisierung in der Haut und im ZNS kommen (Greaves 2010). In entzündeter Haut, wie beispielsweise beim atopischen Ekzem, gibt es einen Anstieg von NGF und Substanz P (Toyoda et al. 2002). Die Folge ist eine Aussprossung epidermaler Nervenfasern und es kommt eventuell zu Hyperalgesie und einem erhöhten Juckempfinden (Ikoma et al. 2006). Zudem führt NGF zu einer Zunahme von Mastzellen und weiteren Mediatoren wie Substanz P, die den Juckreiz dann verstärken und chronifizieren können.

1.2 Experimentelle Juckreizauslösung

Die in den beiden Experimenten verwendete Substanz zur Juckreizauslösung ist Histamin, das 4-(2'-Aminoäthyl)-Imidazol, ein Gewebshormon. Histamin wird üblicherweise, wie auch in der vorliegenden Studie zur Auslösung eines experimentellen Juckreizes verwendet und entsteht durch eine Decarboxylierung von Histidin. Biochemisch ist es ein biogenes Amin mit der Summenformel $C_5H_9N_3$. Abbildung 1 stellt die Strukturformel von Histamin dar.

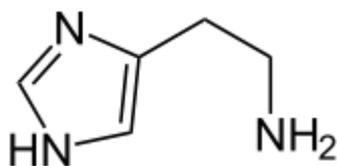


Abbildung 1: Strukturformel Histamin

Die Abbildung zeigt die chemische Strukturformel des Histamins. (Das Histamin der Firma Allergopharma, wurde von der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck bezogen).

Histamin kommt natürlicherweise im menschlichen Organismus vor, beispielsweise in der Haut, in der Lunge, im Magen-Darm-Trakt und im Hypothalamus. Durch Entzündungen, IgE-vermittelte allergische Reaktionen und die Aufnahme einiger Nahrungsmittel kann es zu einer Freisetzung des Histamins aus den Speichervesikeln kommen. Die Wirkung lässt sich u.a. über H1- Rezeptoren nachvollziehen, da es zu einer Vasodilatation kleinerer Gefäße und erhöhter Gefäßpermeabilität kommt. Die Folgen sind Hautrötung, Juckreiz und Quaddelbildung. Der Körper baut das Histamin durch die Histamin- N- Methyltransferase und die Diaminoxidase (DAO) ab. (Fritsch P 2004; Antwerpes et al. 2013)

1.3 Aktivierte Hirnstrukturen bei Juckreiz, Schmerz und Kratzen

Beim Juckreiz kommt es zur Aktivierung einiger Hirnareale (siehe Abbildung 2). Die Hirnaktivierungen eines Juckreizes, der experimentell erzeugt wurde, korrelieren mit der Ausprägung einer Hauterkrankung und dessen Juckreizintensität (Ishiuji et al. 2009). Bei einem experimentell erzeugten Juckreiz kommt es auch zu Hirnaktivierungen im sekundären somatosensorischen Cortex (S2), in der Insel, im Präcuneus, im posterioren parietalen Cortex, im anterioren parietalen Cortex, im Präfrontalen Cortex, im supplementär motorischen Gebiet (SMA), im Thalamus, im vorderen cingulären Cortex (ACC), im Prämotorischen Cortex, im hinteren cingulären Cortex, im Cerebellum, im Putamen, in den Basalganglien und in medialen frontalen Hirnabschnitten (Darsow et al. 2000; Mochizuki et al. 2003; Leknes et al. 2007; Yosipovitch et al. 2007a; Yosipovitch und Samuel 2008; Valet et al. 2008; Mochizuki et al. 2009; Vierow et al. 2009; Kleyn et al. 2012; Darsow et al. 2012). Der experimentelle Juckreiz führt zusätzlich auch zu einer Deaktivierung in der Amygdala und im anterioren cingulären Cortex (Herde et al. 2007). Ähnlich wie Schmerz wird der Juckreiz in verschiedenen Regionen im Gehirn verarbeitet und in z.B. sensorische und emotionale Muster (Drzezga et al. 2001) kodiert. Ein experimentell erzeugter Juckreiz führt teilweise zu ähnlichen Hirnaktivierungen wie ein experimentell erzeugter Schmerzreiz: Die Aktivität im posterioren cingulären Cortex (PCC), in der posterioren Insel (Mochizuki et al. 2007) und im Präcuneus (Kakigi und Mochizuki 2011) ist bei Juckreiz stärker als bei Schmerz, wohingegen die Aktivität im Thalamus bei Schmerz größer ist. Bei der Aktivität im sekundären somatosensorischen Cortex (S2) gibt es keine Unterschiede zwischen Juckreiz und Schmerz, genauso wenig wie bei der Aktivität im Prä- supplementären Motor-Gebiet, der anterioren

Insel, dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und den Basalganglien (Mochizuki et al. 2007). Das Periaquäduktale Grau (PAG) ist bekanntermaßen bei der endogenen Schmerzmodulation beteiligt (absteigende Hemmung), wird aber auch bei Juckreiz aktiviert (Mochizuki et al. 2003). Yosipovitch (2008) hat die Hirnaktivierungen beim Kratzen untersucht und festgestellt, dass es zu Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Cortex, im Präfrontalen Cortex, im Cerebellum, in der inferioren parietalen Lobula, im Operculum, im Superioren Temporalen Gyrus, im anterioren Cingulären Cortex und im linken Dorsofrontalen Cortex kommt. Ähnliche Gehirnaktivierungen hat auch Vierow (2009) herausgefunden, mit Aktivierungen bei S1 und S2, im Parietalen Somatosensorischen Cortex, im Prämotorischen und motorischen Cortex, in der Insel, im Cingulum, in lateralen und medial frontalen Gebieten, im Cerebellum und im Putamen. Sehr ähnliche Gehirnaktivierungen gibt es auch, wenn bei Juckreiz gekratzt wird. So kann z.B. die Reizung durch Histamin an den Afferenzen der spinothalamischen Neurone durch Kratzen gemildert werden (Davidson et al. 2009). Forschungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass das Gehirn durch multisensorische Illusionen mittels der Aufmerksamkeit auf ein eigenes Körperteil oder dem eigenen Körpergefühl ausgetrickst werden kann (De Vignemont 2010). Das wahrgenommene Körpergefühl kann sich verändern, wenn körperfremde Objekte als körpereigen erfahren werden. Das Körpergefühl kann sich durch das Eingreifen und die Integration in multisensorische Verknüpfungen ändern. Das Beobachtete und das Berühren, welches in einem Spiegel beobachtet werden, können so umkodiert werden, dass ein körpereigenes Gefühl entsteht (Maravita et al. 2002). Das körperliche Bewusstsein kann durch z.B. visuell- taktile Konflikte manipuliert werden (Aspell et al. 2012).

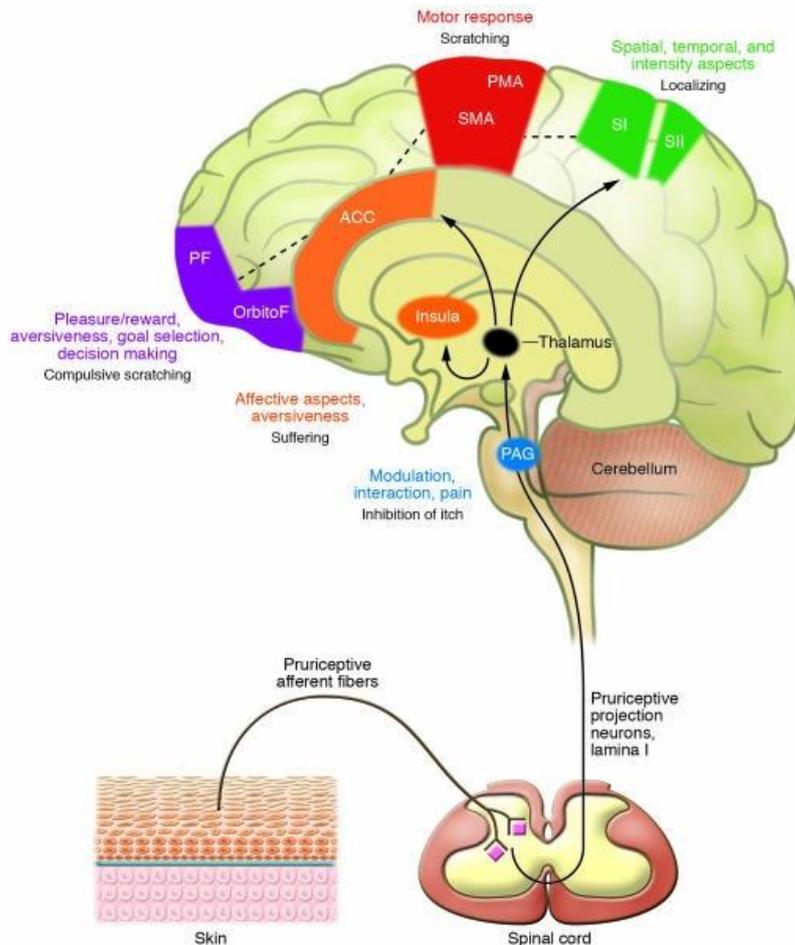


Abbildung 2: Die zentrale Weiterverarbeitung von Juckreiz (Paus et al. 2006)

Die Abbildung stellt die Weiterverarbeitung des Juckreizes im Gehirn dar. Afferente Juckreizfasern der Haut aktivieren spinale Neurone der Lamina I im Rückenmark und diese projizieren zum Thalamus. Anschließend werden verschiedene Bereiche im Gehirn aktiviert, wie die Insel, der anteriore cinguläre Cortex (ACC) und auch der sekundäre somatosensorische Cortex (SI, II), ebenso wie der präfrontale Cortex (PF) und der Orbitofrontale Cortex (OrbitoF), die Motorgebiete (SMA, PMA) und das periaquäduktale Grau (PAG).

1.4 Juckreizabschwächung

Die am häufigsten genutzte Möglichkeit einen Juckreiz abzuschwächen ist das Kratzen an der Stelle maximaler Juckreizintensität, bei dem der hervorgerufene Schmerz den Juckreiz abschwächen soll. Der Juckreiz kann sowohl durch eigenes Kratzen als auch durch Kratzen durch eine dritte Person stark reduziert werden (Vierow et al. 2009). Durch das Kratzen werden A- δ Fasern in der Haut aktiviert und diese wirken hemmend auf die in der Haut gelegenen C- Fasern und den Juckreizweg (Greaves 2010). Die myelinisierten A- Fasern

leiten schneller als die C-Fasern ins ZNS. Diese Abschwächung ist allerdings nur kurzfristig, so dass häufig ein Zyklus entsteht. Beim Kratzen kommt es zu einer starken Beanspruchung und teilweisen Verletzung der Haut, die das Eindringen von Krankheitserregern erleichtert und die Haut somit noch mehr schädigt. Einige Studien haben sich experimentell mit der Temperaturabhängigkeit der Juckreizempfindung beschäftigt: Wenn auf eine juckende Hautstelle sehr starke Hitze (49°C) appliziert wird, fällt der Juckreiz und er steigt auch nicht wieder an, auch dann nicht, wenn der Hitzereiz beendet wird. Bei starker Kälte (2°C) kommt es ebenfalls zu einem Abfall des Juckreizes, der bei einer steigenden Hauttemperatur auf 32°C wieder ansteigt. Bei Kälte und Wärme von 15°C bzw. 41°C gibt es keinen signifikanten Juckreizabfall (Yosipovitch et al. 2007b). Yosipovitch et al. (2005) haben herausgefunden, dass es bei sehr starker Hitze und beim Kratzen die stärkste Juckreizabschwächung gibt, sowie, dass es bei einem durch Kälte erzeugten Schmerz ebenfalls zu einer Abschwächung des Juckreizes kommt und dass beim Kratzen Hautreaktionen, wie z.B. ein reduzierter Blutfluss, auftreten. Bei kurzfristiger Temperaturänderung wurde bei 25°C die höchste Juckreizintensität und bei 32°C die schwächste Juckreizintensität angegeben (Pfab et al. 2006; Valet et al. 2008).

1.5 Heterotope Reizortstimulation

Eine weitere Möglichkeit zur Schmerzunterdrückung stellt die Methode der heterotopen Reizortstimulation dar, die sog. DNIC (Diffuse noxious inhibitory control). Unter DNIC kommt es zu einer starken Schmerzreduktion (Tousignant-Laflamme et al. 2008; Treister et al. 2010). Bei dieser Methode werden Hinterhornneurone gehemmt, wenn ein schmerzhafter thermischer, chemischer oder mechanischer Stimulus auf eine Körperstelle appliziert wird, der von den eigentlichen rezeptiven Feldern weiter entfernt ist (Le Bars et al. 1992; Cathcart et al. 2009). Dieser kräftige Schmerz an einer Körperstelle kann die Wahrnehmung von Schmerz an einer anderen Körperstelle hemmen (Sowman et al. 2011; Sprenger et al. 2011). Nur die Aktivierungen von A- δ -Fasern oder A- δ -Fasern und C-Fasern können DNIC triggern (Le Bars et al. 1992). DNIC ist effektiver bei dem C-Fasern vermittelten Schmerz (Cathcart et al. 2009). Die Studie von Schliessbach et al. (2012) hat sich mit Akupunktur und DNIC beschäftigt, da DNIC als ein möglicher Mechanismus des Akupunkturschmerzes beschrieben wurde und Akupunktur häufig eingesetzt wird, um Schmerz zu lindern, der sich an einer von

der Nadel entfernt liegender Körperstelle befindet. Es wurde herausgefunden, dass Akupunkturschmerz nicht den gleichen Effekt wie DNIC hat. Diese heterotope Reizortstimulation scheint unter der Kontrolle des Orbitofrontalen Cortex und der Amygdala zu stehen (Moont et al. 2011) und somit zeigt sich, dass es verschiedene Mechanismen gibt, die Schmerz entfernt von der Schmerzstimulation beeinflussen können (Knudsen und Drummond 2009).

Da ein entfernt applizierter Schmerzreiz zu einer Schmerzreduktion an der eigentlich schmerzenden Körperstelle führt, war es eine logische Folge zu untersuchen, ob Schmerz mit anderen reizortfernen Therapieansätzen beeinflusst werden kann, z.B. mit der Spiegeltherapie. Mittels dieser visuellen Trugwahrnehmungen können sensorische Verarbeitungen und Körperzugehörigkeitsempfindungen verändert und das Gehirn für therapeutische Zwecke überlistet werden.

1.6 Spiegeltherapie

Die Spiegeltherapie wird in der Neurologie erfolgreich als gängiges Verfahren bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten eingesetzt, sodass die Selbstversorgung der Patienten verbessert werden kann (Radajewska et al. 2013). Während der Therapie sitzt der Patient vor einem Spiegel, der zwischen den Extremitäten steht. Der Arm, der nicht bewegt werden kann, kommt hinter dem Spiegel zum Liegen, während der gesunde Arm für den Patienten sichtbar vor dem Spiegel liegt. Wenn der Arm vor dem Spiegel bewegt wird, sieht der Patient das Spiegelbild des Armes und hat das Gefühl, dass er den Arm, der hinter dem Spiegel liegt, bewegen würde (siehe Abbildung 3). Es werden durch die bloße Beobachtung der eigenen Bewegung der nicht-betroffenen Extremität bestimmte Hirnareale aktiviert (Dohle et al. 2009). Dadurch werden Hirnaktivierungen ausgelöst, die der funktionellen Rehabilitation helfen können (Ertelt et al. 2007). Durch Beobachtung der sich (im Spiegel sichtbar) bewegenden gelähmten Extremität werden Hirnareale aktiviert, die für die Rehabilitation wichtig sind und das wiederum führt zu einer funktionellen Rehabilitation. Für den ausgelösten Effekt wird ein visueller Trugschluss benutzt, wobei das neuronale Prinzip auf einer Verhaltensbeobachtung beruht. Die neuronale Grundlage sind sog. Spiegelneurone im Gehirn, die nicht nur bei der eigenen Handlungsausführung, sondern auch bei der Beobachtung derselben Handlung aktiv sind (Fabbri-Destro und Rizzolatti 2008).



Abbildung 3: Spiegeltherapie (Dohle et al. 2009)

Die Patientin sitzt vor einem Spiegel, der zwischen ihren Armen steht. Der linke Arm liegt hinter dem Spiegel, während der rechte vor dem Spiegel liegt und gespiegelt als linker wahrgenommen wird. Wenn die Patientin den rechten Arm bewegt, hat sie durch den Spiegel das Gefühl, als ob der betroffene nicht bewegliche Arm, der eigentlich hinter dem Spiegel liegt, bewegt werden würde. Es werden also die Bewegungen der nicht-betroffenen Extremität als Bewegungen der betroffenen Extremität dargestellt und das mittels der Verwendung eines Spiegels.

Die Spiegeltherapie wird auch oft bei auftretenden Phantomschmerzen nach der Amputation einer Extremität angewendet (Brodie et al. 2007; Ramachandran und Altschuler 2009; Seidel et al. 2011; Subedi und Grossberg 2011; Wilcher et al. 2011), wobei es nach der Behandlung mittels der Spiegeltherapie zu einer Besserung und Reduzierung der Phantomschmerzen in der amputierten Extremität (Chan et al. 2007) oder bei Paraplegie (Moseley 2007) kommt. Zusätzlich findet sich die Spiegeltherapie auch als Option bei der Behandlung von komplexen regionalen Schmerzsyndromen (CRPS 1) (McCabe et al. 2003; Moseley 2004; Moseley und Wiech 2009).

1.7 Spiegel box (“mirror box”)

Weiterhin gibt es die Möglichkeit das Gehirn zu überlisten, indem man mit einer sog. “mirror box“ (Spiegelbox) Veränderungen der Empfindungen der Körperzugehörigkeit und sensorische Verarbeitungen durch visuelle Trugwahrnehmungen hervorruft. Mittels dieser Spiegelbox, die vor den Probanden aufgestellt ist, können diese ihre Arme gespiegelt wahrnehmen. Patienten mit Extremitäten-Amputationen und Schlaganfallpatienten können über eine „Spiegelbox“, die zwischen ihren Armen platziert ist, zu der visuellen Wahrnehmung kommen, dass die Phantomhand oder die paretische Extremität bewegt wird (Thieme et al. 2012). Ebenfalls können schmerzhafte Spasmen, die teilweise in Phantomextremitäten auftreten, mittels der Therapie mit der Spiegelbox gelindert werden (Ramachandran und Rogers-Ramachandran 1996). Das Gehirn wird über die visuelle Trugwahrnehmung ausgetrickst und die Körperwahrnehmung und das Zugehörigkeitsempfinden können beeinflusst werden. Die Trugwahrnehmung entsteht durch eine veränderte kortikale Repräsentation, so dass die Reize so wahrgenommen werden, als ob sie von der betroffenen Extremität ausgehen (Maravita et al. 2002). Die Wahrnehmung in solchen visuell- taktilen Konflikten scheint von visuellen Hinweisen dominiert zu werden (Aspell et al. 2012). Diese Beispiele zeigen, dass unter bestimmten Bedingungen das Gehirn überlistet werden kann und dass Dinge wahrgenommen werden, die so in der Realität gar nicht existieren. Dies könnte visuell- taktile Illusionen unter der Berücksichtigung der eigenen Körperwahrnehmung, auslösen (De Vignemont 2010; Aspell et al. 2012; Thieme et al. 2012). Da es bei Männern und Frauen Unterschiede bei der Wahrnehmung in der Spiegelbox-Illusion gibt (Egsgaard et al. 2011), haben wir in der folgenden Studie nur Männer getestet.

1.8 “Rubber hand illusion”

Viele Erkenntnisse zu visuell- taktilen Konfliktwahrnehmungen stammen aus den Studien zum sog. Gummihand-Experiment, wobei diese als eigene Hand erkannt und akzeptiert wird. Bei dieser „rubber- hand Illusion“ (Botvinick und Cohen 1998) wird eine Gummihand als körpereigen angesehen und es können über diese Hand auch Empfindungen wie z.B. Schmerz wahrgenommen werden (Ehrsson et al. 2007). Während dieser Art der visuellen Trugwahrnehmung wird sowohl eine „rubber hand“, die täuschend echt aussieht, als auch die

eigene Hand synchron stimuliert. Die eigene Hand ist während der Stimulation nicht sichtbar. Durch die simultane Stimulation der „echten“ und der „rubber hand“ auf der jeweils korrespondierenden Körperseite wird das Gehirn überlistet. Das Körperzugehörigkeitsempfinden zu der vermeintlich fremden „rubber hand“ verändert sich insofern, als dass das Gefühl aufgebaut wird, die „rubber hand“ sei nun körperzugehörig. Amputierte können durch diese Illusion das Gefühl hervorrufen, dass die Gummiextremität als ihre eigene wahrgenommen wird (Ehrsson et al. 2008).

1.9 Fragestellung und Hypothese

Ziel dieser Studie war es, eine experimentelle Bedingung zu schaffen, in der ein umschriebener, experimentell erzeugter Juckreiz durch eine visuo- taktile Illusion in Form gespiegelter Kratzbewegungen gelindert wird.

In der Studie sollte an Probanden überprüft werden, ob mittels der „Spiegeltherapie“ ein experimentell erzeugter Juckreiz gelindert werden könnte.

Wir verfolgten die Hypothese, dass Kratzen auch dann zu einer Juckreizabschwächung führen kann, wenn auf der nicht- juckenden Extremitätenseite gekratzt wird. Wir nahmen an, dass dies nur dann gelingt, wenn der Proband die gekratzte, nicht juckende Extremität als seine kontralaterale juckende Extremität empfindet. Die Bestätigung dieser Hypothese könnte die Grundlage für ein neues klinisches Therapieprinzip zum Juckreiz sein.

Die Studienanordnung entsprach einer prospektiven, kontrollierten Verhaltensstudie und sah vier experimentelle Bedingungen (in Abhängigkeit von der gekratzten Seite) zu zwei psychophysischen Messintervallen (Prä und Post) vor. Wirksamkeitsparameter war die Veränderung der Juckreizintensität (Visuelle Analog-Skala, Numerische Analog-Skala) im Vergleich vor und nach dem Kratzen und im Vergleich der experimentellen Konditionen.

Für die Angaben der Juckreizstärke der Probanden benutzten wir eine visuelle Analogskala (VAS) (Helmchen et al. 2008) und zusätzlich eine numerische Analogskala (NRS) (Namer et al. 2008).

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Probanden

26 gesunde, männliche Rechtshänder im Alter zwischen 18 und 50 Jahren nahmen an beiden Studien teil. Zwei Probanden konnten nicht an der zweiten Studie teilnehmen. Alle Probanden wurden vor den Experimenten mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Sie hatten jederzeit die Möglichkeit, das Experiment abubrechen, ohne dass ihnen Nachteile entstanden wären. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren atopische Erkrankungen. Die Teilnahme an den Experimenten wurde mit 40 Euro vergütet.

Die Studie zur Untersuchung der zerebralen Mechanismen der Juckreizlinderung mit Hilfe der Spiegeltherapie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und befürwortet (AZ 10-155).

2.2 Material und Methoden

Für den Spiegelversuch und den Videoversuch wurden 0,03 ml ein-prozentiges Histamin verwendet. Das Histamin wurde mit BD Microlance 3 Nadeln und 1 ml Spritzen appliziert. Gekratzt wurde mittels eines gebogenen Kupferblechs (1 mm dick, 1 cm breit, 13 cm lang). Eine digitale Waage diente zur Kontrolle des Auflagedrucks. Zusätzlich wurden eine Visuelle Analogskala und Schminke in rot und gelb verwendet.

Für den Videoversuch benutzten wir ein Bett mit drei Kopfkissen, damit die Probanden ihre Arme bequem ablegen konnten, sowie ein weißes Bettlaken. Weiterhin haben wir in dem Videoversuch schwarzen Stoff (170cm x 140cm), sowie zwei Monitore, einen Laptop, eine Logitech-Kamera (Logitech® C310) und eine Lampe verwendet (siehe Abbildung 6).

Um bei den Probanden einen pathologischen kurzen Juckreiz zu erzeugen, wurde intrakutan auf dem rechten Unterarm eine Menge von 0,03 ml Histamin (1% ig) appliziert.

2.2.1 Voruntersuchungen

Die ersten Untersuchungen, die mit dem Histamin und Kratzen gemacht wurden, bestanden aus einer Histaminapplikation und dem anschließenden vorgestellten Kratzen auf dem histaminapplizierten Unterarm und dem kontralateralen Unterarm. Diese Ergebnisse waren aber nicht aussagekräftig genug, als dass man daran hätte eine signifikante Juckreizabschwächung feststellen können.

Um die Wirkung des Histamins auf den menschlichen Körper zu untersuchen, wurde in Vorversuchen den Probanden Histamin intrakutan in den rechten Unterarm gespritzt und gleichzeitig die Wärmeentwicklung der Hautoberfläche untersucht. Dies geschah mit Hilfe von vier Elektroden, die sehr exakt Wärmeveränderungen der Hautoberfläche feststellen können und den Probanden direkt auf den Unterarmen befestigt wurden. Zwei Elektroden befanden sich auf dem rechten Arm und zwei auf dem linken Unterarm. Bei den Probanden registrierte die Elektrode, die der Histaminapplikation am nächsten war, einen Temperaturanstieg von über zwei Grad von 32 Grad auf über 34 Grad Celsius kurz nach der Histaminapplikation. Bei einem Probanden blieben die anderen Elektroden während der ganzen Untersuchung konstant bei 32 Grad Celsius. Bei einem anderen Probanden registrierte die Elektrode, die ebenfalls auf dem zu untersuchenden Arm lag, aber etwas proximaler als die erste Elektrode, ebenso eine Erhöhung der Hauttemperatur auf 34 Grad Celsius. Die Elektroden am kontralateralen Unterarm ergaben eine Hauttemperatur von durchschnittlich 32,5 Grad Celsius.

Die Studie bestand aus zwei Einzelversuchen. Im ersten Experiment, dem Spiegelversuch, wurde ein Spiegel zwischen die Arme des sitzenden Probanden gestellt und es wurde ein Spiegeleffekt aufgebaut und die Probanden sahen das Kratzen direkt über diesen Spiegel. Im zweiten Experiment, dem Videoversuch, sahen die liegenden Probanden das Kratzen auf einem Monitor, auf dem ihre eigenen Arme sichtbar waren. Das Spiegelexperiment diente zur Überprüfung, ob die Juckreizempfindung über einen Spiegeleffekt abzuschwächen ist. Im zweiten Experiment sollte überprüft werden, ob ein Juckreiz auch im Liegen abgeschwächt werden konnte, wenn das Kratzen über einen Monitor gesehen wurde. Dieses zweite Experiment diente der Überprüfung mehrerer visueller Einflussfaktoren (z.B. sieht der Proband nur das gespiegelte Abbild oder auch direkt den nicht betroffenen Arm?). Zudem war es ein Ziel, im Falle einer Bestätigung unserer Hypothese im Verhaltensexperiment, ein auch

im MRT durchführbares Versuchsdesign mit gespiegelten Abbildern zu entwickeln, um später den neuronalen Grundlagen des Effektes nachgehen zu können.

2.2.2 Probandenvorbereitung und –einweisung am Versuchstag des Spiegelexperiments

Am Versuchstag des ersten Experimentes wurden die einzelnen Probanden gemäß der *Deklaration von Helsinki* aufgeklärt und unterschrieben die Einverständniserklärung. Anschließend setzten sie sich einzeln in einem hellen ruhigen Raum auf einen Stuhl vor einen Spiegel, der auf einem Tisch stand. Der rechte Arm kam hinter dem Spiegel zum Liegen und der linke Arm lag bequem neben dem Spiegel und war für den Probanden sichtbar. Nun sollte der Proband in den Spiegel sehen und versuchen, sich den im Spiegel sichtbaren linken Arm als seinen rechten vorzustellen (siehe Abbildung 4). Diese Vorstellung wurde von den meisten Probanden sehr schnell erreicht und war Voraussetzung für das weitere Vorgehen des Experimentes. Nun wurde dem Probanden die Visuelle Analogskala (VAS, 0-100) erklärt und gezeigt, wie sie benutzt wird. Die Skala zeigte von 0%, kein Juckreizempfinden, bis zu der Höchstschwelle von 100%, dem stärksten vorstellbaren Juckreiz. Dem Probanden wurde erklärt, dass die Skala während des Experimentes zum Bewerten der Juckreizstärke gezeigt wird und er angeben solle, auf welchem Skalenniveau sich seine Juckreizintensität befindet. Zudem sollten die Probanden ihre Juckreizintensität selber einschätzen, indem sie einen Zahlenwert zwischen 0 und 100 angeben sollten (NR(Numerische Analog)- Skala). Diese Bewertungen, die die Probanden vor und nach dem Kratzen angeben sollten, werden nachfolgend auch als „Prä- und Post-Bewertung“ bezeichnet. „Prä“ bezeichnet die Juckreizintensität vor dem Kratzen (Basisjuckreiz) und „Post“ bezeichnet die Juckreizintensität nach dem Kratzen.



Abbildung 4: Spiegeleffekt

Der Proband sitzt vor dem Spiegel und schaut auf seinen gespiegelten linken Arm, der als rechter empfunden werden soll.

2.2.3 Versuchsbedingungen

Das Spiegel- und das Videoexperiment bestanden jeweils aus zwei Bedingungen. Die erste Bedingung war das Kratzen radial der Rötung auf dem linken oder dem rechten Arm, mittels eines kleinen 1 cm * 10 cm großen Kupferbleches (Vierow et al. 2009). Der Proband wurde vorher mit einem akustischen Signal aufmerksam gemacht, dass er gleich die Juckreizstärke vor und nach der Kratzperiode bewerten sollte. Die zweite Bedingung war die Darstellung des Kratzens, so dass die Probanden das Kratzen gespiegelt oder ungespiegelt gesehen haben.

2.2.4 Bewertung der Reize

60 Sekunden nach Auftragen des Histamins wurde der Proband das erste Mal durch das akustische Signal „Bewertung“ dazu aufgefordert, die Juckreizstärke mittels der Visuellen Analogskala (VAS) und der Numerischen Analogskala (NRS) zu bewerten. Weitere Angaben erfolgten nach weiteren 30, 60 und 90 Sekunden. In diesen 30 Sekunden erreichte der Juckreiz jeweils wieder sein Maximum. Für die Angabe der Reizstärke hatte der Proband zwei Sekunden Zeit, sich zu entscheiden.

Für die Bewertung wurde dem Probanden eine Visuelle Analogskala gezeigt und er konnte der Versuchsleiterin mitteilen, an welchem Wert sie die Skala ablesen sollte. Der Pfeil der

VAS- Skala wurde von der Versuchsleiterin direkt vor dem Probanden verschoben und die Probanden konnten exakt angeben, wie ihre Juckreizstärke war. Durch dieses „externe Schieben“ mussten sich die Probanden nicht von dem Spiegel wegrehen und konnten ihre Sitzhaltung beibehalten und somit den Spiegeleffekt aufrechterhalten. Außerdem wurde der Proband aufgefordert, einen persönlichen Wert für die Juckreizstärke zu nennen (NRS). Dafür wurde die Skala von 0 bis 100 verwendet, bei der 0 kein Juckreiz bedeutet und 100 stärkster vorstellbarer Juckreiz. Die Daten der Probanden wurden sofort schriftlich dokumentiert.

2.2.5 Versuchsaufbau des Spiegelexperiments

Für die Spiegelversuche wurde ein in einer Holzleiste eingefasster Tischspiegel verwendet. Der Proband saß an einem Tisch vor dem Spiegel und konnte bequem die Arme neben dem Spiegel ablegen.

2.2.6 Versuchsablauf des Spiegelexperiments

Das Verhaltensexperiment bestand aus zwei Stimulationsphasen und Bewertungsphasen mittels einer Visuellen Analogskala und einer NRS- Bewertung. Zwischen den Stimulationsphasen gab es eine Ruhephase von 20 Minuten, um den Juckreiz vollständig abklingen zu lassen.

Es wurden 4 experimentelle Bedingungen (A-D) in einer 2 x 2 faktoriellen Studienanordnung miteinander verglichen, um die Spezifität des Spiegeleffektes auf die Juckreizlinderung zu ermitteln. Die vier Konditionen unterschieden sich in der gesehenen und der wahrgenommenen Seite, auf der gekratzt wurde. Es gab zwei Seiten, auf denen die Probanden gekratzt wurden (körperliche Wahrnehmung) und zwei Möglichkeiten der visuellen Wahrnehmung des Kratzens.

Diese Block-Anordnung bedeutete, dass sich ähnliche Phasen der Untersuchung regelmäßig und in einer bestimmten Reihenfolge wiederholten (Injektion Histamin- 60s Pause- Prä-Rating- 15s Kratzen- Post-Rating- 30s Pause- Prä-Rating- 15s Kratzen- Post-Rating etc.). Die

experimentelle Kondition, in der der Proband das Kratzen gespiegelt sah, überprüfte die eigentliche Fragestellung der Studie, wohingegen die anderen Bedingungen Kontroll-Bedingungen waren (siehe Tabelle 1).

Die Applikation des Histamins geschah mit Hilfe einer Intrakutan-Nadel, die knapp und flach in die Haut eingeführt wurde. Darauffolgend wurde eine Quaddel durch die Menge von 0.03 ml (1 %) Histamin hervorgerufen.

Der Auflagedruck des Kupferbleches, also der Druck, mit dem die Probanden gekratzt wurden, betrug 100 g +/- 5 g. Damit dieser Auflagedruck bei den einzelnen Probanden und Konditionen gleich war, wurde die Druckstärke vor jeder Probandenmessung mittels einer digitalen Waage geübt. Jede Kratzperiode betrug 15 Sekunden und bestand aus einem sechsmalig wiederholten Kratzvorgang 2 cm lateral der Rötung von proximal nach distal. Die Kratzstrecke betrug 6 cm.

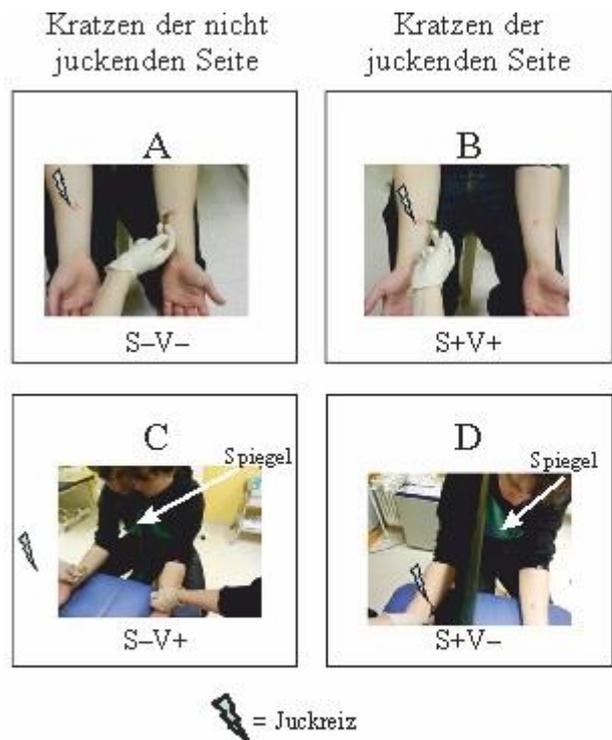
Nach der intrakutanen Injektion von 0,03 ml Histamin in den rechten Unterarm, wurde die Fläche um den Einstich gelb-rötlich markiert. Eine gleichgroße Stelle auf gleicher Höhe des kontralateralen Unterarms wurde ebenfalls gelb-rötlich markiert, ohne dass dort Histamin appliziert wurde. Nach 60 Sekunden wurde der Proband aufgefordert, die Juckreizstärke mittels der Visuellen- Analog- Skala und einem eigenen Zahlenwert zwischen 0 und 100 (NRS- Wert) zu bewerten. Dann wurde entsprechend der vier Konditionen für 15 Sekunden mit dem Kupferblech gekratzt, beispielsweise ulnar auf dem kontralateralen linken Unterarm (Kondition A) (siehe Abbildung 5) und die Juckreizstärke wieder bewertet. Nach 30 Sekunden wurde wiederum der Juckreiz bewertet und dann auf dem rechten Unterarm ulnar gekratzt und die Juckreizstärke von den Probanden bewertet. Es wurden 30 Sekunden nach der Kratzperiode abgewartet, da sich der Juckreiz 10 Sekunden nach einer Kratzperiode erst wieder aufzubauen beginnt (Vierow et al. 2009). Während des Kratzens der kontralateralen Seite (Kondition A) (siehe Abbildung 5) sollte der Proband auf seinen rechten juckenden Unterarm schauen. In Bedingung C saßen die Probanden am Tisch vor dem Spiegel, dessen Längsfläche vom Körper wegzeigte, so dass sie beim seitlichen Blick ihren rechten eigentlich juckenden Arm nicht sehen konnten. Stattdessen sahen sie den gespiegelten linken Arm, der wie der Rechte aussah und als dieser empfunden wurde (siehe Abbildung 5, Kondition C). Nach weiteren 30 Sekunden wurde die Juckreizstärke von den Probanden angegeben und der linke Unterarm ulnar der Rötung gekratzt. Dieses Kratzen sahen die Probanden im Spiegel und hatten das Gefühl, dass der rechte Unterarm gekratzt wurde. Anschließend erfolgte die Bewertung der Juckreizintensität. Dann erfolgte das für den Probanden nicht sichtbare

Kratzen ulnar der Histaminstelle auf dem rechten Unterarm. Dieses Kratzen war für den Probanden nicht sichtbar, da es hinter dem Spiegel stattfand (Kondition D) (siehe Abbildung 5). Abschließend wurde die Juckreizstärke bewertet. Nach einer Pause von ca. 20 Minuten wurde der Zyklus erneut wiederholt. Dazu wurde die gleiche Menge des intrakutan-Histamins erneut in den rechten Unterarm gespritzt, ca. 1,5 cm distaler als die erste Stelle und außerhalb der Rötung. Um zu einer aussagekräftigen Vergleichbarkeit zu kommen, wurden die vier Konditionen zu gleicher Anzahl in verschiedener Reihenfolge an den Probanden durchgeführt, so dass manche Probanden mit der Kondition C (vor dem Spiegel kratzen) oder mit der Kondition D (Kratzen hinter dem Spiegel) begannen. Es wurde pseudorandomisiert entweder mit den gespiegelten oder den nicht-gespiegelten Konditionen begonnen. Alle Probanden bekamen, nachdem das Histamin intrakutan gespritzt wurde, eine identische Rötung auf dem linken Unterarm gemalt, unabhängig davon, mit welcher Kondition begonnen wurde. Visuell ließ sich anhand der Rötung nicht unterscheiden auf welcher Seite Histamin appliziert wurde. Insgesamt ist der Juckreiz über einen Zeitraum von ca. 10 Minuten mit einer weitgehend konstanten Intensität vorhanden gewesen und dann gesunken.

	Spiegel	Kein Spiegel
Kratzen sichtbar	C	B
Kein Kratzen sichtbar	D	A

Tabelle 1: Übersicht der vier Konditionen des Spiegelexperiments

Die Tabelle zeigt eine Übersicht der vier Konditionen des Spiegelexperiments. Bei den Konditionen C und D saßen die Probanden vor dem Spiegel und das Kratzen war für sie sichtbar oder nicht. Bei den Konditionen A und B wurde ohne einen Spiegel gekratzt und das Kratzen war nur bei Kondition B sichtbar.



S+= Juckreiz und Kratzen auf der gleichen Seite
S- = Juckreiz und Kratzen nicht auf der selben Seite
V+= visuelle Wahrnehmung, dass die juckende Seite gekratzt wird
V- = visuelle Wahrnehmung, dass die nicht juckende Seite oder keine Seite gekratzt wird

Abbildung 5: Die vier Konditionen des Spiegelexperiments

Bild A zeigt das Kratzen auf dem linken Unterarm, auf dem kein Histamin appliziert wurde. Diese Kondition ist nicht gespiegelt. Bild B stellt die zweite Kondition dar, bei der rechts auf der juckenden Extremität gekratzt wird. Diese Kondition ist ebenfalls nicht gespiegelt. Bild C ist gespiegelt und der Proband sitzt vor dem Spiegel und sieht seinen linken Arm im Spiegel, den er als seinen rechten wahrnehmen soll. Es wird links gekratzt und vom Probanden als Kratzen auf dem rechten Unterarm wahrgenommen.

Bild D ist ebenfalls vor dem Spiegel, hier kann der Proband das Kratzen nicht sehen, da es hinter dem Spiegel stattfindet. Der Proband sieht im Spiegel nach wie vor seinen linken Arm, den er als rechten wahrnimmt.

Das Spiegelexperiment diente dazu, Spiegeleffekte aufzudecken und zu schauen, ob durch kontralaterales Kratzen Juckreiz an der juckenden Extremität gelindert werden konnte. Zudem sollte überprüft werden, ob dieser lindernde Effekt verbessert wurde, wenn die linke Extremität als juckende rechte erkannt wurde (Juckreizabschwächung C > A). Es konnten aber keine weiteren mitwirkenden Faktoren, die sich gegenseitig beeinflussen konnten, wie sichtbarer Stimulus oder Seite des Kratzens, berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde noch ein weiteres Experiment durchgeführt, ein Videoexperiment.

2.2.7 Versuchsaufbau des Videoexperiments

Das Ziel des Videoexperiments war es, herauszufinden, ob Juckreiz über eine reine Spiegelung des sichtbaren Kratzens gelindert werden konnte und ob die Ergebnisse der ersten Studie repliziert werden konnten.

Es wurde ein Bett mit einer 90 x 190 cm großen Matratze aufgestellt, zudem wurde eine Halterung befestigt, die es ermöglichte einen Monitor direkt über dem liegenden Probanden anzubringen.

Um diesen Monitor wurde ein schwarzes Tuch befestigt, so dass es den kompletten Monitor und den Bettbereich direkt darunter einhüllte.

Gegenüber dem Monitor und auf Höhe des Bauches des Probanden wurde eine Logitech-Kamera (Logitech® C310) an einem Holzbalken ungefähr 1 m oberhalb des Probanden befestigt.

Des Weiteren wurden der Monitor, der direkt über dem Probanden befestigt war und der durch den schwarzen Stoff umhüllt war und ein weiterer Monitor mit der Kamera verbunden.

Über einen Laptop wurde die Kameraeinstellung adjustiert und die Reihenfolge gesteuert (siehe Abbildung 6).



Monitor

Abbildung 6: Versuchsaufbau des Videoexperiments

Der Proband liegt auf dem Bett und mit dem Kopf unter dem schwarzen Vorhang, damit er nur die Reizabfolge auf seinen Armen über den Monitor sieht. Die sichtbaren Monitore sind für die Versuchsleiterin.

2.2.8 Versuchsaufbau des Videoexperiments

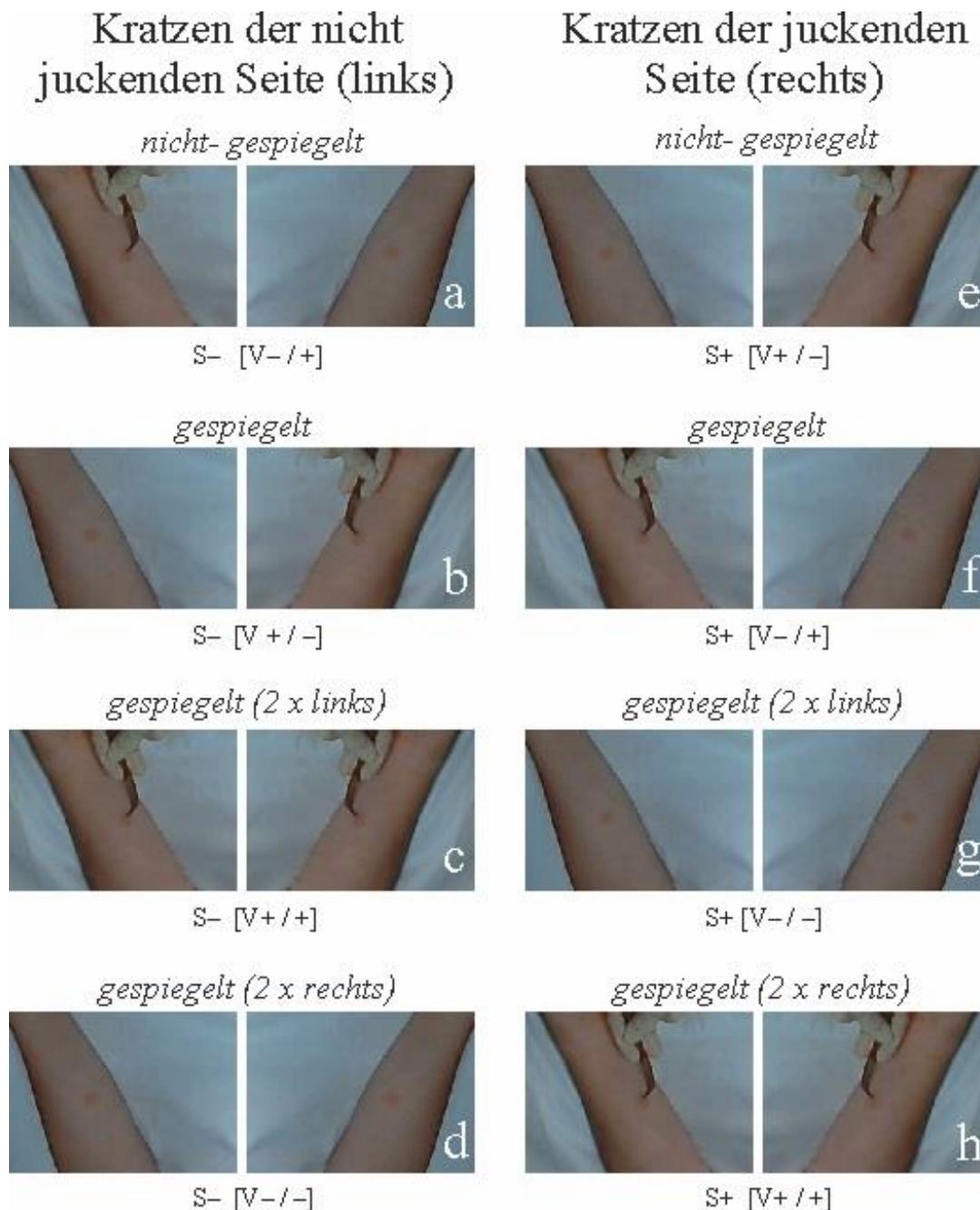
Es wurden verschiedene experimentelle Bedingungen in einer 2 x 4 faktoriellen Studienanordnung miteinander verglichen, um die Spezifität des Spiegeleffektes auf die Juckreizlinderung zu ermitteln. Es gab zwei Seiten, auf denen die Probanden gekratzt wurden (auf der juckenden oder nicht juckenden Seite), zwei Möglichkeiten der visuellen Wahrnehmung des Kratzens (sichtbar oder nicht sichtbar) und zwei Möglichkeiten der Spiegelabbildung des Kratzens (Kratzen auf der nicht-gespiegelten und Kratzen auf der gespiegelten Seite). Insgesamt gab es acht Konditionen.

Es wurden zwei Symbole zur besseren Übersicht eingeführt: S= Kratzen (scratching) und V= Sehen (visual). „S+“ bedeutet: Kratzen auf dem rechten/ juckenden Arm, „S-“ bedeutet: Kratzen auf dem linken/ nicht juckenden Arm; „V+“ bedeutet: reales Kratzen ist sichtbar (nicht- gespiegelt) und „V-“ bedeutet: reales Kratzen ist nicht sichtbar. Die Probanden sollten sich so auf das Bett legen, dass der Kopf von dem schwarzen Tuch umhüllt war. Nun wurden die Probanden von der Versuchsleiterin über die Juckreiz- Bewertung (NRS und VAS), über die Richtwerte der Bewertung und den generellen Ablauf des Versuchs aufgeklärt. Die Probanden wurden angehalten, möglichst innerhalb von 15 Sekunden den Juckreiz über die

beiden Skalen zu bewerten. Die Skalen wurden über einen Monitor eingestellt. Bei der NRS-Skala sollte der Proband eine eigene Zahl zwischen 0 und 100 angeben und bei der VAS-Skala sah er einen waagerechten und einen senkrechten Balken. Dieser senkrechte Balken konnte wiederum so von der Versuchsleiterin verschoben werden, so wie es der Proband angegeben hatte. Die Richtwerte waren wie folgt: ab 10: Juckreiz mit Unsicherheit evtl. spürbar; ab 30: Juckreiz ist sicher spürbar, aber es muss nicht gekratzt werden; 70: der Juckreiz ist so unangenehm, dass ein starker Drang zum Kratzen besteht und 100: wenn jetzt nicht gekratzt werden würde, würde man den Versuch abbrechen. Anschließend wurde die Kamera über dem Probanden so justiert, dass die Armbildausschnitte der unteren Abschnitte der Unterarme (ohne Hände) gleich aussahen und man anhand der Bilder nicht sehen konnte, welches der linke und welches der rechte Arm war (siehe Abbildung 7). Die Daten wurden pseudonymisiert gespeichert. Nun wurden sämtliche Lichtquellen ausgeschaltet, so dass nur das Licht über dem Bett brannte. Dann wurde ein Vortest durchgeführt, bei dem jedem Probanden das weitere Procedere, welches in der nächsten Stunde auf ihn zukommen sollte, demonstriert wurde.

Zuerst wurde auf dem linken und rechten Arm die Stelle ausgemessen, auf dem der Histaminreiz bzw. die Histaminatrappe (Rötung) gesetzt werden sollten. Anschließend wurde der linke Arm gelblich und rötlich markiert und 0,03 ml 1% iges Histamin wurde auf dem rechten Unterarm an der korrespondierenden Stelle zum linken Arm verabreicht. Dies geschah wieder mit einer intrakutanen Nadel, die knapp waagrecht in die Haut eingeführt wurde. 60 Sekunden nach der Histamin-Injektion wurde die Intensitätsbewertung mittels der VAS und NRS Skala vorgenommen, welche innerhalb von 15 Sekunden stattfinden sollte. Dann wurde von der Versuchsleiterin für 15 Sekunden mit dem Kupferblech mit einer Stärke von 100 g +/- 5 g von proximal nach distal und ulnar der geröteten Stelle gekratzt. Die Bildübertragung des Kratzens erfolgte in Echtzeit. Diese Kratzperioden wurden über einen leisen Ton, der auch für die Probanden hörbar war, angekündigt. Anschließend sollte der Proband seine Juckreizempfindung innerhalb von 15 Sekunden über die Skalen angeben. Dann stieg der Juckreiz wieder über 15 Sekunden an und der Proband sollte den Juckreizwert vor und dann im Anschluss nach dem Kratzen angeben. Ein Zyklus bestand aus acht Konditionen und nach einem kompletten Zyklus, gab es fünf Minuten Pause. Die nächsten Zyklen wurden so durchgeführt wie der erste und nach ca. einer Stunde waren alle vier Zyklen des jeweiligen Probanden abgespeichert. Die Histamingabe geschah analog des ersten Trials. Das Histamin wurde immer etwas distaler als die vorherige Stelle auf dem rechten Unterarm intrakutan gespritzt (jeweils 0,03 ml). Vor jedem neuen Zyklus wurden die

Armbildausschnitte über die Kamera neu adjustiert, damit der Proband nicht feststellen konnte, welchen Arm er wann im Monitor über sich sah. Zum Schluss sollte der Proband noch einen Fragebogen ausfüllen, in dem er gefragt wurde, 1) in welcher Perspektive die Arme wahrgenommen wurden, 2) ob der rechte Arm als rechter und der linke Arm als linker wahrgenommen wurde, 3) welches Gefühl der Proband hatte, als er gekratzt wurde, aber kein aktives Kratzen gesehen hat, 4) ob er eindeutig zuordnen konnte, auf welcher Seite er gekratzt wurde und 5) ob er bequem gelegen hatte. Nach ca. einer Stunde und 20 Minuten wurde das Experiment beendet. Es gab insgesamt 8 Konditionen, vier für die jeweils rechte und linke Seite des Kratzens: nicht- gespiegelt, gespiegelt, zweimal der rechte Arm sichtbar und zweimal der linke Arm sichtbar. So kam es vor, dass der Proband im Monitor zwei Arme gesehen hat, die gekratzt wurden, er aber nur eine Reizung gespürt hatte. Es gab auch die Möglichkeit, dass der Proband ein Kratzen gespürt hatte, auf seinem Bildschirm aber kein aktives Kratzen gesehen hatte. Vor jedem neuen Probanden wurden die Malstifte und das Kupferblech gründlich desinfiziert.



2 x 4 faktorielles Design (S=Kratzen auf der juckenden Seite; V=visuelle Wahrnehmung des Kratzens)

S + = Kratzen auf der juckenden Seite

S - = Kratzen auf der nicht juckenden Seite

V [+/-] = visuelle Wahrnehmung, dass nur die juckende Seite gekratzt wird

V [+/+] = visuelle Wahrnehmung, dass auf beiden Seiten gekratzt wird

V [-/-] = visuelle Wahrnehmung, dass keine Seite gekratzt wird

V [-/+] = visuelle Wahrnehmung, dass nur die nicht juckende Seite gekratzt wird

Abbildung 7: Darstellung der Konditionen des Videoexperiments

Der Proband sieht seine beiden Arme und das Kratzen während der verschiedenen Bedingungen zum Teil gespiegelt.

2.3 Datenanalyse

Die Steuerung und Aufzeichnung der juckreizspezifischen Daten des zweiten Verhaltensexperimentes erfolgte mit Matlab® (R2012a, The Mathworks, Natick/MA).

2.4 Datenauswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics (Version 20.0, IBM Inc. NY/USA) durchgeführt. Für die Auswertung der ersten und zweiten Studie erfolgte eine Unterteilung der Ergebnisse in VAS und NRS, sowie der Vergleich der beiden Skalen miteinander und der Vergleich der Studien miteinander.

Bewertungsskalen sind ordinalskaliert und weisen daher nicht das erforderliche Datenniveau (intervallskaliert oder metrisch) für Verfahren mit Mittelwertsvergleich (T-Test, ANOVA) auf. Daher wurden alle Paarvergleiche mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test verglichen. Für mehrfaktorielle Vergleiche wurden Varianzanalysen (ANOVAs) angewendet. Zusätzlich wurden für alle Paarvergleiche T-Tests durchgeführt, die jeweils ähnliche Ergebnisse lieferten wie die nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests. Eine Voraussetzung für die Anwendung von Varianzanalysen ist die Normalverteilung der Daten. Diese wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest untersucht. Alle untersuchten Daten waren normalverteilt, daher wurden sämtliche mehrfaktorielle Effekte mit der Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung untersucht. Da häufig eine Verletzung der Sphärizität vorlag, werden einheitlich die Ergebnisse korrigiert nach Greenhouse-Geisser berichtet. Es wurden nicht-parametrische Korrelationen der Werte mit Hilfe des Spearman-Rho-Tests durchgeführt.

In Experimenten mit durch Histamin hervorgerufenem Juckreiz schwächt sich die Juckreizempfindung über die Zeit ab (Pharmakokinetik). Daher wurde jeweils vor und nach einer Intervention (Kratzen) die jeweilige aktuelle Juckreizempfindung abgefragt. Die Juckreizabschwächung wurde als Differenz zwischen der Bewertung vor und nach dem Kratzen definiert. Die Berechnung der Juckreizabschwächung als relative Differenzen kann die Ergebnisse stark überschätzen. Ein Beispiel: Messdurchgang X: Prä-Bewertung= 80, Post-Bewertung = 75, Abschwächung = 6.25%; Messdurchgang Y: Prä-Bewertung = 30, Post-

Bewertung = 25, Abschwächung = 16,67%. Daher werden in dieser Arbeit nur Differenzwerte berichtet. Die Hauttemperatur betrug $32 \pm 2,8^{\circ}\text{C}$.

2.4.1 Auswertung Spiegelexperiment

Die Ergebnisse der beiden Messdurchgänge wurden gemittelt. Sechs Probanden mussten aus der Auswertung dieser Studie herausgenommen werden, da zwischen der ersten und zweiten Messung (jeweils vor dem Kratzen) der Probanden jeweils sehr große Abweichungen auftraten (> 3 Standardabweichungen) und die minimale Juckreizschwelle von einem Wert von 33 (Skalen) nicht übertreten wurde.

2.4.2 Auswertung Videoexperiment

Für die zweite Studie wurden die Juckreizangaben der Probanden über einen Laptop aufgezeichnet und dabei die exakte Zeit ermittelt. Für die Berechnungen wurde der Median der vier Wiederholungen benutzt. Auch bei der Auswertung dieser Studie wurden die sechs Probanden aus den oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

2.4.3 Auswertung Vergleich der Studien

Für den Vergleich der Studien wurden die Werte des Videoexperimentes mit den Ergebnissen des Spiegelexperimentes verglichen.

Im Folgenden werden die statistischen Ergebnisse – soweit nicht anders angegeben – als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben.

Als Grenze für die (einfache) Signifikanz wurde $p=0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die gesamte Studie umfasst zwei Einzelstudien, die aufeinander aufbauten. Es wurde zuerst die erste Verhaltensstudie analysiert, darauffolgend die zweite Studie und anschließend die beiden Studien miteinander verglichen. Es wurden die Werte der Juckreizangaben auf der visuellen Analogskala und der numerischen Analogskala getrennt und anschließend im Vergleich berechnet.

3.1 *Spiegelexperiment VAS und NRS*

Zu dem ersten Teil der Studie gehörten zwei Zyklen, bei denen der Juckreiz von den Probanden bewertet wurde. Eine ANOVA der abhängigen Variable Prä-Werte und den Faktoren KONDITION und ZYKLUS zeigte keinen Haupteffekt für ZYKLUS ($p= 0,601$) sowie keine Interaktion zwischen KONDITION und ZYKLUS ($p= 0,713$). Daher wurden die Prä-Werte über beide Zyklen gemittelt und diese Werte für die weiteren Berechnungen benutzt. Die gleiche Auswertung wurde für den Differenzwert des Ratings vor vs. nach dem Kratzen durchgeführt. Diese zeigte ebenfalls keinen Haupteffekt für den Faktor ZYKLUS ($p= 0,165$) sowie keine Interaktion zwischen ZYKLUS und KONDITION ($p= 0,277$).

Auch bei der numerischen Analogskala sollte ermittelt werden, in wieweit die Ergebnisse beider Zyklen zusammengefasst werden konnten. Auch hier gab es keine Interaktion von Kondition und Zyklus bei den Prä-Werten ($p= 0,460$) und den Differenzen ($p= 0,273$).

Daher wurden die Ergebniswerte beider Zyklen zusammengefasst.

3.1.1 Visuelle Analogskala- Prä-Werte

Der Vergleich der Prä-Werte, also die Ratings jeweils vor dem Kratzen, zeigten signifikante Unterschiede in den einzelnen Konditionen auf ($F(3,17) = 3,498$, $p = 0,038$). Post hoc Wilcoxon- Tests zeigten Unterschiede zwischen der Kondition A und der Kondition B ($Z = 2,691$, $p = 0,007$).

3.1.2 Visuelle Analogskala- Differenzen

Im Vergleich der Differenzen der vier Konditionen ergab die ANOVA einen signifikanten Unterschied ($F(3, 17) = 10,754$; $p < 0,001$).

Es wurden die Prä und Post-Werte der vier Konditionen anhand eines Wilcoxon-Tests analysiert (Tabelle 2) und es zeigte sich, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Prä- und Post-Bewertungen in den Konditionen gibt. Es wurden die vier Konditionen anhand ihrer Differenzen miteinander verglichen und es hat sich gezeigt, dass sich alle vier Konditionen jeweils signifikant voneinander unterscheiden ($p \leq 0,023$).

Kondition	Prä	Post	Signifikanz
links gekratzt, nicht-gespiegelt	18,25	15,25	0,019
rechts gekratzt, nicht-gespiegelt	26,25	4,75	0,000
links gekratzt, gespiegelt	20,25	12,75	0,000
rechts gekratzt, gespiegelt	15,75	4,75	0,000

Tabelle 2: Prä- Post- Werte der VAS- Differenzen des Spiegelexperiments

Die Tabelle zeigt die Mediane der Prä- und Post-Ratings auf der visuellen Analogskala der vier Konditionen, sowie die asymptotische Signifikanz des Wilcoxon-Tests. Es zeigt sich, dass es bei allen vier Konditionen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Juckreizangaben –Prä und Post- gibt. Die Signifikanzen (Wilcoxon-Test) sind fett markiert.

3.1.3 Numerische Analogskala-Prä-Werte

Der Vergleich der Prä-Werte, also die Ratings jeweils vor dem Kratzen, zeigten signifikante Unterschiede in den einzelnen Konditionen auf ($F(3,17) = 3,547$, $p = 0,032$). Post hoc Wilcoxon- Tests zeigten Unterschiede zwischen der Kondition A und der Kondition B ($p = 0,006$) sowie zwischen der Kondition B und der Kondition C ($p = 0,014$).

3.1.4 Numerische Analogskala- Differenzen

Im Vergleich der Differenzen der vier Konditionen ergab die ANOVA wie bei der VAS-Analyse einen signifikanten Unterschied ($F(3, 17) = 7,641$; $p \leq 0,002$).

Es wurden die Prä und Post-Werte der vier Konditionen anhand eines Wilcoxon-Tests analysiert (Tabelle 3) und es zeigte sich ebenfalls, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Prä- und Post-Bewertungen in den Konditionen gibt. Es hat sich, wie bei VAS, gezeigt, dass sich alle vier Konditionen jeweils voneinander unterscheiden ($p \leq 0,014$).

Kondition	Prä	Post	Signifikanz
links gekratzt, nicht-gespiegelt	21,25	18,75	0,025
rechts gekratzt, nicht-gespiegelt	27,50	6,00	0,000
links gekratzt,gespiegelt	21,75	15,75	0,000
rechts gekratzt,gespiegelt	20,00	5,25	0,000

Tabelle 3: Prä- Post- Werte der NRS- Differenzen des Spiegelexperiments

Die Tabelle zeigt die Mediane der Prä- und Post-Ratings auf der numerischen Ratingskala der vier Konditionen, sowie die asymptotische Signifikanz des Wilcoxon-Tests. Es zeigt sich, dass es bei allen vier Konditionen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Juckreizangaben- Prä und Post- gibt. Die Signifikanzen (Wilcoxon-Test) sind fett markiert.

3.1.5 Vergleich Visuelle Analogskala und Numerische Analogskala

Vergleich der Prä-Werte

Zum Vergleich der Prä-Werte wurde eine ANOVA mit den Faktoren SKALA (VAS, NRS) und KONDITION (1-4) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors KONDITION ($F(3,22) = 3,83$, $p = 0,013$), sowie des Faktors SKALA ($F(1,24) = 16,17$, $p < 0,001$), aber keine Interaktion zwischen den Faktoren SKALA und KONDITION ($p > 0,67$). Es zeigte sich, dass bei allen vier Konditionen die Prä-Werte der numerischen Analogskala von den Probanden höher angegeben wurden als die entsprechenden Werte der visuellen Analogskala. Prä-Werte der Kondition A: $Z = -3,045$; $p = 0,002$, Prä-Werte der Kondition B: $Z = -2,709$; $p = 0,007$, Prä-Werte der Kondition C: $Z = -2,204$; $p = 0,028$ und die Prä-Werte der Kondition D: $Z = -3,160$; $p = 0,002$.

Weiterhin wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho für die vier Prä-Wertkombinationen berechnet. Hier ergaben sich starke positive Korrelationen der korrelierten Prä-Werte. Da die Korrelationen sehr stark positiv waren, wurden als nächstes Streudiagramme der korrespondierenden Prä-Werte angefertigt (siehe Abbildung 8). Es zeigten sich starke positive Korrelationen ($r \geq 0,893$), die alle signifikant waren ($p < 0,001$).

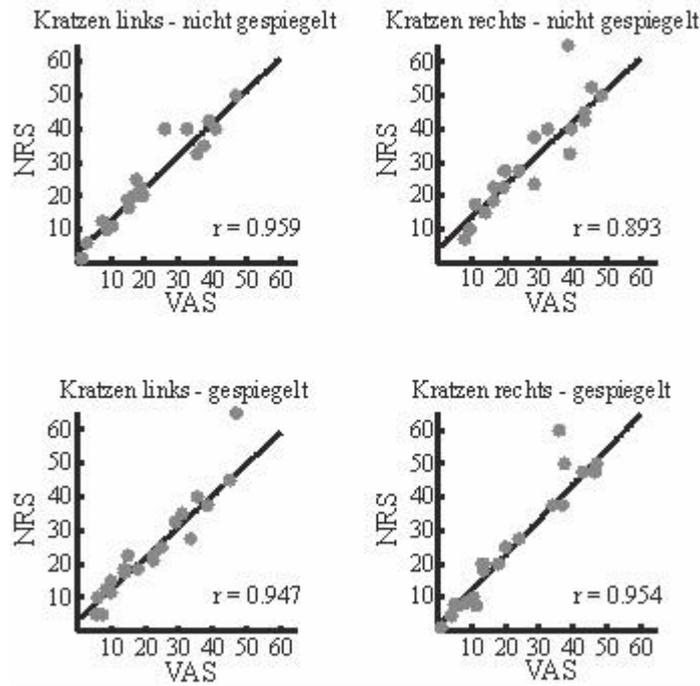


Abbildung 8: Korrelation der Prä-Werte von VAS und NRS in dem Spiegelexperiment

Die 4 Streudiagramme zeigen die vier Konditionen der ersten Studie. Auf der Ordinate sind die Prä-Werte der NRS-Bewertung und auf der Abszisse die Prä-Werte der VAS-Bewertung angegeben. Es zeigt sich deutlich, dass es starke positive Korrelationen der Prä-Werte zueinander gibt, die signifikant sind ($p < 0,001$). Der Korrelationskoeffizient (Spearman-Rho r) wurde bei den Konditionen jeweils mit angegeben. Es wurden von den Probanden ähnliche Werte bei den Prä-Wertangaben zum Juckreiz sowohl in der NRS als auch in der VAS-Bewertung gemacht.

Vergleich der Differenzen

Im Vergleich der Differenzen sollte untersucht werden, inwieweit sich die Differenzen, d.h. Rating vor Intervention minus Rating nach Intervention, jeweils bei der NRS und VAS-Skala unterscheiden. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Differenzen aller Konditionen sowohl bei VAS als auch bei NRS (siehe Abbildung 9).

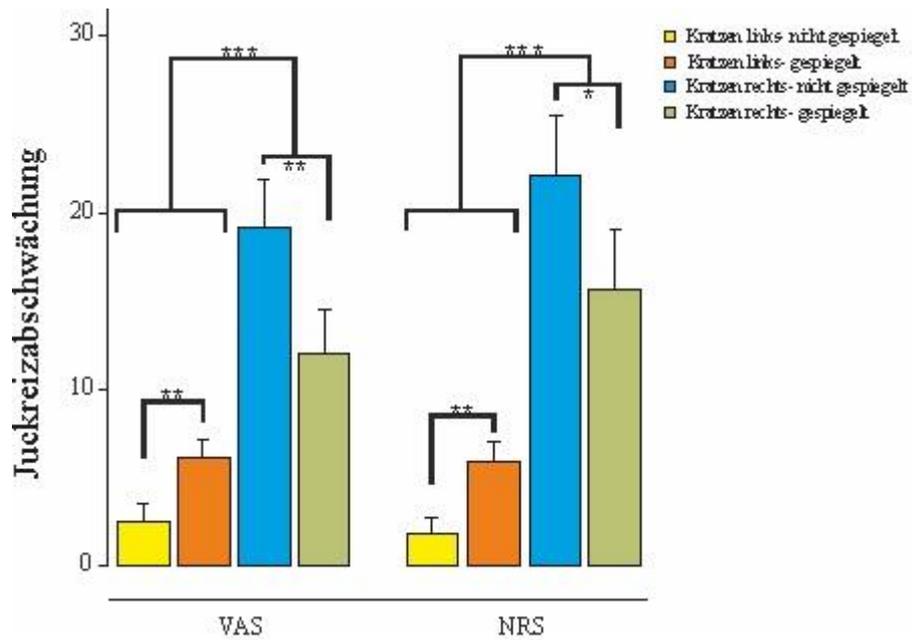


Abbildung 9: Vergleich der Differenzen des Spiegelexperiments

Auf der Ordinate ist die Juckreizabschwächung (Mittelwert +/- SE) und auf der Abszisse sind die beiden Bewertungsskalen VAS und NRS aufgetragen. Es zeigt sich, dass die vier Konditionen in ihren Differenzen jeweils in VAS und NRS verschieden sind und es signifikante Unterschiede bei den Konditionen in beiden Skalen gibt.

(* $p < 0,05$), (** $p < 0,01$), (***) $p < 0,001$)

Weiterhin wurde mit der nicht-parametrischen Korrelation nach Spearman-Rho überprüft, ob es Korrelationen zwischen den beiden Skalen gibt. Die Streudiagramme in Abbildung 10 verdeutlichen die Korrelation zwischen VAS und NRS ($r \geq 0,744$; $p < 0,001$).

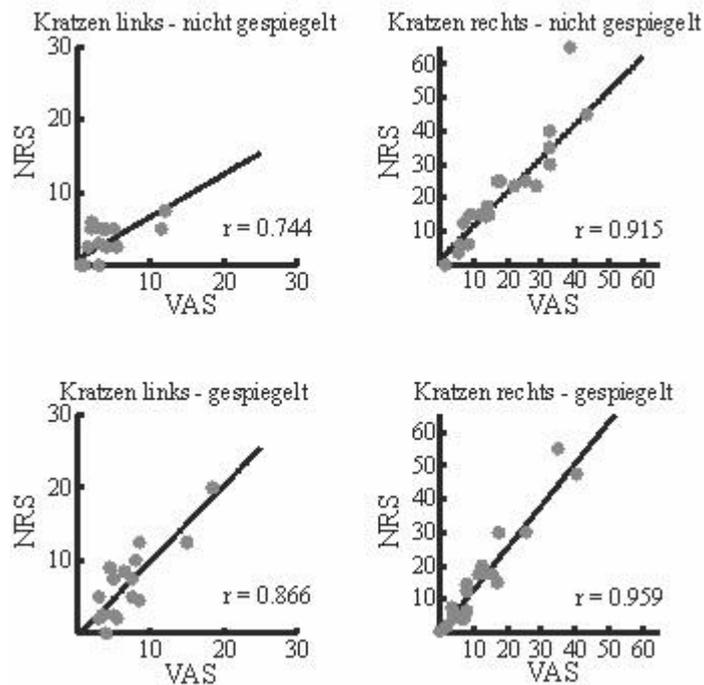


Abbildung 10: Korrelation der Differenzen von VAS und NRS in dem Spiegelexperiment

Die 4 Streudiagramme zeigen die Konditionen der ersten Studie. Auf der Ordinate sind die Differenzwerte der NRS-Bewertung und auf der Abszisse die Differenzwerte der VAS-Bewertung der entsprechenden korrelierten Kondition. Der Korrelationskoeffizient (r) wurde bei den Konditionen jeweils mit angegeben. Es zeigt sich, dass es starke positive Korrelationen der Differenzen zueinander gibt, die signifikant sind ($p < 0,001$).

3.2 Videoexperiment

3.2.1 Vergleich der Juckreizintensitäten (Vor dem Kratzen)

Für die Auswertung der zweiten Verhaltensstudie, dem Videoexperiment, wurde geschaut, ob sich die Prä-Werte wie im Spiegelexperiment unterschieden. Dazu wurde jeweils eine ANOVA für NRS und VAS getrennt berechnet. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Prä-Werten in den einzelnen Konditionen (VAS: $p = 0,606$; NRS: $p = 0,432$), sowie keine Unterschiede bei den Prä-Werten und den Kratzorten (VAS: $p = 0,071$; NRS: $p = 0,077$). Des Weiteren konnte keine Interaktion zwischen Kondition und Kratzort festgestellt werden (VAS: $p = 0,207$; NRS: $p = 0,199$).

3.2.2 Abfall der Juckreizintensitäten (Vor dem Kratzen) über die Zeit

Ein weiterer Faktor war der Zeitfaktor. Die erste Basisbewertung wurde auf den Faktor Null gesetzt. Anhand der anschließenden Basiswertangaben der Probanden zu den Konditionen konnte berechnet werden, wie stark der Juckreizabfall über die Zeit ist. Die alleinigen Auswertungen des Videoexperiments wurden mit diesen errechneten Werten vorgenommen.

3.2.3 Vergleich der Juckreizintensitäten (Vor vs. nach dem Kratzen)

Anschließend wurden die Prä und Post- Werte analysiert und es wurde geschaut, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Basis- und den Juckreizabschwächungswerten gab. Tabelle 4 zeigt die Medianwerte der Prä und Postangaben der Probanden, aufgesplittet nach VAS und NRS, dem Kratzort und der Kondition. Die signifikanten Unterschiede sind fett markiert.

A

VAS			Prä	Post	Signifikanz
Kondition	nicht- gespiegelt	links	37,50	33,09	0,904
		rechts	35,00	14,43	0,000
	gespiegelt	links	30,00	27,85	0,004
		rechts	37,50	16,62	0,000
	2x links sichtbar	links	37,50	36,53	0,573
		rechts	37,50	16,48	0,000
	2x rechts sichtbar	links	35,00	34,79	0,629
		rechts	35,00	19,73	0,000

B

NRS			Prä	Post	Signifikanz
Kondition	nicht- gespiegelt	links	37,50	36,69	0,687
		rechts	30,00	15,37	0,000
	gespiegelt	links	30,00	30,08	0,016
		rechts	40,00	20,38	0,000
	2x links sichtbar	links	36,00	36,37	0,778
		rechts	35,00	18,83	0,000
	2x rechts sichtbar	links	36,50	35,08	0,314
		rechts	35,00	15,42	0,000

Tabelle 4: Prä- und Post- Bewertungen des Videoexperiments

Die Tabelle zeigt die Mediane der Prä und Post-Ratings der vier Konditionen, sowie die asymptotische Signifikanz des Wilcoxon-Tests. Es wurde nach VAS (A) und NRS (B) aufgeteilt, sowie nach der Kondition und dem Kratzort. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Werten vor und nach dem Kratzen sind fett markiert. Es zeigt sich, dass es bei der untersuchten gespiegelten Kondition sowohl in NRS als auch in VAS signifikante Unterschiede zwischen den Juckreizwerten gibt. Wenn links gekratzt wurde, gab es bis auf die gespiegelte Kondition keine signifikanten Juckreizabschwächungen. Wurde rechts auf dem juckenden Arm gekratzt, waren die Juckreizabschwächungen immer signifikant.

3.2.4 Vergleich: Visuelle Analogskala und Numerische Analogskala

Es wurden, wie in der ersten Studie, die beiden Juckreizbewertungsskalen NRS und VAS miteinander verglichen.

Um zu überprüfen, inwiefern die Prä-Werte der beiden Skalen miteinander korrelierten, wurden vier Streudiagramme angefertigt. Es wurden nur die Diagramme der vier Konditionen angefertigt, mit denen ein Vergleich der ersten Studie möglich war. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation bei allen vier Konditionen im Vergleich von NRS und VAS ($r \geq 0,940$; $p \leq 0,001$) (siehe Abbildung 11).

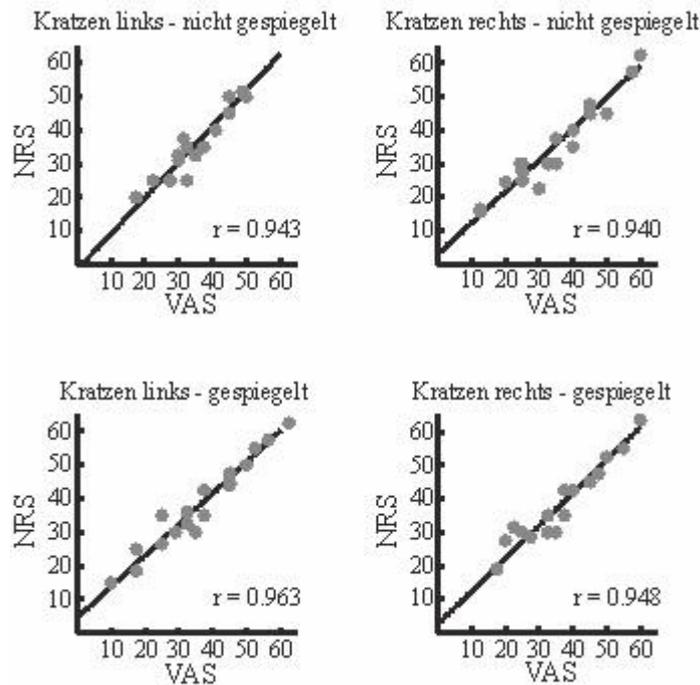


Abbildung 11: Korrelation der Prä-Werte im Videoexperiment

Die 4 Streudiagramme zeigen die vier Konditionen der zweiten Studie, die mit der ersten Studie verglichen werden können. Auf der Ordinate sind die Prä-Werte der NRS-Bewertung und auf der Abszisse die Prä-Werte der VAS-Bewertung dargestellt. Der Korrelationskoeffizient r wird bei den Konditionen mit angegeben. Es zeigt sich, dass es starke positive Korrelationen der Prä-Werte zueinander gibt. Es wurden von den Probanden ähnliche Werte bei den Prä-Wertangaben zum Juckreiz sowohl in der NRS als auch in der VAS-Bewertung gemacht.

Um die Differenzen der verschiedenen Konditionen besser darzustellen, wurden weitere Graphiken angefertigt, anhand derer man erkennen kann, wie stark die Juckreizabschwächungen bei den acht verschiedenen Konditionen waren. Abbildung 12 zeigt die Differenzen anhand der VAS-Skala. Es zeigte sich, dass es eine durchweg höhere Juckreizabschwächung gab, wenn man rechts kratzte. Interessanterweise zeigten die Konditionen f und h einen Trend zur stärkeren Juckreizabschwächung als Kondition e, bei der direkt auf der rechten juckenden Seite gekratzt wurde (Juckreiz und Kratzen auf derselben Seite). Wenn links gekratzt wurde, zeigte sich bei der gespiegelten Kondition (zu untersuchende Kondition) eine höhere Abschwächung als bei der ungespiegelten Kondition und den Konditionen, bei denen man beide Arme erkennen konnte und links gekratzt wurde. Weiterhin wurde eine Graphik für die Differenzwerte der NRS-Skala angefertigt (siehe Abbildung 13). Auch hier zeigte sich, dass es eine höhere Abschwächung des Juckreizes gab, wenn rechts, auf der juckenden Hautstelle, gekratzt wurde. Die Konditionen f und h zeigten auch hier den Trend zur stärkeren Juckreizabschwächung im Vergleich zu b. Wenn links

gekratzt wurde, gab es ebenfalls wie bei VAS die höchste Abschwächung bei der gespiegelten Kondition im Vergleich zu den anderen Konditionen, bei denen ebenfalls links gekratzt wurde.

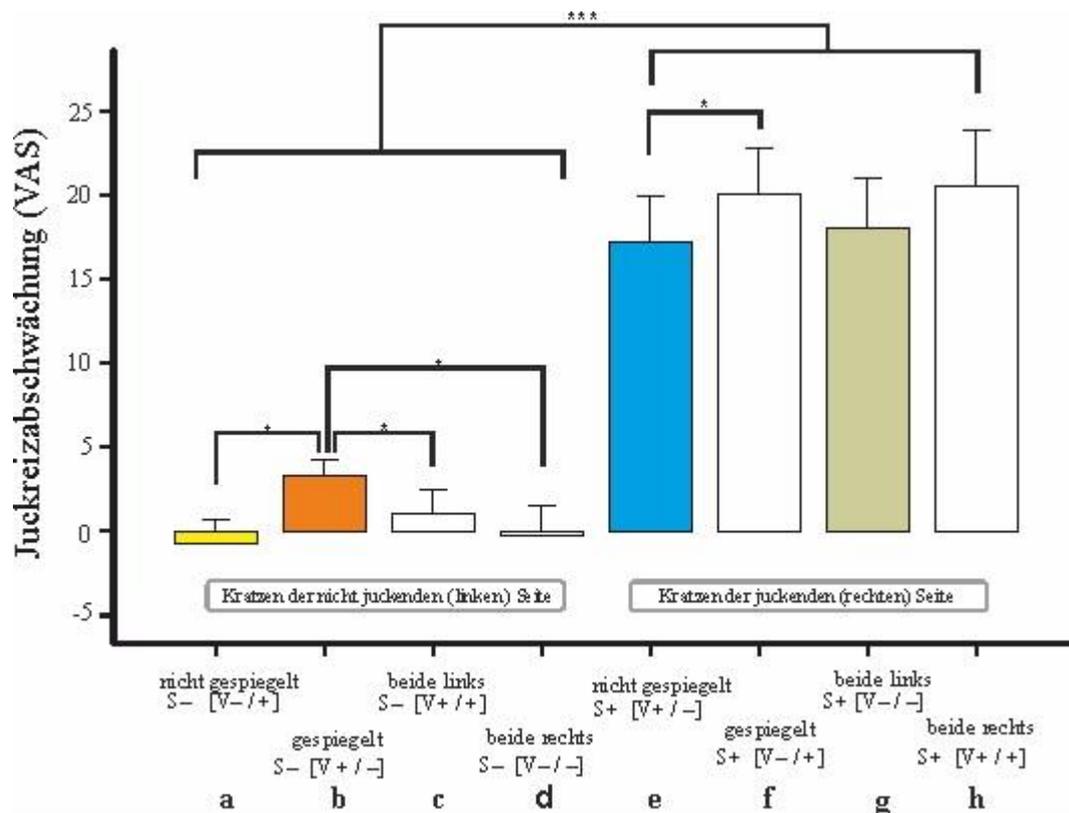


Abbildung 12: VAS- Differenzen in dem Videoexperiment

Auf der Ordinate ist die Juckreizabschwächung (Mittelwert +/- SE) aufgetragen und auf der Abszisse die acht Konditionen, die nach dem Kratzort (links oder rechts) aufgeteilt wurden. Man kann sehen, dass es höhere Differenzen gibt, wenn rechts statt links gekratzt wird. Beim links Kratzen gibt es bei der gespiegelten Kondition höhere Juckreizabschwächungswerte als bei den anderen Konditionen, bei denen auf der linken Seite gekratzt wurde. Die gespiegelte Kondition, wenn links gekratzt wurde, weist beim links Kratzen die höchste Abschwächung auf. Das bestätigt die Hypothese, dass es zu einer Linderung des Juckreizes kommt, wenn man das gespiegelte Kratzen sieht. (* $p < 0,05$)

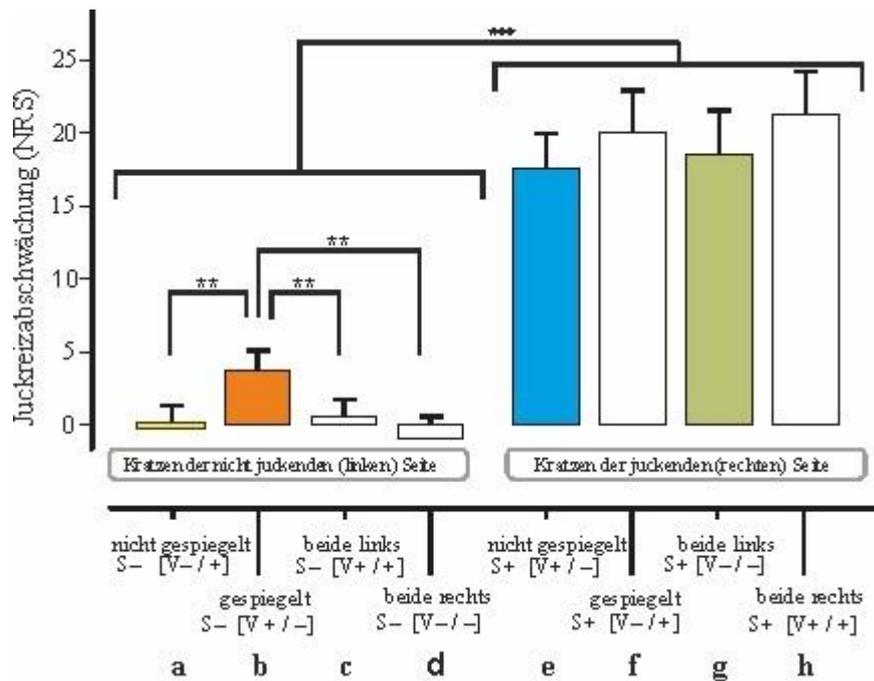


Abbildung 13: NRS- Differenzen in dem Videoexperiment

Auf der Ordinate ist die Juckreizabschwächung (Mittelwert \pm SE) aufgetragen und auf der Abszisse die acht Konditionen, die nach dem Kratzort (links oder rechts) aufgeteilt wurden. Es gibt höhere absolute Differenzen, wenn rechts auf dem juckenden Arm, statt links gekratzt wird. Beim Kratzen auf dem linken Arm gibt es bei der gespiegelten Kondition höhere Differenzwerte als bei den anderen Konditionen, bei denen auf der linken Seite gekratzt wurde. Das bestätigt die Hypothese, dass es zu einer Linderung des Juckreizes kommt, wenn man das gespiegelte Kratzen sieht. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Im Anschluss wurde eine ANOVA mit der abhängigen Variable „Juckreizveränderung durch Kratzen“ und mit den Faktoren SKALA (VAS, NRS) und KONDITION (Kratzbedingungen) berechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor SKALA ($p = 0,641$), ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Kondition ($p < 0,001$), jedoch keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren ($p = 0,590$).

Um die Korrelationen von NRS und VAS festzustellen, wurde eine nicht-parametrische Korrelation nach Spearman-Rho berechnet. Die entsprechend jeweils zusammengehörig korrelierten Konditionen aus NRS und VAS korrelierten signifikant positiv. Zur weiteren Übersicht wurden vier Streudiagramme der Konditionen angefertigt, die mit der ersten Studie vergleichbar waren. Die Differenzen der Prä- und Post-Bewertungen zeigten bei den vier Konditionen ebenfalls eine starke positive Korrelation ($r \geq 0,760$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 14).

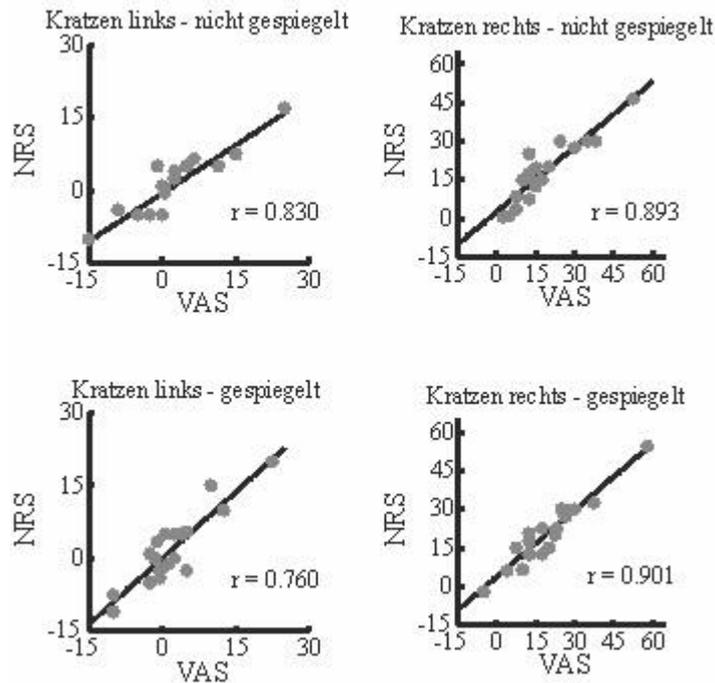


Abbildung 14: Korrelationen der Differenzen in dem Videoexperiment

Die 4 Streudiagramme zeigen vier Konditionen, die mit der ersten Studie vergleichbar sind. Auf der Ordinate sind die Differenzwerte der NRS-Bewertung und auf der Abszisse die Differenzwerte der VAS-Bewertung dargestellt. Der Korrelationskoeffizient r ist bei jeder Kondition mit angegeben. Es zeigt sich, dass es starke positive Korrelationen der Differenzen zueinander gibt.

3.3 Vergleich des ersten und zweiten Verhaltensexperimentes

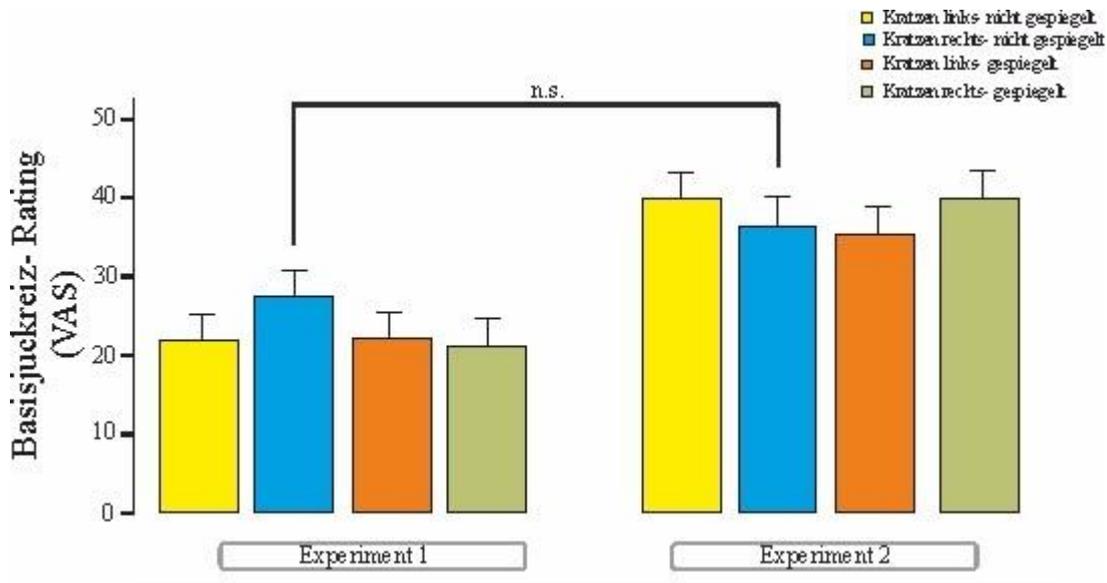
Für den Vergleich der beiden Studien wurden VAS und NRS getrennt ausgewertet. Da lediglich in der zweiten Studie der natürliche Juckreizabfall über die Zeit gemessen wurde, wurde folgend zur besseren Vergleichbarkeit der Studien ausschließlich mit den nicht-bereinigten Werten gerechnet. Die beiden Studien haben ungefähr das gleiche gemessen, waren aber voneinander unabhängig.

3.3.1 Prä-Werte

Die Abbildung 15 veranschaulicht die Prä-Werte des Juckreizes, die die Probanden anhand der Skalen VAS und NRS angegeben hatten. Von der zweiten Studie wurden die vier Konditionen mit der ersten Studie verglichen, die auch bei der ersten Studie vorhanden waren. Lediglich die Konditionen B waren im Vergleich der Studien bei VAS und auch bei NRS nicht

signifikant zueinander verschieden. Die anderen drei Konditionen unterschieden sich signifikant.

A



B

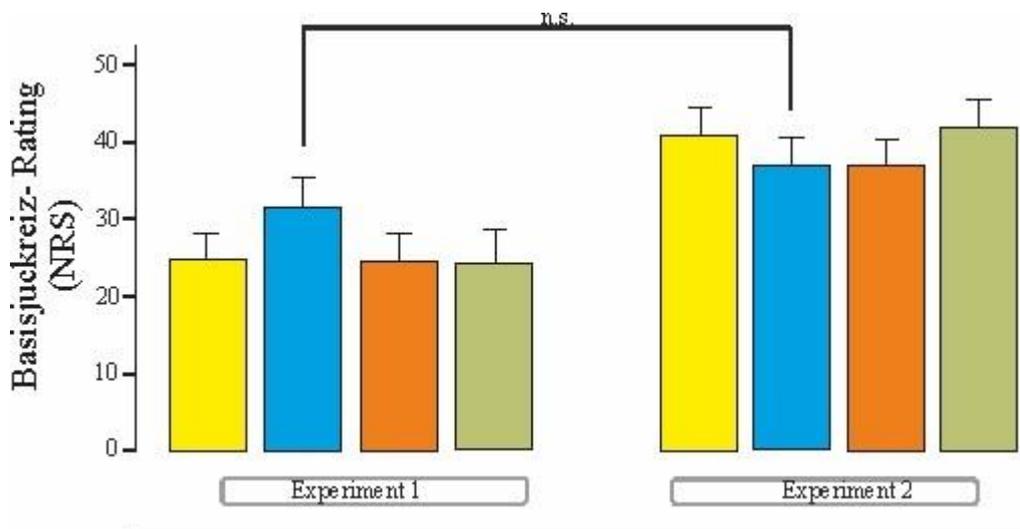


Abbildung 15: Basisjuckreizwerte (Prä-Werte) im Vergleich beider Studien

Auf der Ordinate sind die Prä-Werte (Mittelwert +/- SE) angegeben und auf der Abszisse die vier Konditionen der ersten und die vier vergleichbaren Konditionen der zweiten Studie. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Konditionen B in beiden Studien. Die anderen Konditionen unterscheiden sich sowohl in VAS (A) als auch in NRS (B) signifikant.

Zur weiteren Analyse wurde eine ANOVA berechnet und es zeigte sich, dass beide Studien in ihren Prä-Werten signifikant voneinander verschieden waren (VAS: $p= 0,004$; NRS: $p= 0,011$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den Prä-Werten der Konditionen (VAS: $p= 0,276$; NRS: $p= 0,204$). Es fand sich eine Interaktion von Studie und Kondition, sowohl bei VAS als auch bei NRS (VAS: $p= 0,022$; NRS $p= 0,005$).

Im Wilcoxon-Test zeigte sich, dass bei VAS die Konditionen A ($p= 0,003$), C ($p= 0,013$) und D ($p= 0,004$) signifikant voneinander verschieden waren und es keine signifikanten Unterschiede bei Kondition B gab ($p= 0,067$) (siehe Abbildung 15A).

Bei NRS zeigte sich ebenso im Wilcoxon-Test, dass es signifikante Unterschiede bei den Konditionen A ($p= 0,004$), C ($p= 0,015$) und D ($p= 0,010$) gab und sich die Konditionen B nicht signifikant unterschieden ($p= 0,199$) (siehe Abbildung 15B).

Um die Korrelationen der Konditionen zu überprüfen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman- Rho durchgeführt und es zeigte sich, dass alle Korrelationspaare, bis auf Kondition D, bei der die Korrelation negativ war, eine positive Korrelation hatten, die in NRS bei keinen Konditionen signifikant war ($p \geq 0,224$). Bei VAS zeigte sich bei den Konditionen A und D eine negative Korrelation. Die vier Konditionen korrelierten nicht signifikant ($p \geq 0,630$).

Abbildung 16 A und B zeigt die Prä-Werte der vier Konditionen, sowie die Differenzen von NRS minus VAS in dem Spiegelexperiment. Anhand einer gerechneten ANOVA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Differenzen der vier Konditionen ($p= 0,319$). Im T-Test zeigte sich, dass NRS signifikant höher geratet wurde als VAS ($p \leq 0,036$).

Abbildung 16 C und D zeigt die Prä-Werte der vier genannten Konditionen des Videoexperimentes und die Differenzen von NRS minus VAS. Es zeigte sich anhand einer ANOVA, dass es keine signifikanten Unterschiede bei den Differenzen der vier Konditionen gab ($p= 0,178$). Im T-Test wurde auch hier gezeigt, dass NRS durchweg signifikant höher geratet wurde als VAS ($p \leq 0,026$).

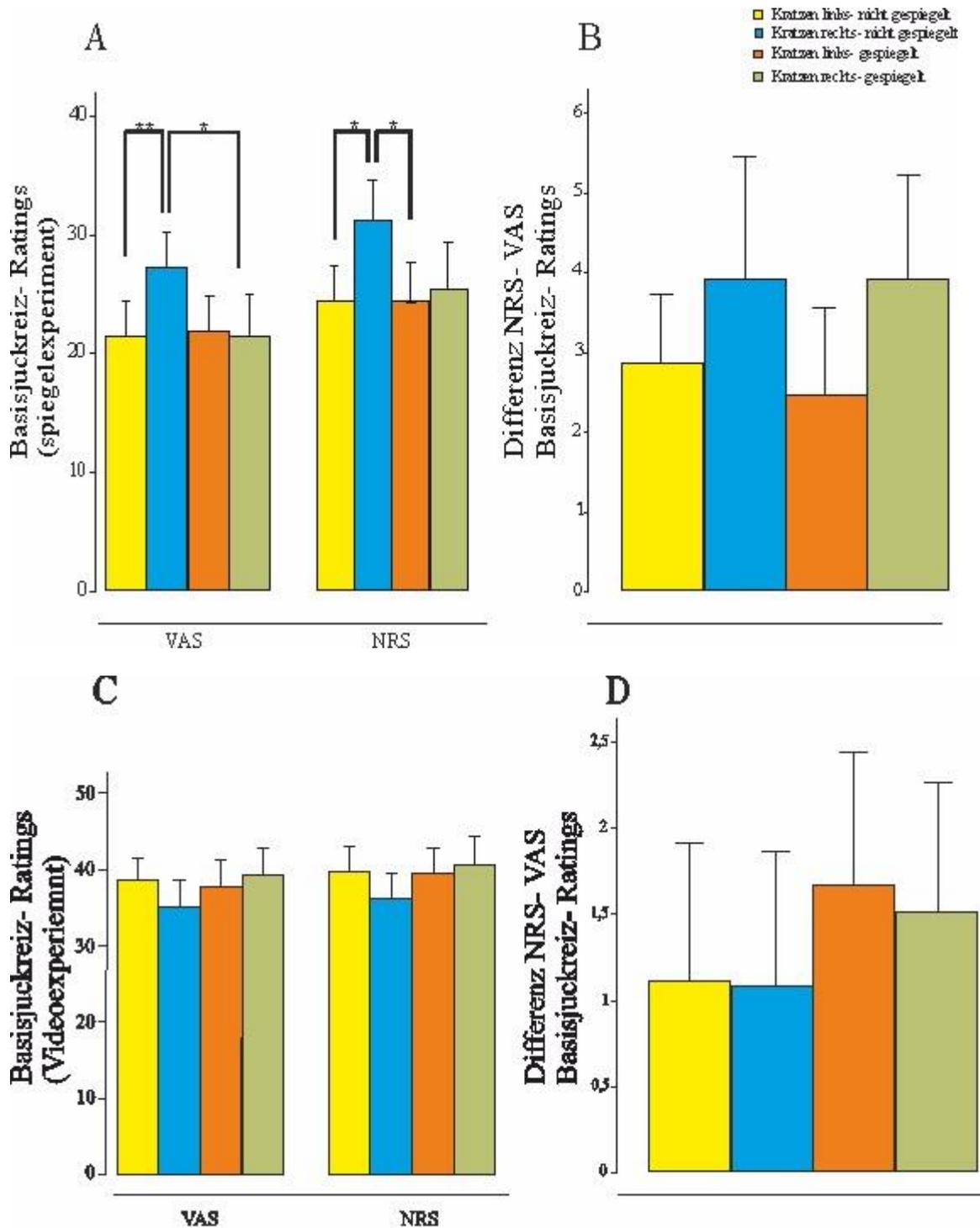


Abbildung 16: Differenzen NRS- VAS

Die Abbildungen A, B, C und D zeigen die Juckreizbasiswerte (Prä-Werte) (Mittelwert +/- SE) von NRS und VAS beider Studien getrennt, sowie die Differenzen von NRS minus VAS. A zeigt die Prä-Werte von VAS und NRS in dem Spiegelexperiment. B stellt den Differenzbetrag von NRS minus VAS in dieser Studie dar. C zeigt die Prä-Werte von VAS und NRS in dem Videoexperiment. D stellt den Differenzbetrag von NRS minus VAS in diesem zweiten Experiment dar. Es zeigt sich, dass NRS bei den vier Konditionen immer höher geratet wurde als VAS und es teilweise in dem Spiegelexperiment einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bewertungsskalen gab. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

3.3.2 Differenzen

Die Differenzen wurden ebenfalls miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass sich sowohl bei VAS als auch bei NRS keine der Konditionen signifikant unterschied. In dem Spiegelexperiment gab es bei Kondition B die höchste Juckreizabschwächung und in dem Videoexperiment in Kondition D. Kondition A hatte die geringste Juckreizabschwächung und die zu untersuchende gespiegelte Kondition C hatte eine höhere Abschwächung als Kondition A, aber eine geringere als Kondition B und D.

Es wurde zur Überprüfung eine ANOVA berechnet und es zeigte sich, dass die beiden Experimente sich nicht signifikant voneinander unterschieden (VAS: $p=0,765$; NRS: $p=0,678$). Die Konditionen unterschieden sich signifikant anhand der Differenzen (NRS und VAS $p\leq 0,001$). Bei VAS und NRS gab es keine Interaktionen zwischen Studie und Kondition (VAS $p=0,078$), (NRS $p=0,115$).

Nach dem Wilcoxon-Test unterschieden sich keine der Konditionen signifikant (NRS $p\geq 0,227$; VAS $p\geq 0,112$).

Die anschließend durchgeführte Korrelationsanalyse nach Spearman-Roh zeigte, dass bei VAS die Konditionen B und D positiv korrelierten und die Konditionen A und C negativ. Die Korrelationen waren nicht signifikant ($p\geq 0,212$). Bei NRS korrelierten die Konditionen ebenfalls, teils positiv und teils negativ, waren aber auch hier bei keiner der Konditionen signifikant ($p\geq 0,170$).

3.4 Fragebogenauswertung

Nachdem die Probanden das Videoexperiment beendet hatten, erhielten sie einen Fragebogen zu dem Experiment, welches sie gerade durchgeführt hatten. Folgende Parameter wurden, wie bereits oben erwähnt, gefragt: 1) Perspektivwahrnehmung die Arme (liegend, sitzend, stehend) 2) ob der rechte Arm als rechter und der linke Arm als linker wahrgenommen wurde, 3) welches Gefühl der Proband hatte, als er gekratzt wurde, aber kein aktives Kratzen gesehen hat, 4) ob er eindeutig zuordnen konnte, auf welcher Seite er gekratzt wurde und 5) ob er bequem gelegen hatte.

Es stellte sich heraus, dass alle 24 Probanden das Liegen als angenehm empfanden und nur ein Proband auf Dauer die Position der Arme unangenehm empfand.

21 Probanden hatten eine liegende Perspektivwahrnehmung der Arme, d.h., dass sie ihre Arme -wie in Wirklichkeit- als liegend wahrgenommen haben. Die übrigen drei Probanden hatten das Gefühl, als wenn sie im Sitzen auf ihre Arme geschaut hätten.

Sechs Probanden hatten zwischenzeitlich Probleme die Arme als entsprechend links oder rechts wahrzunehmen und eine entsprechende Zuordnung zum Kratzort zu machen. Daraufhin wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt, in die, die eine Verwirrung angegeben haben und in die restlichen, die sich nicht haben täuschen lassen. Aber es zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bei denen gab, die eine Täuschung angegeben hatten ($p \geq 0,385$). Es gab auch keine Interaktion zwischen Gruppe und Kondition ($p \geq 0,247$).

13 Probanden hatte es nicht gestört, dass sie zwischenzeitlich das Kratzen nur gespürt, aber nicht gesehen haben. 9 Probanden fanden es verwirrend, als sie kein Kratzen gesehen und nur gespürt haben und zwei Probanden empfanden zwar eine Linderung, die aber nicht so stark gewesen sei, als wenn man das Kratzen direkt gesehen hätte.

4 Diskussion

Diese Studie hat die Hypothese getestet, dass ein experimenteller, mittels Histamin erzeugter Juckreiz durch „gespiegeltes Kratzen“, also Kratzen des gespiegelten, nicht juckenden Armes, effektiv gelindert werden kann.

Wir haben uns für einen experimentell hervorgerufenen Juckreiz mittels Histamin entschieden, da Histamin die bekannteste und potenteste juckreizhervorrufende Substanz ist (Schmelz et al. 2003; Papoiu et al. 2011a) und durch Temperaturunterschiede moduliert werden kann (Pfab et al. 2010). Zudem wird es auch am häufigsten in anderen Juckreizstudien verwendet, wodurch die Vergleichbarkeit anderer Studien und dieser Studie vereinfacht wird. Zudem ruft das Histamin, im Gegensatz zu Cowhage, eine Hautrötung hervor. Solche Hautrötungen finden sich auch oft bei Patienten, die an Juckreiz leiden und da in unserer Studie so exakt wie möglich solch ein Juckreiz hervorgerufen werden sollte, wie er in der Klinik vorkommt, wollten wir eine Substanz verwenden, die solch einen Juckreiz und eine ähnliche Hauterscheinung hervorruft.

Es zeigte sich in unserer Studie als Haupteffekt eine signifikante Juckreizabschwächung durch das Kratzen in der gespiegelten Kondition, in der die Probanden ihren linken Arm (nicht juckend) als gespiegelten rechten (juckend) wahrgenommen haben (Spiegelexperiment: Kondition C; Videoexperiment: Kondition b). Hingegen zeigte sich beim Kratzen des linken, nicht juckenden Armes ohne die visuelle Illusion keine Juckreizabschwächung. Im Folgenden werden denkbare Erklärungsansätze (heterotope Stimulation, sensomotorische Interaktion mit perzeptiver visuo- taktiler Kongruenz) für diesen ungewöhnlichen juckreizabschwächenden Effekt erläutert und es folgt eine Abgrenzung zu verwandten Phänomenen (Spiegelneurone, Gummihandexperimente).

4.1 Zentrale Mechanismen der Juckreizabschwächung

Juckreiz ist lästig und störend, aber nicht schmerzhaft und führt zum imperativen Drang zum Kratzen. Der Drang zu Kratzen kann in Gehirnarealen gemessen werden, die sich an der Wahrnehmung von Juckreiz beteiligen und Aktivierungen zeigen sich in Gebieten des

prämotorischen Cortex, die an der Vorbereitung der zukünftigen Kratzbewegung beteiligt sind (Hsieh et al. 1994; Leknes et al. 2007; Valet et al. 2008). Der limbische und ventrale präfrontale Cortex, sowie das Striatum sind aktiviert bei dem Verlangen den Juckreiz durch Kratzen zu lindern (Walter et al. 2005; Leknes et al. 2007). Diese Areale werden teilweise auch bei Belohnungen aktiviert. So ist das ventrale Striatum beispielsweise mit motivierenden Verarbeitungen bezüglich der Umweltinformationen assoziiert (Dreher et al. 2006). Die beim Kratzen auftretenden Hirnaktivierungen können kurzzeitig den belohnenden Effekt reflektieren (Yosipovitch et al. 2007b). Es zeigt sich also, dass höhere Strukturen des Gehirns bei Juckreiz und dem Wunsch nach Linderung involviert sind. Aktivitäten bei Juckreiz im anterioren cingulären Cortex (Walter et al. 2005; Leknes et al. 2007) sind während des Kratzens reduziert.

Um Schmerzen an einer entfernten Körperstelle zu unterdrücken, gibt es die Methode der heterotopen Reizortstimulation, die sog. DNIC (Diffuse noxious inhibitory control) (Le Bars et al. 1992). Bei der Methode werden Hinterhornneurone gehemmt, wenn ein schmerzhafter thermischer, chemischer oder mechanischer Stimulus auf einer Körperstelle appliziert wird, der von den rezeptiven Feldern der ersten Reizung örtlich entfernt ist (Le Bars et al. 1992; Cathcart et al. 2009). Dieser kräftige Schmerzreiz kann die Wahrnehmung von Schmerz an einer anderen Körperstelle hemmen (Sowman et al. 2011; Sprenger et al. 2011). Ähnlich wie bei DNIC kann über entfernte mechanische Stimuli, die an der kontralateralen Extremität gegeben werden, die Intensität von Juckreiz reduziert werden (Murray und Weaver 1975).

Könnte diese Form der heterotopen Stimulation (Kratzen) für die Abschwächung des Juckreizes in unserem Experiment verantwortlich sein?

Das Kratzen an einer entfernten Stelle des Juckreizes alleine kann in unserer Studie nicht der Grund für die Juckreizabschwächung der Probanden sein, da es in den Konditionen, in denen an entfernten Hautstellen kontralateral des Juckreizes gekratzt wurde (Kondition A im Spiegelexperiment und Kondition a im Videoexperiment), keine Abschwächung des Juckreizes gab. Eine signifikante Juckreizabschwächung beim Kratzen an einer juckreizfernen Stelle, gab es nur, wenn die Probanden visuell den gekratzten Arm als ihren juckenden empfanden. Demzufolge kann das Kratzen alleine, entfernt von dem juckenden Hautareal, nicht der Grund sein für die Juckreizabschwächung in der Kondition C im Spiegelexperiment und Kondition b im Videoexperiment.

4.2 *Wahrgenommene Kongruenz und Diskrepanz multisensorischer Stimulation*

In unserer Studie gab es erwartungsgemäß die größte Juckreizabschwächung, wenn der juckende Arm (rechts) direkt gekratzt wurde (S+), unabhängig von der visuellen Wahrnehmung des Armes. Diese Erkenntnis zeigt zunächst die Überlegenheit einer taktilen- propriozeptiven Kongruenz bei der Juckreizabschwächung. Es ist wichtig, dort gekratzt zu werden, wo es juckt. In unserer Studie zeigte sich aber auch eine signifikante Juckreizlinderung in Konditionen, in denen es eine taktile- propriozeptive Inkongruenz (S-) gab. Hier wurde die visuelle Wahrnehmung hervorgerufen, der juckende Arm werde gekratzt, obwohl in Wirklichkeit der nicht- juckende Arm gekratzt wurde. Juckreiz kann demzufolge durch die alleinige Beobachtung von Kratzen abgeschwächt werden, wenn die sichtbar gekratzte Extremität als die juckende empfunden wird. Solche juckreizlindernden Effekte bei taktiler- propriozeptiver Inkongruenz lassen sich nicht über periphere Mechanismen erklären. Diese Erkenntnisse bieten somit weitere Evidenz, dass zentrale Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Abschwächung von Juckreiz spielen und dass die Juckreizlinderung teilweise unabhängig von somatosensorischen Eindrücken aus der Peripherie ist. Es stellt sich somit die Frage, was zu der Juckreizabschwächung in unserer Studie in den Konditionen mit der taktilen- propriozeptiven Inkongruenz geführt hat.

Eine Möglichkeit besteht darin, dass der Effekt über eine visuell- taktile Verstärkung zustande kommt. Vorherige Studien haben herausgefunden, dass alleiniges Beobachten einer Berührung die taktile Empfindung intensiviert (Kennett et al. 2001; Press et al. 2004). Man könnte spekulieren, dass Juckreizlinderung im Spiegelexperiment durch eine visuell- taktile Verstärkung zustande kam, da möglicherweise beide Arme zu sehen waren bzw. der gespiegelte Arm auch direkt. Diese mögliche Interpretation, dass ungewollt beide Arme sichtbar waren, war aber in dem Videoexperiment nicht mehr vorhanden. Diese visuell- taktile Verbesserung alleine kann nicht die Begründung für die Juckreizabschwächung der linken, nicht- juckenden Seite in unserer Studie sein. Das Kratzen der linken Seite war für die Probanden in den Konditionen A und C im Spiegelexperiment sichtbar, aber eine signifikante Juckreizabschwächung war nur in der gespiegelten Kondition C zu finden. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden den linken nicht- sichtbaren Arm als ihren rechten juckenden wahrgenommen haben, der gekratzt wurde. Im Gegensatz dazu gab es keine Juckreizabschwächung, wenn die Probanden Kratzen auf ihrem nicht- juckenden linken Arm gesehen haben. Im Videoexperiment gab es nur eine signifikante Juckreizlinderung, wenn die Probanden Kratzen ausschließlich auf ihrem juckenden Arm gesehen haben. Weiterhin hätte

es im Videoexperiment im Falle einer visuell- taktilen Verstärkung eine Juckreizabschwächung bei der uni- oder bilateralen Stimulation des nicht- juckenden Armes (links) geben müssen (Konditionen a und c), was nicht der Fall war. Da es nur eine Juckreizabschwächung in Kondition b und nicht in c gab, erhält die visuelle Illusion, dass der juckende Arm gekratzt wird, eine wichtige Bedeutung. Die anderen Konditionen, in denen beide Arme sichtbar waren, waren wichtige Kontrollkonditionen, um herauszufinden, inwieweit das gespiegelt sichtbare Kratzen zu einer Juckreizlinderung führen konnte. Dieses Erkenntnis, dass in unserer Studie eine Juckreizlinderung in den Konditionen mit taktiler- propriozeptiver Inkongruenz hervorgerufen werden konnte, zeigt deutlich: Aufgrund einer visuellen Illusion, dass der nicht- juckende Arm gekratzt wird („Spiegelkratzen“) kann eine Juckreizabschwächung hervorgerufen werden. Diese Linderung findet demnach nicht nur aufgrund einer visuell- taktilen Betonung statt.

4.2.1 Spiegeltherapie

Die Spiegeltherapie wird erfolgreich bei Patienten angewendet, die nach einer Amputation Schmerzen in ihrer amputierten Extremität verspüren (Brodie et al. 2007; Chan et al. 2007; Wilcher et al. 2011), sowie bei der Behandlung von komplexen regionalen Schmerzsyndromen (CRPS 1) (McCabe et al. 2003; Moseley 2004; Moseley und Wiech 2009). Bei dieser Therapie steht ein Spiegel zwischen dem betroffenen und dem gesunden Arm der Patienten. Durch die Beobachtung des gespiegelten gesunden Armes wird die eigentlich gelähmte Extremität visuell als die sich bewegende Extremität wahrgenommen. Dabei werden bestimmte Areale im Gehirn aktiviert, die für die Rehabilitation wichtig sind. Durch diesen visuellen Trugschluss kann eine funktionelle Rehabilitation hervorgerufen werden. Dieses Überlisten des Gehirns beruht auf einer Verhaltensbeobachtung. Da der Juckreiz als kleiner Bruder des Schmerzes angesehen wird und beim Juckreiz ähnliche Fasern aktiviert werden wie beim Schmerzreiz (Schmelz 2005; Ikoma 2009), wäre es denkbar, dass auch beim Juckreiz mittels „Spiegeltherapie“ das Gehirn überlistet werden kann und der Juckreiz abgeschwächt wird.

Wir haben in den beiden Verhaltensexperimenten gezielt nur Spiegelungen angewendet. Unser Einsatz der Spiegel ist zurückzuführen auf Studien, die von dem positiven Effekt der klassischen Spiegeltherapie sprechen und diese auch erfolgreich in der Behandlung bei z.B. Schlaganfallpatienten angewendet wird (Ramachandran und Altschuler 2009; Moseley und Wiech 2009; Seidel et al. 2011). Das taktile Training mit einem Spiegel, der zwischen den Extremitäten steht, kann einen größeren Effekt haben, als wenn versucht wird, durch konventionelle Maßnahmen die taktilen Funktionen zu verbessern und so den Schmerz zu reduzieren (Moseley et al. 2008).

In einer Studie hat sich gezeigt, dass eine kurze Anwendungsdauer der Spiegeltherapie keinen größeren Effekt in der Schmerzlinderung hat, als wenn Phantomschmerz-Patienten ihr nicht-betroffenes Bein und ein Phantombein direkt bei der Bewegung beobachten (Brodie et al. 2007). Erst bei einer Anwendungsdauer von mehreren Wochen ist die Spiegeltherapie der reinen Beobachtung der Bewegung bzgl. der Schmerzreduktion überlegen (Moseley 2007). In unserer Studie haben wir das gespiegelte Kratzen über einen Gesamtzeitraum von zwei Stunden angewendet und konnten für diese relativ kurze Zeitspanne eine signifikante Linderung des Juckreizes beobachten.

4.2.2 Spiegelneurone

Als Grundlage für den Erfolg der klassischen Spiegeltherapie gelten die Spiegelneurone, die bei Menschen und nicht-menschlichen Primaten im Gehirn gefunden wurden. Spiegelneurone sind bei der Beobachtung von Bewegungen dritter Personen aktiv, so als ob das Gehirn die beobachtete Bewegung selber durchführen würde (Gazzola und Keysers 2009). Allein die Fremdbeobachtung der nicht-betroffenen Extremität reicht aus, dass es zu einer Aktivierung der „Spiegelneurone“ im Gehirn kommt (Gallese et al. 1996; Fabbri-Destro und Rizzolatti 2008; Cattaneo und Rizzolatti 2009), unter anderem auch in dem Hirnareal, das für die Ansteuerung der gelähmten Extremität zuständig ist. Das bedeutet, dass man allein durch die Beobachtung einer Bewegung die gleichen Areale im Gehirn aktivieren kann, als ob man diese Bewegung selbst ausführen würde (Chersi et al. 2011). Die Spiegelneurone wurden zuerst in den 90iger Jahren bei Affen in der F5 Region im ventralen Prämotorischen Cortex entdeckt und beschrieben (Di Pellegrino et al. 1992; Rizzolatti et al. 1996; Fabbri-Destro und Rizzolatti 2008) und anschließend im inferioren Parietallappen (IPL), bevor sie schließlich

beim Menschen beschrieben wurden. Bewegungen, die einer Person vertraut sind und die im „Repertoire“ des Motorcortex sind, können die Spiegelneurone des Beobachters aktivieren (Cattaneo und Rizzolatti 2009). Sie wandeln sensorische Informationen in ein motorisches Koordinatensystem um (Fabbri-Destro und Rizzolatti 2008). Bei der neutralen Betrachtung oder einer interpretativen Beobachtungsweise einer Aktion oder Bewegung werden ähnliche Gehirnareale aktiviert (Molenberghs et al. 2012). Die Spiegelneurone entwickeln sich möglicherweise durch assoziatives Lernen (Press et al. 2011). Papoiu (2011b) hat ansteckenden Juckreiz untersucht und herausgefunden, dass Patienten mit atopischer Dermatitis zunehmend Juckreiz verspüren, wenn sie Juckreizvideos sehen. Spiegelneurone könnten auch eine Rolle bei der Empathie und der Imitation spielen. Es gibt zwei Hauptnetzwerke von Spiegelneuronen, zum einen das Parietofrontale Spiegelneuronsystem mit IPL, dem prämotorischen Cortex und Teilen des Gyrus frontalis inferior (Broca-Areal) und zum anderen das Limbische Spiegelneuronsystem mit der Inselrinde und dem anterioren medialen frontalen Cortex (Cattaneo und Rizzolatti 2009). Sie scheinen bei der Nachahmung und dem imitierenden Lernen eine Rolle zu spielen (Fabbri-Destro und Rizzolatti 2008). Es ist bislang noch nicht eindeutig geklärt, welche genaue Funktion die Spiegelneurone haben (Avenanti und Urgesi 2011). Es gibt einige Hypothesen, dass sie in der Nachahmung von Bewegung und dem beobachtenden Lernen (Rizzolatti und Craighero 2004), dem Verstehen des Ziels einer Bewegung oder bei der Vorhersage der Absicht, die eine beobachtete Bewegung hat (Fabbri-Destro und Rizzolatti 2008; Rizzolatti und Sinigaglia 2010), oder bei der Vorhersage der Wirkung einer beobachteten Bewegung (Urgesi et al. 2010) eine Rolle spielen. Es gibt auch Hinweise auf ein Spiegelneuronensystem, das beim Beobachten von somatosensorischen Berührungsstimulationen aktiv ist und „verinnerlichtes Wiedererkennen“ vermitteln soll (Blakemore et al. 2005; Ebisch et al. 2008; Schaefer et al. 2009; Bolognini et al. 2011; Bolognini et al. 2012). Für eine hohe Wirksamkeit der Juckreizabschwächung ist es wichtig, dass der Proband eine egozentrische Perspektive auf seinen Arm hat, da der Spiegeleffekt deutlich schwächer ist, wenn die Perspektive, aus der der Arm beobachtet wird, allozentrisch ist (Schaefer et al. 2009). Die Probanden in unserer Studie hatten immer eine egozentrische Perspektive, von der aus sie auf ihre Arme geschaut haben. In jenen Gehirnarealen, die bei Juckreiz aktiviert werden, wie der insuläre Cortex und der prämotorische Cortex (Mochizuki et al. 2009; Vierow et al. 2009), werden z.T. auch Spiegelneurone identifiziert (s.o.). Daher wäre es denkbar, dass Spiegelneurone eine Rolle bei der in dieser Studie beobachteten Juckreizabschwächung haben.

Wir planen daher in weiteren Studien mittels funktioneller MRT zu untersuchen, welche Hirnareale bei experimentell erzeugtem Juckreiz und dessen Abschwächung mittels der „Spiegeltherapie“ aktiviert werden und welche klinische Bedeutung sich hieraus für Patienten mit Juckreizbeschwerden ergeben.

4.2.3 Spiegelbox Phänomen („mirror box experiment“)

Es ist möglich mittels einer sog. Spiegelbox, bei der ein vertikal aufgestellter Spiegel vor dem Probanden steht, schmerzhafte Spasmen in einer Phantomhand zu lindern (Ramachandran und Rogers-Ramachandran 1996). Die Berührung der gesunden Hand führte auch zu einem lokalisierten Berührungsempfinden in der Phantomhand. Diese Empfindung war besonders ausgeprägt, wenn die Probanden die Berührung in dem Spiegel gesehen haben. Der Phantomschmerz, den die Probanden gefühlt haben, konnte effektiv durch diese Methode gelindert werden. Das Spiegelbild der eigenen Hand kann somit ein Gefühl hervorrufen, als ob die Phantomhand berührt worden wäre.

Es gibt bei der Behandlung von Phantomjuckreiz, der auch nach Amputationen auftreten kann, klinische Erfahrungen mit dem Kratzen einer Prothese oder einem anderen Bein. Wenn während des Phantomjuckreizes eine Prothese gekratzt wird, kann das Juckempfinden gelindert werden (Weeks und Tsao 2010).

In einer jüngsten Studie wurden Spiegeleffekte methodisch zwischen einem echten Spiegel und einem Video assistierten System, ähnlich wie in unserer Studie, miteinander verglichen (Hoermann et al. 2012). Es hat sich gezeigt, dass sowohl mit dem Spiegel als auch über die Video-basierten Spiegelungen Körperzugehörigkeitsempfindungen in vergleichbarer Weise verändert werden können. Video-basierte Spiegelungen sind demnach ähnlich effizient wie klassische Spiegel. Sie sind aber besser in der Praxis einzusetzen und leichter zu modulieren.

In unserem Spiegelexperiment zeigte sich eine stärkere Juckreizabschwächung bei den Konditionen, bei denen direkt auf der juckenden Extremität gekratzt wurde (B und D) als bei den Konditionen, bei denen der linke, nicht juckende Arm gekratzt wurde (A und C). Dieses Ergebnis hat zwei Folgen: Der stärkste Effektor zur Juckreizabschwächung ist gegeben, wenn direkt die juckende Stelle gekratzt wird. Zweitens konnten wir feststellen, dass die Juckreizlinderung stärker ausgeprägt war, wenn der linke Arm gekratzt wurde und visuell als

der rechte juckende Arm wahrgenommen wurde, (im Vergleich zum Kratzen des linken Armes ohne Illusion: Juckreizabschwächung $C > A$).

Im Videoexperiment haben wir weitere Faktoren (visuelle, taktile und propriozeptive Komponenten) separat untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Abschwächung, wenn die Probanden ihren linken Arm gespiegelt gekratzt gesehen haben (Kondition b). Dies zeigt ebenfalls, wie im Spiegelexperiment die Kondition C, dass eine signifikante Juckreizabschwächung durch die visuelle Wahrnehmung einer Kratzbewegung hervorgerufen werden kann. Die Kontrollbedingung c im Videoexperiment (beide linken Arme gekratzt gesehen) hat dagegen keine Juckreizlinderung hervorgerufen. Wie erwartet hat das Kratzen direkt auf der juckenden Seite den größten Effekt auf die Linderung (Konditionen e- h). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Juckreizlinderung durch Kratzen der homologen anderen, aber nicht- juckenden Extremität durch Spiegelung möglich ist.

4.2.4 „Rubber hand illusion“

Aufgrund der Juckreizlinderung in unserer Studie könnte man annehmen, dass sie durch eine körperliche Illusion wie bei der sog. rubber hand illusion, hervorgerufen wurde. In diesem bekannten Experiment ist es möglich, dass eine Gummihand als eigene Hand erkannt und akzeptiert wird. Bei der sogenannten „rubber- hand Illusion“ (Botvinick und Cohen 1998; Ehrsson et al. 2004; Ehrsson et al. 2005) wird eine Gummihand als körpereigen angesehen, indem synchron die „rubber hand“ und die verdeckte echte Hand stimuliert werden. Diese Zuschreibung der körperlichen Zugehörigkeit eines unechten Körperteils ist assoziiert mit neuronaler Aktivität in ventralen Prämotorischen Gebieten, sowie Parietalen Hirnarealen (Brozzoli et al. 2012). Aktivierung findet sich dort auch bei bimanueller Übertragung der Berührung (Petkova und Ehrsson 2009) und bei sichtbarer Bedrohung der als körpereigen empfundenen „rubber hand“ (Ehrsson et al. 2007). Über diese eigentlich körperfremde Hand können auch Schmerzen empfunden werden (Ehrsson et al. 2007). So lange die eigene Hand versteckt bleibt und somit nicht sichtbar ist, hat man das Gefühl, die Gummihand gehöre zum eigenen Körper. Menschen mit amputierten Gliedmaßen können durch diese Illusion das Gefühl hervorrufen, dass die Gummiextremität ihre eigene ist (Ehrsson et al. 2008). Es ist sogar möglich, einen dritten Arm als zum Körper dazu gehörig zu empfinden, indem die Gummihand und eine „echte“ Hand stimuliert werden (Guterstam et al. 2011). Die eigene

Zuschreibung der Extremität wird eventuell über verschiedene multisensorische Korrelationen von Wahrnehmungen vermittelt (Botvinick und Cohen 1998), die möglicherweise entweder über die gleichzeitige Stimulation einer körpereigenen und körperfremden Extremität hervorgerufen wird wie z.B. in der „rubber hand illusion“ oder über gespiegelte Körperinformationen. In unserer Studie haben wir die Wahrnehmung, dass der rechte Arm gekratzt wird, dadurch erreicht, dass die verschiedenen Wahrnehmungsformen zeitlich übereinstimmen. Wie in der „rubber hand Illusion“ wurde die Illusion, dass der rechte Arm gekratzt wurde, dadurch hervorgerufen, dass parallel an einer anderen Stelle gekratzt wurde und gleichzeitig der juckende rechte Arm sichtbar war (als linker gespiegelt). Die Probanden wurden aber auf ihren eigenen Armen gekratzt und nicht auf einer Gummihand. Da wir jedoch die Arme der Probanden nicht parallel stimuliert bzw. gekratzt haben, was normalerweise bei einer „rubber hand illusion“ vollzogen wird (Schaefer et al. 2013), ist ein Vergleich mit der „rubber hand illusion“ limitiert. Somit unterscheidet sich das „gespiegelte Kratzen“ in unserer Studie von der „rubber hand illusion“ in wichtigen Aspekten. In der „rubber hand illusion“ erfolgt eine parallele, synchrone visuelle und taktile Wahrnehmung der Berührung der rubber hand und der eigenen Hand. In unserer Studie erfolgte keine simultane Reizung. Durch den Gebrauch des Spiegels wird dem Probanden ebenfalls eine Illusion vorgetäuscht und indem der Proband durch diese Wahrnehmung seinen gespiegelten Arm als rechten wahrnimmt, kann ebenfalls das Gefühl des Juckreizes und vor allem das der Linderung durch das Kratzen hervorgerufen werden. In unserer Studie erscheint die Juckreizabschwächung auch visuell vermittelt zu sein, da es im Videoexperiment neben den Konditionen, in denen der rechte Arm gekratzt wird, nur in der gespiegelten Kondition (der linke Arm wird als rechter wahrgenommen und gekratzt), eine Juckreizabschwächung gibt. In den anderen Konditionen a, c und d, in denen auch links auf dem nicht juckenden Arm gekratzt wird, gibt es keine bzw. nur eine sehr geringe Abschwächung des Juckreizes.

Unsere Juckreizlinderung durch das gespiegelte Kratzen kann daher nicht über die bei der „rubber hand illusion“ beteiligten Mechanismen erklärt werden, auch wenn vieles ähnlich erscheint. Bei beiden Phänomenen kommt es zu einer ungeeigneten Integration und einem ungeeignetem Abwägen von simultanen und multisensorischen (visuellen, taktilen und propriozeptiven) Signalen und dadurch zu einer flüchtigen Empfindung einer Kongruenz aus visuellen, taktilen und propriozeptiven Signalen. Beide Effekte resultieren aus einer ungeeigneten Integration dieser Signale, doch die neuronalen Grundlagen müssen verschieden sein. Unsere Studie konnte zudem zeigen, dass eine taktil- propriozeptive Kongruenz (man spürt das Kratzen an der juckenden Stelle) zu einer stärkeren Juckreizabschwächung geführt

hat als eine visuell- propriozeptive Kongruenz (man sieht das Kratzen an der juckenden Stelle). Bezüglich der Erklärung der neuronalen Grundlagen werden zukünftige Studien von Nöten sein.

4.3 Potentielle klinische Relevanz

Juckreiz ist ein häufiges Symptom bei vielen u.a. auch allergischen Hauterkrankungen. Durch das häufige Kratzen auf der schon geschädigten Haut kann diese nicht abheilen und es kann zu chronischen Veränderungen und Infektionen der Haut kommen. Zudem bildet sich ein Zyklus aus, da das Kratzen den Juckreiz nur für eine kurze Zeit lindert. Medikamentöse Therapien gegen den Juckreiz haben oftmals nicht die erwünschte Wirkung.

„Ablenkungsmanöver“ können nur zu einer teilweisen Abschwächung von Juckreiz führen (Leibovici et al. 2009). Weitere Therapieoptionen werden dringend benötigt. Unsere Studie hat eine neue Methode aufgezeigt, mit der durch visuo- taktile Trugwahrnehmungen lokalisierte Juckreizlinderung erzielt werden kann. Der Gebrauch einer visuellen Illusion mittels eines Spiegels wird auch erfolgreich in verschiedenen Bereichen der Neurologie eingesetzt, z.B. nach einem Schlaganfall (Altschuler et al. 1999; Yavuzer et al. 2008; Thieme et al. 2012; Invernizzi et al. 2013), beim komplex regionalen Schmerzsyndrom (McCabe et al. 2003; Moseley und Wiech 2009) und auch bei der Behandlung von Phantomschmerzen (Brodie et al. 2007; Chan et al. 2007; Ramachandran und Altschuler 2009; Seidel et al. 2011; Subedi und Grossberg 2011; Wilcher et al. 2011; Kim und Kim 2012; Gonzalez et al. 2013). Durch die Anwendung gleichzeitiger video- basierter Spiegelsysteme (siehe unter zweites Experiment) wird deren Anwendung vielfältiger und klinisch praktikabler werden. Sie sollten vor allem bei jenen fokalen Hauterkrankungen versucht werden, bei denen es zu krankheitsbedingt veränderten Hirnaktivierungen kommt (Pfab et al. 2010). Patienten mit atopischem Ekzem zeigen z.B. eine ungenügende Fähigkeit experimentellen Juckreiz unterdrücken zu können.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde eine neue Form der „Spiegeltherapie“ bei experimentell erzeugtem Juckreiz angewendet. Das Ziel der Studie war es herauszufinden, ob zentrale Mechanismen, die bei einer durch Kratzen hervorgerufenen Juckreizabschwächung aktiviert werden, ebenfalls aktiviert werden können, wenn der zum eigentlich juckenden Arm kontralaterale Arm an der homologen Stelle gekratzt wird. Dies wurde erreicht, indem den Probanden über Spiegelung der Arme das Gefühl vermittelt wurde, dass der juckende Arm der gekratzte sei. In dieser Studie wurde 26 männlichen gesunden Probanden Histamin intrakutan in den rechten Unterarm appliziert. Die Probanden sollten die Intensität des experimentell induzierten Juckreizes beurteilen, während sie das Kratzen auf ihrem rechten oder linken (nicht juckenden Arm) Arm gespiegelt oder nicht gespiegelt beobachtet haben.

Die Studie bestand insgesamt aus zwei Einzelexperimenten. Im ersten Experiment wurde ein Spiegel zwischen den Armen der Probanden platziert und somit die visuelle Illusion hervorgerufen, dass der juckende rechte Arm gekratzt wurde, während in Wirklichkeit der nicht juckende linke Arm gekratzt wurde. Aufgrund des Trends der Juckreizabschwächung mittels der visuellen Illusion in dem ersten Experiment und als Kontrolle einer möglichen Sichtbarkeit des linken nicht gespiegelten Armes, wurde anschließend noch ein weiteres Experiment mit in Echtzeit gezeigten Videosequenzen des Kratzen des Unterarmes durchgeführt. Die Probanden sahen gespiegelte und ungespiegelte Kratz- Sequenzen ihrer Arme, so dass sie teilweise Kratzen auf einem, beiden oder gar keinem Unterarm visuell wahrgenommen haben. Es zeigte sich in den Ergebnissen beider Experimente, dass das gespiegelte Kratzen, bei dem der nicht juckende Arm gekratzt und als rechter (juckender) Arm wahrgenommen wurde, zu einer signifikanten Juckreizabschwächung geführt hat. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Daten unserer Studie zeigen, dass die visuelle Illusion, ein juckender Arm werde gekratzt, obwohl in Wirklichkeit ein nicht juckender Arm gekratzt wird, zu einer signifikanten Juckreizlinderung führt.

Dieser Effekt kann nicht über eine periphere Hautwirkung erklärt werden, sondern möglicherweise durch die passagere Wahrnehmung einer intersensorischen Kongruenz visueller, taktiler und propriozeptiver Signale. Dieses „Spiegelkratzen“ könnte eventuell eine Therapie-Alternative mit hohem klinischem Wert bei fokalen juckenden Hauterkrankungen sein, da die vorgeschädigte Haut nicht direkt gekratzt wird und Zeit zum Abheilen hat.

Welche genauen neuronalen Mechanismen dem „Spiegelkratzen“ zugrunde liegen, muss in weiteren Studien mittels fMRT untersucht werden.

6 Literatur

1. Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM, Ramachandran VS (1999) Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 353:2035-2036
2. Andrew D, Craig AD (2001) Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 4:72-77
3. Antwerpes F, Hircin E, und Prinz D Histamin
<http://flexikon.doccheck.com/de/Histamin>. Letzter Zugriff am: 04.11.2013
4. Arck P, Paus R (2006) From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation* 13:347-356
5. Aspell JE, Lenggenhager B, Blanke O (2012) Multisensory Perception and Bodily Self-Consciousness: From Out-of-Body to Inside-Body Experience.
6. Avenanti A, Urgesi C (2011) Understanding 'what' others do: mirror mechanisms play a crucial role in action perception. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6:257-259
7. Blakemore SJ, Bristow D, Bird G, Frith C, Ward J (2005) Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain* 128:1571-1583
8. Bolognini N, Olgiati E, Xaiz A, Posteraro L, Ferraro F, Maravita A (2012) Touch to see: neuropsychological evidence of a sensory mirror system for touch. *Cereb Cortex* 22:2055-2064
9. Bolognini N, Rossetti A, Maravita A, Miniussi C (2011) Seeing touch in the somatosensory cortex: a TMS study of the visual perception of touch. *Hum Brain Mapp* 32:2104-2114
10. Botvinick M, Cohen J (1998) Rubber hands 'feel' touch that eyes see. *Nature* 391:756
11. Brodie EE, Whyte A, Niven CA (2007) Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *Eur J Pain* 11:428-436
12. Brozzoli C, Gentile G, Ehrsson HH (2012) That's near my hand! Parietal and premotor coding of hand-centered space contributes to localization and self-attribution of the hand. *J Neurosci* 32:14573-14582
13. Cathcart S, Winefield AH, Rolan P, Lushington K (2009) Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain Res Manag* 14:433-438
14. Cattaneo L, Rizzolatti G (2009) The mirror neuron system. *Arch Neurol* 66:557-560
15. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW (2007) Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357:2206-2207

16. Chersi F, Ferrari PF, Fogassi L (2011) Neuronal chains for actions in the parietal lobe: a computational model. *PLoS One* 6:e27652
17. Darsow U, Drzezga A, Frisch M, Munz F, Weilke F, Bartenstein P, Schwaiger M, Ring J (2000) Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol* 115:1029-1033
18. Darsow U, Pfab F, Valet M, Tolle TR, Ring J (2012) Itch and eczema. *Chem Immunol Allergy* 96:81-88
19. Darsow U, Ring J, Scharein E, Bromm B (1996) Correlations between histamine-induced wheal, flare and itch. *Arch Dermatol Res* 288:436-441
20. Davidson S, Zhang X, Khasabov SG, Moser HR, Honda CN, Simone DA, Giesler GJ, Jr. (2012) Pruriceptive spinothalamic tract neurons: physiological properties and projection targets in the primate. *J Neurophysiol* 108:1711-1723
21. Davidson S, Zhang X, Khasabov SG, Simone DA, Giesler GJ, Jr. (2009) Relief of itch by scratching: state-dependent inhibition of primate spinothalamic tract neurons. *Nat Neurosci* 12:544-546
22. De Vignemont F (2010) Body schema and body image--pros and cons. *Neuropsychologia* 48:669-680
23. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176-180
24. Dohle C, Pullen J, Nakaten A, Kust J, Rietz C, Karbe H (2009) Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 23:209-217
25. Dreher JC, Kohn P, Berman KF (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-573
26. Drzezga A, Darsow U, Treede RD, Siebner H, Frisch M, Munz F, Weilke F, Ring J, Schwaiger M, Bartenstein P (2001) Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain* 92:295-305
27. Ebisch SJ, Perrucci MG, Ferretti A, Del GC, Romani GL, Gallese V (2008) The sense of touch: embodied simulation in a visuotactile mirroring mechanism for observed animate or inanimate touch. *J Cogn Neurosci* 20:1611-1623
28. Egsgaard LL, Petrini L, Christoffersen G, Arendt-Nielsen L (2011) Cortical responses to the mirror box illusion: a high-resolution EEG study. *Exp Brain Res* 215:345-357
29. Ehrsson HH, Holmes NP, Passingham RE (2005) Touching a rubber hand: feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *J Neurosci* 25:10564-10573
30. Ehrsson HH, Rosen B, Stockselius A, Ragnö C, Kohler P, Lundborg G (2008) Upper limb amputees can be induced to experience a rubber hand as their own. *Brain* 131:3443-3452

31. Ehrsson HH, Spence C, Passingham RE (2004) That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 305:875-877
32. Ehrsson HH, Wiech K, Weiskopf N, Dolan RJ, Passingham RE (2007) Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9828-9833
33. Ertelt D, Small S, Solodkin A, Dettmers C, McNamara A, Binkofski F, Buccino G (2007) Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 36 Suppl 2:T164-T173
34. Fabbri-Destro M, Rizzolatti G (2008) Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda)* 23:171-179
35. Fritsch P (2004) Entzündungsreaktionen und ihre Mediatoren. *Dermatologie Venerologie* 2. Auflage pp 65-82
36. Fruhstorfer H, Hermanns M, Latzke L (1986) The effects of thermal stimulation on clinical and experimental itch. *Pain* 24:259-269
37. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119 (Pt 2):593-609
38. Gazzola V, Keysers C (2009) The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data. *Cereb Cortex* 19:1239-1255
39. Gonzalez GP, Manzano Hernandez MP, Munoz Tomas MT, Martin HC, Forcano GM (2013) [Phantom limb pain syndrome: Therapeutic approach using mirror therapy in a Geriatric Department.]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*
40. Greaves MW (2010) Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep* 10:236-242
41. Guterstam A, Petkova VI, Ehrsson HH (2011) The illusion of owning a third arm. *PLoS One* 6:e17208
42. Handwerker HO, Forster C, Kirchhoff C (1991) Discharge patterns of human C-fibers induced by itching and burning stimuli. *J Neurophysiol* 66:307-315
43. Helmchen C, Mohr C, Roehl M, Bingel U, Lorenz J, Buchel C (2008) Common neural systems for contact heat and laser pain stimulation reveal higher-level pain processing. *Hum Brain Mapp* 29:1080-1091
44. Herde L, Forster C, Strupf M, Handwerker HO (2007) Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations a functional MRI study. *J Neurophysiol* 98:2347-2356
45. Hoermann S, Franz EA, Regenbrecht H (2012) Referred sensations elicited by video-mediated mirroring of hands. *PLoS One* 7:e50942
46. Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, Ericson K, Eriksson L, Stone-Elander S, Ingvar M (1994) Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 72:3004-3008

47. Ikoma A (2009) Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. *J Pharmacol Sci* 110:265-269
48. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M (2006) The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 7:535-547
49. Invernizzi M, Negrini S, Carda S, Lanzotti L, Cisari C, Baricich A (2013) The value of adding mirror therapy for upper limb motor recovery of subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 49:311-317
50. Ishiujii Y, Coghill RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, Yosipovitch G (2009) Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 161:1072-1080
51. Jinks SL, Carstens E (2000) Superficial dorsal horn neurons identified by intracutaneous histamine: chemnociceptive responses and modulation by morphine. *J Neurophysiol* 84:616-627
52. Kakigi R, Mochizuki H (2011) [Mechanisms of intracerebral pain and itch perception in humans]. *Brain Nerve* 63:987-994
53. Kennett S, Taylor-Clarke M, Haggard P (2001) Noninformative vision improves the spatial resolution of touch in humans. *Curr Biol* 11:1188-1191
54. Kim SY, Kim YY (2012) Mirror therapy for phantom limb pain. *Korean J Pain* 25:272-274
55. Kleyn CE, McKie S, Ross A, Elliott R, Griffiths CE (2012) A temporal analysis of the central neural processing of itch. *Br J Dermatol* 166:994-1001
56. Knudsen L, Drummond PD (2009) Cold-induced limb pain decreases sensitivity to pressure-pain sensations in the ipsilateral forehead. *Eur J Pain* 13:1023-1029
57. Kosteletzky F, Namer B, Forster C, Handwerker HO (2009) Impact of scratching on itch and sympathetic reflexes induced by cowhage (*Mucuna pruriens*) and histamine. *Acta Derm Venereol* 89:271-277
58. Kramer HH, Stenner C, Seddigh S, Bauermann T, Birklein F, Maihofner C (2008) Illusion of pain: pre-existing knowledge determines brain activation of 'imagined allodynia'. *J Pain* 9:543-551
59. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC (1992) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter* 55-65
60. Leibovici V, Magora F, Cohen S, Ingber A (2009) Effects of virtual reality immersion and audiovisual distraction techniques for patients with pruritus. *Pain Res Manag* 14:283-286
61. Leinmüller R (2006) Pruritus: Auch bei chronischem Juckreiz existiert ein "Gedächtnis". *Dtsch Arztebl* 103:19-22

62. Leknes SG, Bantick S, Willis CM, Wilkinson JD, Wise RG, Tracey I (2007) Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol* 97:415-422
63. Maravita A, Spence C, Sergent C, Driver J (2002) Seeing your own touched hands in a mirror modulates cross-modal interactions. *Psychol Sci* 13:350-355
64. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR (2003) A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 42:97-101
65. Mochizuki H, Baumgartner U, Kamping S, Ruttorf M, Schad LR, Flor H, Kakigi R, Treede RD (2013) Cortico-subcortical activation patterns for itch and pain imagery. *Pain*
66. Mochizuki H, Inui K, Tanabe HC, Akiyama LF, Otsuru N, Yamashiro K, Sasaki A, Nakata H, Sadato N, Kakigi R (2009) Time course of activity in itch-related brain regions: a combined MEG-fMRI study. *J Neurophysiol* 102:2657-2666
67. Mochizuki H, Sadato N, Saito DN, Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K (2007) Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: a human fMRI study. *Neuroimage* 36:706-717
68. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, Yanai K (2003) Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 105:339-346
69. Mohr C, Leyendecker S, Mangels I, Machner B, Sander T, Helmchen C (2008) Central representation of cold-evoked pain relief in capsaicin induced pain: an event-related fMRI study. *Pain* 139:416-430
70. Mohr C, Leyendecker S, Petersen D, Helmchen C (2011) Effects of perceived and exerted pain control on neural activity during pain relief in experimental heat hyperalgesia: A fMRI study. *Eur J Pain*
71. Molenberghs P, Hayward L, Mattingley JB, Cunnington R (2012) Activation patterns during action observation are modulated by context in mirror system areas. *Neuroimage* 59:608-615
72. Moont R, Crispel Y, Lev R, Pud D, Yarnitsky D (2011) Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain* 152:1469-1477
73. Moseley GL (2004) Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 108:192-198
74. Moseley GL (2007) Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain* 130:294-298
75. Moseley GL, Gallace A, Spence C (2008) Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions. *Pain* 138:7-10

76. Moseley GL, Wiech K (2009) The effect of tactile discrimination training is enhanced when patients watch the reflected image of their unaffected limb during training. *Pain* 144:314-319
77. Murray FS, Weaver MM (1975) Effects of ipsilateral and contralateral counterirritation on experimentally produced itch in human beings. *J Comp Physiol Psychol* 89:819-826
78. Namer B, Carr R, Johannek LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M (2008) Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* 100:2062-2069
79. Niehaus J, Albers R, Reichert I, und Sanides S Haut in Flammen. *Focus*. http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/haut/krankheiten/tid-15519/schuppenflechte-haut-in-flammen_aid_428647.html. Letzter Zugriff am: 30.10.2013
80. Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G (2011a) Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch. *PLoS One* 6:e17786
81. Papoiu AD, Wang H, Coghill RC, Chan YH, Yosipovitch G (2011b) Contagious itch in humans: a study of visual 'transmission' of itch in atopic dermatitis and healthy subjects. *Br J Dermatol* 164:1299-1303
82. Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M (2006) Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 116:1174-1186
83. Petkova VI, Ehrsson HH (2009) When right feels left: referral of touch and ownership between the hands. *PLoS One* 4:e6933
84. Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht HJ, Konstantinow A, Zimmer C, Behrendt H, Ring J, Tolle TR, Darsow U (2010) Temperature modulated histamine-itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema - a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy* 65:84-94
85. Pfab F, Valet M, Sprenger T, Toelle TR, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U (2006) Short-term alternating temperature enhances histamine-induced itch: a biphasic stimulus model. *J Invest Dermatol* 126:2673-2678
86. Press C, Heyes C, Kilner JM (2011) Learning to understand others' actions. *Biol Lett* 7:457-460
87. Press C, Taylor-Clarke M, Kennett S, Haggard P (2004) Visual enhancement of touch in spatial body representation. *Exp Brain Res* 154:238-245
88. Raap U, Ikoma A, Kapp A (2006) [Neurophysiology of pruritus]. *Hautarzt* 57:379-4
89. Radajewska A, Opara JA, Kucio C, Blaszczyzyn M, Mehlich K, Szczygiel J (2013) The effects of mirror therapy on arm and hand function in subacute stroke in patients. *Int J Rehabil Res*
90. Ramachandran VS, Altschuler EL (2009) The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 132:1693-1710

91. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D (1996) Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 263:377-386
92. Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27:169-192
93. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3:131-141
94. Rizzolatti G, Sinigaglia C (2010) The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci* 11:264-274
95. Schaefer M, Konczak F, Heinze HJ, Rotte M (2013) Referral of touch and ownership between the hands and the role of the somatosensory cortices. *PLoS One* 8:e52768
96. Schaefer M, Xu B, Flor H, Cohen LG (2009) Effects of different viewing perspectives on somatosensory activations during observation of touch. *Hum Brain Mapp* 30:2722-2730
97. Schliessbach J, van der Klift E, Siegenthaler A, Arendt-Nielsen L, Curatolo M, Streitberger K (2012) Does acupuncture needling induce analgesic effects comparable to diffuse noxious inhibitory controls? *Evid Based Complement Alternat Med* 2012:785613
98. Schmelz M (2005) Itch and pain. *Dermatol Ther* 18:304-307
99. Schmelz M (2006) Complex interactions between pain and itch. *Pain* 124:9-10
100. Schmelz M (2009) How pain becomes itch. *Pain* 144:14-15
101. Schmelz M (2010) Itch and pain. *Neurosci Biobehav Rev* 34:171-176
102. Schmelz M (2011) Neuronal sensitivity of the skin. *Eur J Dermatol* 21 Suppl 2:43-47
103. Schmelz M, Luz O, Averbeck B, Bickel A (1997a) Plasma extravasation and neuropeptide release in human skin as measured by intradermal microdialysis. *Neurosci Lett* 230:117-120
104. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE (1997b) Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 17:8003-8008
105. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO (2003) Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 89:2441-2448
106. Seidel S, Kasprian G, Furtner J, Schopf V, Essmeister M, Sycha T, Auff E, Prayer D (2011) Mirror therapy in lower limb amputees--a look beyond primary motor cortex reorganization. *Rofo* 183:1051-1057
107. Seybold VS, Hylden JL, Wilcox GL (1982) Intrathecal substance P and somatostatin in rats: behaviors indicative of sensation. *Peptides* 3:49-54

108. Sowman PF, Wang K, Svensson P, Arendt-Nielsen L (2011) Diffuse noxious inhibitory control evoked by tonic craniofacial pain in humans. *Eur J Pain* 15:139-145
109. Sprenger C, Bingel U, Buchel C (2011) Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *Pain* 152:428-439
110. Stander S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, Luger TA (2011) Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 9:456-463
111. Stander S, Schmelz M (2006) Chronic itch and pain--similarities and differences. *Eur J Pain* 10:473-478
112. Stander S, Streit M, Darsow U, Niemeier V, Vogelgsang M, Stander H, Gieler U, Gollnick H, Metze D, Weisshaar E (2006) [Diagnostic and therapeutic procedures in chronic pruritus]. *J Dtsch Dermatol Ges* 4:350-370
113. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metze D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD (2007) Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 87:291-294
114. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T (2006) Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 126:1705-1718
115. Subedi B, Grossberg GT (2011) Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat* 2011:864605
116. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C (2012) Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD008449
117. Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S (2008) An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 1230:73-79
118. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M (2002) Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 147:71-79
119. Treister R, Eisenberg E, Gershon E, Haddad M, Pud D (2010) Factors affecting - and relationships between-different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 14:608-614
120. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyllicz Z (2003) Itch: scratching more than the surface. *QJM* 96:7-26
121. Urgesi C, Maieron M, Avenanti A, Tidoni E, Fabbro F, Aglioti SM (2010) Simulating the future of actions in the human corticospinal system. *Cereb Cortex* 20:2511-2521

122. Valet M, Pfab F, Sprenger T, Woller A, Zimmer C, Behrendt H, Ring J, Darsow U, Tolle TR (2008) Cerebral processing of histamine-induced itch using short-term alternating temperature modulation--an FMRI study. *J Invest Dermatol* 128:426-433
123. Vierow V, Fukuoka M, Ikoma A, Dorfler A, Handwerker HO, Forster C (2009) Cerebral representation of the relief of itch by scratching. *J Neurophysiol* 102:3216-3224
124. Walter B, Sadlo MN, Kupfer J, Niemeier V, Brosig B, Stark R, Vaitl D, Gieler U (2005) Brain activation by histamine prick test-induced itch. *J Invest Dermatol* 125:380-382
125. Weeks SR, Tsao JW (2010) Incorporation of another person's limb into body image relieves phantom limb pain: a case study. *Neurocase* 16:461-465
126. Wilcher DG, Chernev I, Yan K (2011) Combined mirror visual and auditory feedback therapy for upper limb phantom pain: a case report. *J Med Case Reports* 5:41
127. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Bussmann JB, Koseoglu F, Atay MB, Stam HJ (2008) Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 89:393-398
128. Yosipovitch G, Carstens E, McGlone F (2007a) Chronic itch and chronic pain: Analogous mechanisms. *Pain* 131:4-7
129. Yosipovitch G, Duque MI, Fast K, Dawn AG, Coghill RC (2007b) Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study. *Br J Dermatol* 156:629-634
130. Yosipovitch G, Fast K, Bernhard JD (2005) Noxious heat and scratching decrease histamine-induced itch and skin blood flow. *J Invest Dermatol* 125:1268-1272
131. Yosipovitch G, Ishiujii Y, Patel TS, Hicks MI, Oshiro Y, Kraft RA, Winnicki E, Coghill RC (2008) The brain processing of scratching. *J Invest Dermatol* 128:1806-1811
132. Yosipovitch G, Samuel LS (2008) Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther* 21:32-41

7 Anhang

7.1 Ethikkommission

Die Studie zur Untersuchung der Juckreizlinderung durch visuo-taktile Trugwahrnehmungen mit Hilfe der Spiegeltherapie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 01.09.2010 geprüft und befürwortet (AZ 10-155).

7.2 Histaminapplikation

In unserer Studie haben wir uns für die intrakutane Verabreichung von Histamin entschieden. Dieser Test ist sensitiver als der oftmals verwendete Pricktest, dafür aber auch invasiver. Insgesamt gibt es mehrere Möglichkeiten, Histamin zu verabreichen. Die meisten Studien haben Histamin über eine Iontophorese verabreicht (Mochizuki et al. 2003; Mochizuki et al. 2007; Vierow et al. 2009) oder als Prick-Histamin (Darsow et al. 2000; Leknes et al. 2007; Valet et al. 2008). Es gibt eine Studie, die Histamin über Mikrodialyse verabreicht hat, bei der das Histamin über mehrere intrakutane Fasern in die Haut gelangt ist (Herde et al. 2007). Hsieh (1994) hat wie in unserer Studie für die Histaminapplikation intrakutanes Histamin verwendet. Die verwendete Menge des ein-prozentigen Histamins in unserer Studie (0,03 ml) entspricht der gleichen Menge Histamin, die in der Dermatologie bei der Positivkontrolle einer Allergietestung verwendet wird.

Juckempfindungen können durch Modulation der Temperatur an der Haut verändert werden. Fruhstorfer (1986) hat gesunde Probanden und solche mit atopischer Dermatitis untersucht. Bei den Patienten mit atopischen Dermatitis ist der Juckreiz sowohl bei Kälte (10 °C) als auch bei Wärmeapplikation (45 °C) gesunken. Bei einigen Patienten ist der Juckreiz allerdings nach kurzer Zeit, noch während des Versuchs, im Block mit Wärmeapplikation wieder angestiegen. Mit dem Absinken der Temperatur (< 25 °C) kam es zu einem Absinken des Juckreizes. Bei ansteigender Temperatur (> 35 °C) hatten die Probanden einen Anstieg des Juckreizes bemerkt. Es konnte also mit der Temperaturmodulation auch eine Modulation des Juckreizes erzeugt werden. Pfab (2006) und Valet (2008) haben sich ebenfalls mit dieser Methode der Juckreizbeeinflussung beschäftigt und festgestellt, dass es bei Kälte (25 °C) zu einem Anstieg des Juckreizes gekommen ist und bei Wärme von 32 °C zu einem Absinken des Juckreizes.

Auch hier konnte festgestellt werden, dass die Temperatur einen entscheidenden Einfluss auf den Juckreiz nehmen kann.

Wir haben in einem Vorversuch untersucht, welche Wirkung das Histamin auf die Wärmeentwicklung der Haut hat. Die Elektrode, die der Histaminapplikation am nächsten war, registrierte einen Temperaturanstieg von über zwei Grad von 32 °C auf über 34 °C kurz nach der Histaminapplikation. Die restliche (nicht- gereizte) Hauttemperatur schwankte aber nicht spontan über die Zeit. Das wird vermutlich damit zusammenhängen, dass es durch das Histamin zu einer Veränderung an den kleinen Gefäßen kommt und Histamin an einer vermehrten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren beteiligt ist und es somit zu einem Wärmeanstieg der Haut kommt.

Unsere Experimente wurden in zwei verschiedenen Räumen durchgeführt, sodass die Bedingungen aller Probanden, während des jeweiligen Versuches gleich waren. Die Raumtemperatur während der Untersuchungen war über den Zeitraum der Durchführung der Experimente konstant, sodass wir von dieser Seite aus keine Temperaturschwankungen hatten, die einen Einfluss auf die Versuche und das Histamin hätten nehmen können.

7.3 Juckreiz-Prä-Werte

In unseren Versuchen wurde jeweils am Anfang der verschiedenen Versuchsbedingungen ein Prä-juckreiz von den Probanden via visueller- und numerischer Analogskala ermittelt. Diese Prä-Werte waren notwendig, um die Juckreizabschwächung aller Konditionen zu berechnen. Dazu wurden die Differenzen der Prä-Werte und der Werte des Juckreizes nach dem entsprechenden Kratzen ermittelt. Im direkten Vergleich der beiden Einzelstudien pro Kondition hat sich gezeigt, dass sich die Prä-juckreizangaben in den Konditionen unterschieden. Die signifikanten Unterschiede in den Prä-Werten des Juckreizes lassen sich möglicherweise auf die verschiedenen Studienanordnungen der beiden Versuche zurückführen. Im Spiegelversuch konnten die Probanden die Histaminapplikation beobachten, im Videoversuch war ihnen das nicht gestattet.

In unserem Spiegelexperiment haben wir eine Blockanordnung verwendet. Dabei wurde dem Probanden am Anfang der Konditionen mitgeteilt, welche Kondition als nächstes auf ihn zukommt und wo er hinzuschauen habe. Damit sollte verhindert werden, dass der

Spiegeleffekt beispielsweise nicht schon vorher ausgelöst wird oder auch damit er aufrechterhalten wird in der gespiegelten Kondition.

Somit kannten die Probanden in diesem Spiegelversuch die genaue Reihenfolge der Konditionen, auch wenn die Reihenfolge sowohl der Spiegelkonditionen (C und D) als auch der ungespiegelten Konditionen (A und B) verändert wurde. Das bedeutet, dass einige Probanden mit den ungespiegelten Konditionen und einige mit den gespiegelten Konditionen den Versuch begonnen haben. Es ließ sich bei diesem Versuchsaufbau leider nicht vermeiden, dass die Probanden die Reihenfolge der Messungen kannten, da wir festgestellt hatten, dass eine Mischung der gespiegelten und ungespiegelten zur Folge hat, dass die Zeit, um einen Spiegeleffekt wieder aufzubauen, zu lang ist. Diese länger benötigte Zeit hätte die Zeiten der einzelnen Konditionen unterschiedlich lang werden lassen und dann wären die Ergebnisse der Juckreizabschwächung nicht mehr miteinander vergleichbar gewesen.

In dem Videoversuch wussten die Probanden nicht, welche Kondition als nächstes auf sie zukommen würde. Sie konnten sich daher nicht auf die nächste folgende Kondition einstellen.

In dem Videoversuch wurde der Juckreiz als Basiswert (Prä-Wert) von den Probanden höher bewertet als in dem Spiegelversuch. Diese signifikant höhere Juckreizbewertung im zweiten Versuch, verglichen mit dem Spiegelversuch, war bei jeder der verglichenen Konditionen, bis auf Kondition B, festzustellen.

Dieser Unterschied in der Bewertung könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass die Probanden in dem Videoversuch nicht wussten, wo sie gekratzt wurden und was sie zu sehen bekommen würden. Das bedeutet, wenn man seine Aufmerksamkeit auf den Juckreiz und eine mögliche beobachtbare Abschwächung fokussiert, bewertet man den Juckreiz in seiner Intensität höher. Wenn man in Betracht zieht, dass der Juckreiz ursprünglich eine Warnfunktion hatte und eine Person darauf aufmerksam machen sollte, dass eventuell Parasiten den Körper befallen haben oder ein Störfaktor vorhanden ist, kann es gut möglich sein, dass der Körper anders auf den Juckreiz reagiert, wenn er weiß, dass dieser bekämpft wird. Es zeigt sich, dass es starke Unterschiede in der Bewertung gibt, wenn verschiedene Studienanordnungen verwendet werden und der Erwartungseffekt eine zentrale Rolle spielt, da er einen wichtigen Teil dazu beiträgt, wie der Juckreiz von den einzelnen Probanden in den verschiedenen Konditionen und Einzelstudien wahrgenommen wird.

7.4 Visuelle Analogskala vs. Numerische Analogskala

In unseren Studien wurden die Juckreizangaben über eine numerische und eine visuelle Analogskala ermittelt. Die Probanden wurden aufgefordert, den Juckreiz über beide Skalen zu bewerten. Wir haben uns dafür entschieden beide Skalen zu verwenden, da in den meisten Studien eine VAS- Skala zur Bewertung von Juckreiz angegeben wird (Seidel et al. 2011; Wilcher et al. 2011; Papoiu et al. 2011a; Papoiu et al. 2011b) und nur in einer Studie eine NRS- Skala verwendet wurde (Namer et al. 2008). Wir wollten überprüfen, ob es zwischen den Bewertungsskalen Unterschiede gibt.

Es hat sich gezeigt, dass die Probanden die Juckreizintensitäten auf beiden Skalen unterschiedlich angegeben haben. Im Vergleich der beiden Einzelstudien anhand der Prä-Werte, hat sich gezeigt, dass die bei VAS und NRS ermittelten Werte der verglichenen Konditionen signifikant verschieden waren. Daher wurde die Differenz zwischen beiden Bewertungsskalen für die Prä-Werte des Juckreizes in beiden Versuchen einzeln berechnet. Hierbei hat sich gezeigt, dass die Probanden mittels der NRS- Skala durchgehend höhere Juckreizbewertungen angegeben haben als mit der VAS- Skala. Diese signifikant höhere Bewertung des Prä-Wertes in der NRS- Skala war in beiden Studien zu finden. Diese Unterschiede in der Bewertung können möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden bei der NRS- Skala eine eigene Bewertung abgeben sollten. Da diese eigene Einschätzung teilweise schwierig sein kann, da kein visueller Balken sichtbar ist, wie bei der VAS- Skala, kommt möglicherweise diese höhere Bewertung zustande. Wenn man wie bei einer VAS- Skala einen visuellen Balken vor sich erblickt und dabei direkt vor sich sieht, wie weit das Maximum oder Minimum der Juckreizbewertung von der eigenen Einschätzung entfernt ist, fällt es einem vermutlich leichter, sich an diesen Punkten zu orientieren. Somit könnte der Juckreiz anders eingeschätzt werden, als wenn man nur eine Zahl angeben soll, die den Juckreiz zwar auch bewerten soll, bei der man aber keine Orientierungspunkte hat wie bei der VAS- Skala. Den Probanden wurden vor beiden Versuchen Orientierungszahlen genannt, an die sie sich halten konnten, um den Juckreiz anzugeben. Die Zahlen für die NRS- Skala konnten die Probanden direkt sehen und sich eigene Zahlen aussuchen, von denen sie dachten, dass sie am besten auf den aktuellen Juckreiz zutreffen würden. Bei der VAS- Skala konnten die Probanden lediglich einen Balken sehen, auf dem sie einen zweiten Balken verschieben konnten. Sie konnten daher keine Zahlen sehen, sondern nur einen weißen und schwarzen Balken, sowie die Enden dieser Balken. Wenn man nur eine Zahl benennt, die den Juckreiz bewertet und das Maximum von 100 und Minimum von 0 nicht direkt visualisieren

kann, hat das möglicherweise einen Einfluss auf die Bewertung des Juckreizes. Wenn die Eingrenzung aber wie bei einer VAS- Skala visualisiert werden kann, wird der Juckreiz möglicherweise etwas anders bewertet, weil visuell festgestellt werden kann, wo der Bewertungsbalken steht und wie weit er von den äußeren Orientierungspunkten entfernt ist. Im Vergleich der beiden Studien anhand der Juckreizabschwächung hat sich gezeigt, dass beide Studien ähnliche Ergebnisse bzgl. der Effektstärke (Juckreizabschwächung) liefern, sowohl in der numerischen als auch in der visuellen Analogskala. Bei den Konditionen B und D zeigte sich jeweils eine signifikante Korrelation in der NRS- Skala. Bei der VAS- Skala korrelierten nur die Werte der Kondition B signifikant. Bei allen anderen Bedingungen gab es keine signifikanten Korrelationen. Es gab keine weiteren Korrelationen, weder in der einen noch in der anderen Bewertungsskala. Das ist vermutlich eine Auswirkung der niedrigen Prä-Werte in der verwendeten Blockanordnung des ersten Versuchs. Weiterhin wurde die Korrelation von NRS und VAS untersucht und es hat sich bei beiden Studien für die Prä-Wertangaben und die Abschwächung (Differenz aus Prä-Wert und Juckreizangaben nach dem Kratzen) gezeigt, dass es starke Korrelationen zwischen der VAS und NRS- Skala gibt. Beide Skalen haben ähnliche Werte ergeben bei den einzelnen Konditionen, obwohl die Probanden bei NRS immer höhere Werte angeben haben. In den meisten Studien wird nur die visuelle Analogskala verwendet. Das liegt vermutlich daran, dass sie einfach in der Handhabung ist und schnell abgelesen werden kann. Wenn sich zudem viele Studien auf diese eine Bewertungsskala beschränken, ist es einfacher, anhand dieser Werte Studien zu vergleichen. Trotzdem sollte berücksichtigt werden, dass laut unserer Studie, die Angaben zu einer Bewertung einer Modalität bei einer numerischen Skala höher ausfallen können, als bei der Bewertung mittels einer VAS- Skala.

7.5 Interpretation des Juckreizabfalles über die Zeit

In unseren Einzelversuchen wurde das Histamin über eine intrakutane Nadel verabreicht. Der Juckreiz hielt für 10-15 Minuten an. Wir haben den Juckreiz und die dazugehörige Dauer in dem Videoexperiment aufgezeichnet. Die Zeiten der einzelnen Abläufe wurden aufgezeichnet und es hat sich anhand der Basiswertangaben der Probanden gezeigt, dass es einen Abfall der Prä-Werte über die Zeit gab. Da die Prä-Werte das aktuelle Juckreizempfinden darstellen, welches die Probanden vor den Kratzperioden empfinden, kann hiermit gezeigt werden, dass

der Juckreiz, also die Histaminwirkung, über die Zeit abfällt. Um gleichmäßige und gleich verwertbare Antworten zu bekommen, sollte diese Pharmakokinetik des Histamins berücksichtigt werden. Laut Studien (Schmelz et al. 1997b; Ikoma et al. 2006) kann ein Juckreiz für 10 Minuten verlässlich wahrgenommen werden, danach lässt die Intensität langsam nach. Unsere Beobachtung stimmt mit den Studien nicht ganz überein. Wir haben zwischen den verschiedenen Abläufen innerhalb der Versuche Pausen gemacht, da wir anhand der Literatur annahmen, dass die Juckreizdauer oberhalb der 10-15 Minutengrenze von alleine schwächer wird und somit die Juckreizbewertungen der Probanden verfälscht wird. Unsere Auswertungen anhand der Basiswertangaben der Wirkung des Histamins, haben sowohl bei VAS als auch bei NRS ergeben, dass nach acht Minuten die Histaminwirkung deutlich nachlässt.

In vielen Studien wird dieser Zeitfaktor der Histaminwirkung und der Abfall nicht erwähnt, daher weiß man nicht, ob er in den Berechnungen berücksichtigt wurde. Fruhstorfer (1986) hat beispielsweise über die Abschwächung des Juckreizes mittels Kälte und Hitze geschrieben, aber es geht nicht aus der Studie hervor, ob der Zeitfaktor, bei dem das Histamin von alleine abfällt, mit berücksichtigt wurde oder nicht. Man kann also nicht genau sagen, ob die Juckreizabschwächungen nur auf die verwendete Kälte und Hitze zurückzuführen sind, oder ob auch der zusätzliche Abfall des Juckreizes über die Zeit mit berücksichtigt wurde. Ebenso wenig wird bei Pfab (2006) deutlich, ob der Juckreizabfall über die Zeit in die Berechnungen der Abschwächung der Histaminwirkung mit einbezogen wurde. Auch bei Vierow (2009) wird nicht ersichtlich, ob diese Art der Juckreizabschwächung mit in die Berechnungen einbezogen wurde. Es wurde in der Studie in Kernspinuntersuchungen geschaut, welche Gehirnareale bei verschiedenen Situationen, Kratzen mit und ohne Juckreiz aktiviert wurden. Es wurde dargestellt, wie sich der Juckreiz vor und nach dem Kratzen bei den Probanden auf einer VAS- Skala darstellte, aber es wird nicht deutlich, ob die Juckreizabschwächung über die Zeit berücksichtigt wurde.

Nachdem wir herausgefunden haben, dass es einen Abfall der Juckreizwirkung über die Zeit gab, haben wir für den Videoversuch die Werte so berechnet, dass nur mit dem Juckreizabfall, der alleine durch das Kratzen hervorgerufen wurde, gerechnet wurde. Diesen Juckreizabfall über die Zeit haben wir in dem Spiegelversuch nicht ermittelt. Für den Vergleich beider Experimente miteinander wurde der natürliche Juckreizabfall über die Zeit nicht berücksichtigt. Wir konnten zeigen, dass ein Absinken des Juckreizes durch eine Spiegeltherapie reproduziert werden kann und es eine signifikante Abschwächung auch dann

gibt, wenn der natürliche Abfall der Histaminwahrnehmung mit berücksichtigt wurde und aus der Juckreizabschwächung herausgerechnet wurde.

7.6 Juckreiz und Schmerz

Obwohl der Juckreiz als kleiner Bruder des Schmerzes angesehen wird (Einleitung), gibt es wichtige Unterschiede. Dennoch warnen beide Modalitäten den Körper und lenken die Aufmerksamkeit bei akuten Schmerzen oder Juckreiz auf eine bestimmte Stelle des Körpers. Wie Schmerz stimuliert Juckreiz auch die C-Fasern und die spinothalamischen Neurone (Handwerker et al. 1991). Es gibt einen Juck- Kratzzirkel, bei dem der Juckreiz durch das Kratzen kurz unterbrochen werden kann und danach wieder ansteigt. Der Wiederanstieg kommt daher, dass die Haut durch das Kratzen geschädigt wird und es zu einer Verstärkung der Entzündungsvorgänge kommt, die wiederum den Juckreiz fördern (Stander et al. 2006). Fällt dieses direkte Kratzen und die Schädigung der Haut weg, werden weitere Entzündungen nicht gefördert.

Verglichen wurden Konditionen, bei denen auf dem nicht-juckenden linken und dem juckenden rechten Arm gekratzt wurde. Bei den letztgenannten Konditionen hatten wir eine starke Abschwächung des Juckreizes erwartet, da direkt die A- δ Fasern gereizt wurden, die u.a. für die Hemmung des Juckreizes zuständig sind (Greaves 2010). Bei Kratzen auf dem nicht-juckenden Arm haben wir keine Juckreizabschwächung erwartet, da die Fasern, die für die Unterbrechung des Juckreizes zuständig sind, nicht gereizt wurden und dieser Juckreiz somit nicht abgeschwächt werden konnte. Es zeigte sich, dass es zur größten Juckreizabschwächung beim Kratzen auf der juckenden Stelle kam. Dabei gab es nur geringe Unterschiede in der Juckreizabschwächung zwischen den Konditionen, bei denen rechts, also auf der juckenden Stelle gekratzt wurde. Hier könnte die Juckreizabschwächung über einen peripheren Effekt erklärt werden, da beim Kratzen die A- δ Fasern gereizt werden und diese einen hemmenden Effekt auf den Juckreiz haben (Greaves 2010). Da es aber auch eine signifikante Abschwächung in der gespiegelten Kondition gab und die juckende Stelle hierbei nicht direkt gekratzt wurde, die A- δ Fasern somit auch nicht direkt gereizt wurden, muss es neben dem peripheren Weg der Juckreizabschwächung noch einen zentralen Mechanismus der Juckreizabschwächung geben.

Schmerzlinderung führt zu einer Abnahme der Aktivität in vorher durch Schmerzen aktivierten Arealen im Gehirn und es kommt auch zu einer Aktivierung der endogenen körpereigenen Schmerzabwehr, der absteigenden inhibitorischen Bahnen, sowie einer emotionalen Neubewertung (Mohr et al. 2008; Mohr et al. 2011). Es ist bisher unklar, ob es für Juckreiz einen ähnlichen absteigenden und inhibitorischen Kontrollmechanismus aus dem periaquäduktalen Grau gibt, wie es ihn bei Schmerzen gibt (Greaves 2010).

7.7 Vorgestellter Juckreiz und vorgestelltes Kratzen

Welchen Einfluss könnte die Vorstellung eines Kratzeizes auf die beobachtete Juckreizabschwächung in unserer Studie gehabt haben?

In einer Voruntersuchung haben wir den Effekt von vorgestelltem Kratzen auf einen experimentell hervorgerufenen Juckreiz untersucht. In dieser Voruntersuchung konnten wir keine Abschwächung des durch Histamin hervorgerufenen Juckreizes alleine über die Vorstellung des Kratzens erreichen. Manchmal ist man in einer Situation, in der man trotz körperlicher Unversehrtheit Jucken oder einen Schmerz empfindet. Man sieht bei einer anderen Person, wie diese sich kratzt oder ihr Blut abgenommen wird oder sie sich verletzt und man fühlt auch einen Juckreiz oder einen Schmerz. Es wurde untersucht, welche Gehirnareale aktiviert werden, wenn man mit Bildern von Schmerz oder Juckreiz konfrontiert wird (Mochizuki et al. 2013). Bilder von Juckreiz oder Schmerz aktivieren die anteriore Insel, supplementäre motorische Hirnareale, die Basalganglien, den Thalamus und das Cerebellum. Bei den genannten Aktivierungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Juckreiz- oder Schmerzbildern festgestellt werden. Bei den Bildern von Schmerz war ein stärkerer Zusammenhang zwischen der anterioren Insel und den primären- und prämotorischen Hirnarealen festzustellen. Bei den Juckreizbildern konnte ein stärkerer Zusammenhang zwischen der anterioren Insel und dem Globus pallidum ermittelt werden. Es zeigt sich somit, dass die Gehirnareale, die lediglich bei Bildern von Juckreiz oder Schmerz aktiviert werden, dieselben sind und dass lediglich ihre funktionellen Verknüpfungen unterschiedlich sind (Mochizuki et al. 2013). Die meisten dieser Hirnareale werden auch bei experimentell erzeugtem Juckreiz aktiviert. Somit gibt es eine ähnliche Hirnaktivierung bei

wirklich hervorgerufenem Juckreiz und der bildlichen Darstellung und Beobachtung von Juckreiz.

Es gibt noch eine weitere Studie, die sich mit Schmerz und der Vorstellung beschäftigt hat, dass eine Berührung schmerzhaft ist. Es gibt einen Unterschied in der Gehirnaktivierung, wenn man Schmerzen kennt oder wenn man keine Erfahrung damit hat. Kramer (2008) hat untersucht, welche Areale im Gehirn aktiviert werden, wenn man Schmerzen kennt und sich dann vorstellt, wie einem durch eine Berührung Schmerzen zugefügt werden oder wenn man bei der Vorstellung der schmerzhaften Berührung nicht weiß, wie sich starke Schmerzen anfühlen. In den Fällen, in denen die Probanden den experimentellen Schmerz kannten, wurden noch weitere Hirnareale aktiviert, im Vergleich zu der Gruppe, bei der die Probanden ihn nicht kannten. Es gibt folglich einen Unterschied, ob man Erfahrungen mit Schmerzen schon gemacht hat und sich diese dann vorstellt oder ob man sich etwas vorstellen soll, von dem man nicht genau weiß, wie es sich anfühlt.

Da man Juckreiz über Vorstellungskraft hervorrufen kann, wollten wir untersuchen, ob man dieses Phänomen umdrehen kann und alleine durch die Vorstellungskraft des Kratzens einen hervorgerufenen Juckreiz abschwächen kann. Dazu wurde den Probanden Histamin verabreicht und sie sollten sich vorstellen, dass sie sich selber kratzen oder sie gekratzt werden und anschließend eine Bewertung über die Stärke des Juckreizes angeben. Es gab keine signifikante Abschwächung des Juckreizes. Das Phänomen der Vorstellungskraft ließ sich hier nicht auf das Kratzen zur Juckreizlinderung übertragen. Das kann eventuell damit zusammenhängen, dass beim Jucken „das Gehirn juckt und nicht die Haut“ (Paus et al. 2006), was bedeutet, dass sich die Vorstellungskraft im Gehirn abspielt und die Haut in dieser Situation nur eine untergeordnete Rolle spielt. Es wird der Teil im Gehirn aktiviert, der auch aktiv ist, wenn Juckreiz direkt gespürt und wahrgenommen wird. Beim Kratzen dagegen werden die A δ - Fasern direkt in der Haut angeregt und diese Aktivierung schwächt den Juckreiz ab. Wenn sie, wie bei der Vorstellung vom Kratzen, nicht direkt gereizt werden, kann der Juckreiz nicht darüber abgeschwächt werden. Wir haben die Vorstellungskraft an gesunden Probanden getestet, die nicht wissen, wie sich sehr starker Juckreiz, wie z.B. bei Neurodermitis, anfühlt. Das könnte auch ein Grund sein, warum sie den Juckreiz nicht über die Vorstellung abschwächen konnten, da sie nicht aus Erfahrung wussten, wie stark man kratzen muss, um einen solchen Juckreiz abschwächen zu können. Diese Erfahrung wird aber nötig sein, um zu wissen, wie stark man kratzen muss, damit es zu einer Linderung von Juckreiz kommt, der durch eine Erkrankung hervorgerufen wird. Die Erfahrung, die die

Probanden mit dem Juckreiz eines Mückenstichs hatten, schien nicht ausgereicht zu haben, um den experimentellen Juckreiz abschwächen zu können.

Juckreiz kann ansteckend sein wie z.B. Gähnen (Papoiu et al. 2011b). Wird eine Person beim Kratzen beobachtet, wird über das Gehirn ebenfalls Juckreiz ausgelöst oder es wird ein vorhandener Juckreiz verstärkt. Die Folge ist ein häufigeres Kratzen. Dieser Effekt ist bei Personen, die an einer juckenden Hauterkrankung leiden, stärker ausgeprägt als bei Gesunden. Personen, die einen durch Histamin hervorgerufenen Juckreiz haben, erleben ihn noch stärker, wenn sie Menschen beobachten, die sich kratzen. Alleine die Beobachtung einer ganz typischen Reaktion auf einen Juckreiz hat einen Effekt auf das Gehirn. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe waren bei den Patienten mit Neurodermitis die Reaktionen stärker ausgeprägt (Papoiu et al. 2011b). Das zeigt erneut, dass die Erfahrung, die mit einer Modalität gemacht wurde, sei es Schmerz oder Juckreiz, zu einer anderen Reaktion oder Aktivierung führt, als wenn keine Erfahrungen vorliegen.

7.8 Ergänzende Abbildungen



Abbildung 17: Histaminwirkung

Die Abbildung zeigt die Auftragsstelle des intrakutan applizierten Histamins (während des Videoexperiments) am rechten Unterarm.



Abbildung 18: Kratzen mit dem Kupferblech

Der Proband wird bei den verschiedenen Konditionen mit dem Kupferblech mit einem Auflagedruck von 100g +/- 5g gekratzt.

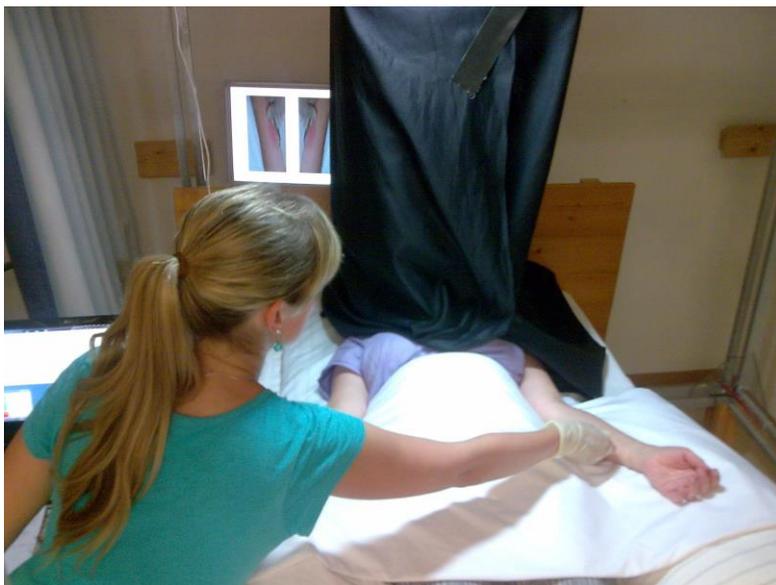


Abbildung 19: Probe- Probandin in Versuchssituation

Bei der Kondition wird ein Proband (hier eine Probandin zur Probe) links auf der nicht juckenden Seite gekratzt und sieht auf dem Monitor unter dem schwarzen Vorhang, wie zwei Arme gekratzt werden. Der Monitor (hier oben links im Bild) zeigt die Sicht des Probanden, die so für die Versuchsleiterin ebenfalls sichtbar ist.

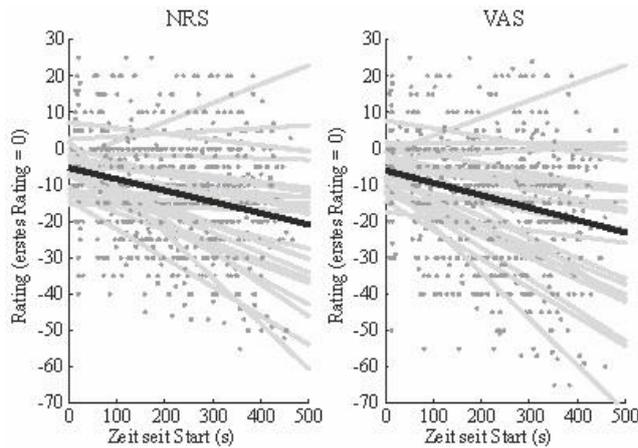


Abbildung 20: Abfall Prä-Werte über die Zeit

Die Graphik zeigt den Abfall der Prä-Werte von NRS und VAS aller Probanden in dem Videoexperiment über die Zeit. Die erste Prä-Bewertung wurde gleich Null gesetzt. Anschließend wurde berechnet, wie stark die Basisangaben absinken. Es zeigt sich ein Abfall der Juckreizangaben über die Zeit.

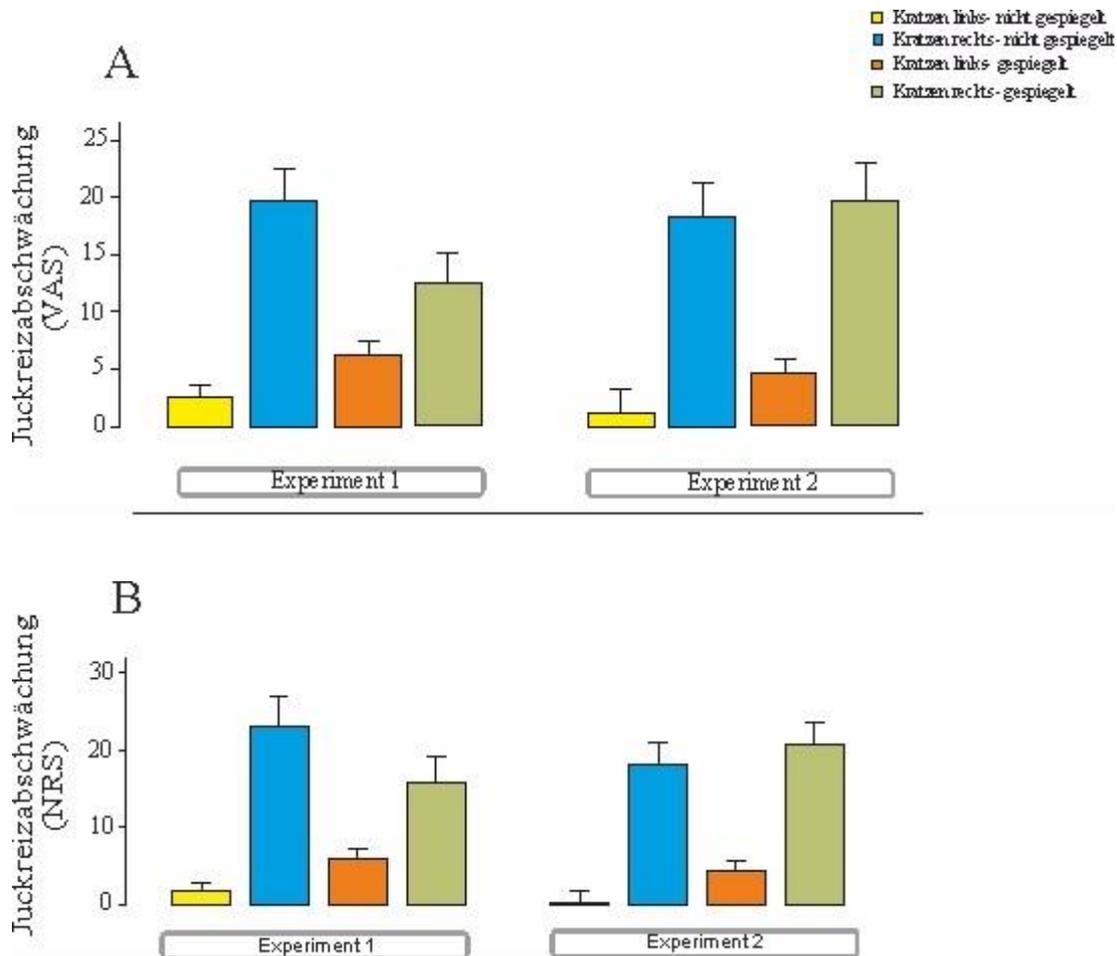


Abbildung 21: Juckreizabschwächung für VAS und NRS im Vergleich beider Studien

Auf der Ordinate sind die Differenzen und auf der Abszisse die Konditionen der beiden Skalen VAS (A) und NRS (B) aufgetragen. Die Konditionen B und D haben die größten Juckreizabschwächungen und Kondition A die geringste. Die gespiegelte Kondition C hat eine höhere Abschwächung als die ungespiegelte Kondition, aber eine niedrigere als die Konditionen, bei denen direkt auf dem Arm mit dem Juckreiz gekratzt wird (B und D). Beide Experimente lieferten ähnliche Ergebnisse.

8 Danksagung

Als Erstes möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. Münte, Direktor der Klinik für Neurologie, dafür bedanken, dass ich in der Klinik für Neurologie Juckreiz und dessen Abschwächung experimentell untersuchen konnte und mir die Räumlichkeiten sowie sämtliche Geräte zur Verfügung standen.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Helmchen für das Überlassen des Themas, seine engagierte Betreuung und die wertvolle Unterstützung während der Anfertigung meiner Dissertation. Seine Ratschläge und Förderungen haben mir sehr bei meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit geholfen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Sprenger für seine Geduld und seine tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie bis hin zu sämtlichen statistischen Auswertungen. Er stand mir immer mit Rat und Tat und inhaltlich sehr wertvollen Ratschlägen zur Seite.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei den Probanden, die mich geduldig bei der Studie unterstützt haben.

Auch allen, die ich hier nicht genannt habe, bin ich für die vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr dankbar.

Zum Schluss möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich die ganze Zeit über so großartig bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

9 Lebenslauf

Name Carina Palzer
Geburtsdatum 18. Juni 1987
Geburtsort Lübeck

Ausbildung 06/2006 Allgemeine Hochschulreife
Dorothea- Schlözer- Schule, Lübeck
10/2006 Beginn Studium der Humanmedizin
Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
09/2008 Ärztliche Vorprüfung
Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
09/2008 Wechsel an die Universität zu Lübeck
05/2013 Ärztliche Prüfung
Universität zu Lübeck

Dissertation	03/2010	Annahme als Doktorandin in der Klinik für Neurologie
	12/2010	Abschluss des ersten experimentellen Teils
	08/2011	Abschluss des zweiten experimentellen Teils
	11/2011	Abschluss der statistischen Auswertungen
	09/2013	Posterpräsentation auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN): C. Palzer, A. Sprenger, T. Münte, S. Anders, C. Helmchen: Juckreizlinderung durch gespiegeltes Kratzen. Eine Verhaltensstudie Gewinn des Posterpreises 2013

Publikation der Ergebnisse:

Itch relief by mirror scratching. A psychophysical study

Helmchen C, Palzer C, Münte TF, Anders S, Sprenger A

Plos One. 2013 Dec 26; 8(12): e82756.doi:10.1371/journal.pone.0082756.eCollection 2013

Abstract auf der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Berlin 22.03.2014

A psychophysical study of itch relief by mirror scratching.

Palzer C., Sprenger A., Münte T., Anders S., Helmchen C.