

## Influence of Acupuncture on Type 1 Hypersensitivity Itch and the Wheal and Flare Response in Adults with Atopic Eczema – a blinded, randomized, placebo-controlled, cross-over trial

F. Pfab<sup>1,2</sup>, J. Huss-Marp<sup>1,2</sup>, A. Gatti<sup>1,2</sup>, J. Fuqin<sup>1,3</sup>, G. I. Athanasiadis<sup>1</sup>, D. Irnich<sup>3</sup>, U. Raap<sup>4</sup>, W. Schober<sup>2</sup>, H. Behrendt<sup>2</sup>, J. Ring<sup>1</sup> & U. Darsow<sup>1,2</sup>

Allergy 2010;65 903–910

<sup>1</sup> Department of Dermatology and Allergy, Technische Universität München, Munich, Germany;

<sup>2</sup> Division of Environmental Dermatology and Allergy, Helmholtz Zentrum München/TUM, ZAUM-Center for Allergy and Environment, Munich, Germany;

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany;

<sup>4</sup> Department of Dermatology and Allergy, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

**Background:** Itch is a major symptom of allergic skin disease. Acupuncture has been shown to exhibit a significant effect on histamine-induced itch in healthy volunteers.

We investigated the effect of acupuncture on type I hypersensitivity itch and skin reaction in a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial.

**Methods:** An allergen stimulus (house dust mite or grass pollen skin prick) was applied to 30 patients with atopic eczema before (direct effect) and after (preventive effect) two experimental approaches or control observation: acupuncture at points *Quchi* and *Xuehai* (verum acupuncture [VA], dominant side), 'placebo-point' acupuncture (PA, dominant side), no acupuncture (NA). Itch intensity was recorded on a visual analogue scale. After 10 min, wheal and flare size and skin perfusion (via LASER-Doppler) were measured at the stimulus site, and the validated Eppendorf Itch Questionnaire (EIQ) was answered.

**Results:** Mean itch intensity was significantly lower in VA ( $35.7 \pm 6.4$ ) compared to NA ( $45.9 \pm 7.8$ ) and PA ( $40.4 \pm 5.8$ ) regarding the direct effect; and significantly lower in VA ( $34.3 \pm 7.1$ ) and PA ( $37.8 \pm 5.6$ ) compared to NA ( $44.6 \pm 6.2$ ) regarding the preventive effect. In the preventive approach, mean wheal and flare size were significantly smaller in VA ( $0.38 \pm 0.12 \text{ cm}^2/8.1 \pm 2.0 \text{ cm}^2$ ) compared to PA ( $0.54 \pm 0.13 \text{ cm}^2/13.5 \pm 2.8 \text{ cm}^2$ ) and NA ( $0.73 \pm 0.28 \text{ cm}^2/15.1 \pm 4.1 \text{ cm}^2$ ), and mean perfusion in VA ( $72.4 \pm 10.7$ ) compared to NA ( $84.1 \pm 10.7$ ). Mean EIQ ratings were significantly lower in VA compared to NA and PA in the treatment approach; and significantly lower in VA and PA compared to NA in the preventive approach.

**Conclusions:** Acupuncture at the correct points showed a significant reduction in type I hypersensitivity itch in patients with atopic eczema. With time the preventive point-specific effect diminished with regard to subjective itch sensation, whereas it increased in suppressing skin-prick reactions.

✉ S. Scheewe

### Kommentar

Juckreiz bei atopischer Dermatitis führt zu erheblicher Einschränkung der Lebensqualität. Den Juckreiz zu lindern wird nach den Ergebnissen aktueller Forschung im Sinne eines neuropsychobiologischen Krankheitskonzepts ähnlich wie der Schmerz als ein multimodales therapeutisches Vorgehen gestaltet. Dies veranlasst Forscher und Ärzte, die sich mit Akupunktur beschäftigen, mögliche Akupunkturwirkungen auf den Juckreiz zu evaluieren.

Pfab [1] hat als Grundlage dieser Arbeit hier bereits die Reaktionsweisen des Gehirns bei Juckreiz mittels MRT-Bildern und deren Veränderungen analysiert, wenn ein empirisch als antiinflammatorisch und antipruriginös geltender Akupunktur-Punkt (Di 11) genadelt wird. Auch frühere Forschungen u. a. Lundsberg et al. [2] und Belgrade et al. [3] legten die theoretische Grundlage für therapeutische Nadelanwendung bei Juckreiz. Nachdem die Reaktion auf experimentelle Histaminprovokation durch Nadelung bei gesunden Probanden signifikant gehemmt werden konnte [4], wird nun in der vorliegenden Arbeit erstmalig eine Nadelwirkung gemessen,

die sich auf die reale Situation eines auf Gräserpollen oder Hausstaubmilbe I (HSM I) sensibilisierten erwachsenen Patienten mit Atopischem Ekzem (AE) therapeutisch sinnvoll anwenden ließe.

Für die Juckreiz-Auslösung kommen zwar auch andere Mechanismen wie beispielsweise direkte physikalische Stimuli infrage, jedoch steht der histamininduzierte Juckreiz gerade beim Atopiker durch die AG-AK- und/oder Neuropeptid ausgelöste Histaminausschüttung im Vordergrund.

Untersucht wurden 30 Patienten im Alter von 18–50 Jahren mit Atopischem Ekzem mit Schweregradindex „SCORAD“ > 18, die eine Typ-1-Sensibilisierung auf Gräserpollen oder HSM I hatten. Ein Patient wurde wegen mangelnder Juckreizempfindung ausgeschlossen.

Die Studie verlief dreiarmig: Verum-Akupunktur (VA) an Di 11 und Mi 10; Sham- also Schein-Akupunktur (SA) (im Titel als „Placebo“ bezeichnet), nahe dem oder im gleichen Dermatome; keine Akupunktur. Jeder Proband war seine ei-

gene Kontrolle und nahm an jedem der drei „Arme“ teil. Die Juckreizempfindung wurde auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 1 bis 10 als prozentualer Wert ausgewiesen. Die Angaben dazu wurden über 15 Minuten alle 20 sec. erfasst. Die Allergenlösung wurde am nicht-dominanten Arm appliziert, die Akupunktur an der dominanten Seite.

Der Juckreiz wurde mit Allergenextrakten von HSM I und Gräserpollen mittels Hautpricktest hervorgerufen. Es sollte nun die spezifische Akupunkturwirkung (VA) auf den allergeninduzierten Juckreiz im Vergleich zu einer Schein-Akupunktur (SA) und zu (NA) gemessen werden. Darüber hinaus wurden Beobachtungen zur präventiven Akupunktur vor Allergenexposition angestellt.

Untersucher und Akupunkteur waren unterschiedliche Personen. Die Akupunktur erfolgte vier Minuten nach Prick. Weitere Messparameter waren die Laser-Blutfluss-Messung, die Hauttemperatur und die Größe von Quaddel und Rötung sowie ein validierter Juckreizfragebogen (Eppendorf) 15 Minuten nach Prick.

Nach weiteren 15 Minuten wurde eine erneute Allergenpricklösung appliziert, um den präventiven Effekt der Akupunktur zu beurteilen mit dem gleichen Messprozedere. Der Blutfluss und die Hauttemperatur sowie die Juckreizintensität wurden dauerhaft weiter evaluiert. Der Eppendorf JR-FB wurde 15 Minuten nach 2. Stimulus erneut ausgeführt. Am Ende wurden die Patienten befragt, ob sie die Verum-Akupunktur von der Schein-Akupunktur unterscheiden konnten. Die Patienten durften sich während des Versuchs nicht kratzen.

#### Die Ergebnisse

1. Zehn Minuten nach Allergenkontakt war bei der VA die Juckreizintensität signifikant geringer als bei der SA und NA.
  2. Bei Präventiv-Akupunktur waren sowohl VA als auch SA wirksam im Gegensatz zur NA.
  3. VA und SA hatten weniger große Durchblutung (mittels Laser gemessen) und Rötung.
  4. Die Quaddelgröße war bei VA signifikant geringer als bei SA und NA.
  5. Die präventive Wirkung der Akupunktur auf das subjektive Juckreizempfinden ließ im Laufe der Zeit nach.
  6. Der lindernde Effekt erhöhte sich in der VA nach dem Auftreten des Juckreizes signifikant.
  7. Nur die VA erreichte, dass die Juckreizempfindung unter die Kratzschwelle (bei 33 % auf der visuellen Analogskala) absank.
  8. Brennreiz war auch bei SA geringer als bei NA.
  9. Wichtigster qualitativer Parameter, der sich besserte – auch bei SA: „sich auf nichts anderes mehr konzentrieren können“, „nervig“, „beängstigend“.
  10. Signifikante Verbesserung für deskriptive Einschränkung durch Juckreiz (z. B. „quälend“, „Schlaf raubend“, „unerträglich“, „nicht zu managen“) nur bei VA
  11. Sieben von 29 Patienten erkannten VA, fünf Patienten glaubten, dass die SA die VA sei; 17 waren sich unsicher.
- Die Autoren konnten zeigen, dass die Nadelung zweier Akupunkturpunkte, die in der Chinesischen Medizin als

antipruriginös und antiinflammatorisch wirkend beschrieben werden, eine signifikante Reduktion des Juckreizes bei erwachsenen Patienten mit Atopischem Ekzem hervorruft. Dieser Effekt wird zumindest in der präventiven Akupunktur auch durch die Schein-Akupunktur im gleichen Dermatom bzw. im Nachbardermatom hervorgerufen, was sich durch die Segmentanatomielehre, wie sie zuletzt von Wancura-Kampik [5] beschrieben wird, erklärt. Der Schein-Akupunkturpunkt am Arm lag unterhalb und medial vom Akupunkturpunkt 3 E 14 auf dem acromialen Anteil des Musculus deltoideus im Segment C5, während Di 11 im Dermatom C6 liegt. Der Schein-Akupunkturpunkt am Bein lag wie der Punkt Mi 10 im Segment S2 oberhalb des Verumpunktes auf dem Musculus rectus femoris.

Dass die therapeutische Linderung des Juckreizes und die Abnahme der Quaddel signifikant nur von der VA erreicht wird, lässt sich möglicherweise durch die höhere Reagibilität der Ekzemhaut auf Histamin insbesondere in den Gelenkbeugen erklären, die dann über die Einwirkung des Akupunkturpunkts Di 11 mittels Spinalnerv-RM-Neuropeptid-Bogen reduziert wird und nicht oder nur wenig über den höher gelegenen Schein-Akupunkturpunkt.

Dass sich präventiv dann keine Signifikanz zwischen VA und SA ergibt, ist möglicherweise auf die leichtere Konditionierung von Juckreiz und Kratzen bei sensibilisierten AE-Patienten zurückzuführen oder als sekundärer Histamineffekt, wie es die Autoren vermuten [6].

**Fazit:** Den Autoren sei gedankt, dass sie sich mit der bis heute oft schwierigen Therapie des Juckreizes auseinandersetzen und mit der Akupunktur einen neuen Weg beschreiben, Patienten in der Juckreizbewältigung zu unterstützen. Diese erste RCT-Studie an Patienten mit Atopischem Ekzem, die eine spezifische Akupunkturwirkung bei allergeninduziertem Juckreiz zeigte, beantwortet – wie die Autoren schildern – zwar nicht den komplexen Mechanismus der Akupunkturwirkung auf den Juckreiz, sie könnte jedoch in der Entwicklung weiterer Therapieoptionen bei Typ1-Sensibilisierungen hilfreich sein. Einflussfaktoren wie Außentemperatur, psychische Belastungen, direkte Berührungen, die Juckreiz modulieren, konnten durch das gut durchdachte Cross-Over-Design neutralisiert werden. Insofern könnte diese bemerkenswerte Studie weiteren Fragestellungen zur Behandlung des Juckreizes bei Atopischem Ekzem als Studien-Modell dienen und schon jetzt Akupunkteuren erklären, warum die Punkte Di 11 und Mi 10 beim Atopischem Ekzem zu Verbesserungen geführt haben.

**Anmerkung:** Die von Kritikern der Akupunktur zuweilen vertretene Meinung, dass spezifische Akupunktur sich nur unwesentlich von der Schein-Akupunktur in ihrer Wirksamkeit unterscheidet, konnte auch mit dieser Studie zugunsten der spezifischen Punktwirkung widerlegt werden. Dass Schein-Akupunktur über den Segmentbogen ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, wirksam ist, spricht dabei eher für die Wirksamkeit von Akupunktur auf den Gesamtorganismus, da sich über das Dermatom und das Myotom direkte Verbindungen zu den zentralen Arealen des Gehirns erreichen lassen, die beispielsweise für Juckreiz, aber auch für Schmerz und andere innere Prozesse zuständig sind. Insofern hat das Wort „Placebo“

in unserer wissenschaftlichen Forschung durch die Erkenntnisse der Segmentanatomie, aber auch in pharmakologischen Studien durch die neueren Erkenntnisse der Hirnforschung eine andere Bedeutung erfahren und muss unter diesem Aspekt neu interpretiert werden. Dafür haben Akupunkteure den Begriff „Schein-Akupunktur“ geprägt, der in der vorliegenden Rezension alternativ zum Originaltitel verwendet wurde. Da der Begriff „Placebo“ jedoch hochschulwissenschaftlichen Gebrauch für eine nicht zu definierende unspezifische Wirkung einer unspezifischen Materie, z. B. Milchzuckertablette, steht, ist dieser Begriff in der Akupunkturforschung mit tatsächlich stattfindendem Nadelstich ungeeignet.

## Literatur

1. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A et al. Influence of acupuncture on type 1 hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema—a blinded, randomized, placebo-controlled, cross-over trial, *Allergy* 2010;65:903–10
2. Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Br J Dermatol* 1987;117:771–7
3. Belgrade MJ, Solomon LM, Lichter EA. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Acta Derm Venereol* 1984;64:129–33
4. Pfab F, Hammes M, Backer M et al. Preventive effects of acupuncture on histamine-induced itch: a blinded, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1386–8
5. Wancura-Kampik I. *Segment-Anatomie*. 2008 Elsevier
6. Leknes SG, Bantick S, Willis CM, Wilkinson JD et al. Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of the allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol* 2007;97:415–22