

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Der Einfluss der Birkenpollenexposition auf das atopische Ekzem-  
eine prospektive Untersuchung an erwachsenen Patienten mit  
atopischem Ekzem mit und ohne Sensibilisierung gegen  
Birkenpollenallergene während der Birkenpollensaison 2009 in  
Norddeutschland**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**JAGODA GALECKA-SCHNELL**  
aus Posen

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Frau Prof. Dr. Regina Fölster-Holst  
2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Dietrich Kabelitz  
Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.2018  
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.04.2018

gez.: Frau Prof. Dr. Alena Buyx  
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.1</b>	<b>Das Atopische Ekzem</b> .....	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie .....	2
1.1.2	Diagnosekriterien .....	2
1.1.3	Ätiopathogenese .....	4
1.1.3.1	Genetik .....	4
1.1.3.2	Immunpathogenese .....	5
1.1.3.3	Provokationsfaktoren .....	8
1.1.4	Therapie .....	8
<b>1.2</b>	<b>Birkenpollen</b> .....	<b>10</b>
1.2.1	Die Warzenbirke/ <i>Betula verrucosa</i> ; Vorkommen / Epidemiologie .....	10
1.2.2	Aufbau der Pollen .....	11
<b>1.3</b>	<b>Atopisches Ekzem und Inhalationsallergene</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4</b>	<b>Aufbau der Haut</b> .....	<b>14</b>
<b>1.5</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Fragebögen</b> .....	<b>17</b>
2.1.1	Allgemeiner Fragebogen (Termin 1) .....	17
2.1.2	Fragebogen während der Studie (Termine 2-6) .....	18
<b>2.2</b>	<b>Klinische Kriterien</b> .....	<b>18</b>
2.2.1	SCORAD (Termin 1-6) .....	18
2.2.2	Juckreiz und Schlaflosigkeit (Termin 1-6) .....	19
2.2.3	Quantitativer Befall unterschiedlicher Hautareale .....	19
<b>2.3</b>	<b>Gesamt IgE und allergenspezifische IgE-Antikörper gegen diverse Typ I Allergene im Serum</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Pollenmessungen (Burkhard-Pollenfalle)</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Statistiken der erhobenen Parameter</b> .....	<b>22</b>
3.1.1	Beschreibung der Patienten .....	22
3.1.2	Charakterisierung der Patienten anhand der Birkenpollensensibilisierung .....	22
3.1.3	SCORAD .....	24
3.1.4	Juckreiz und Schlaflosigkeit .....	26
3.1.5	Subjektive Beurteilung des Hautzustandes durch die Patienten .....	29

3.1.6	Quantitativer Befall unterschiedlicher Hautareale.....	33
3.1.7	Gesamt IgE und spezifische IgE-Antikörper gegen Birke im Serum .....	38
<b>3.2</b>	<b>Statistische Modellierung und Hypothesentestung .....</b>	<b>40</b>
3.2.1	Abhängigkeit des Schweregrades des atopischen Ekzems (SCORAD) vom Untersuchungszeitpunkt und von der Birkenpollensensibilisierung.....	40
3.2.2	Abhängigkeit des Schweregrades des AE (SCORAD) vom Untersuchungszeitpunkt sowie von den Luft-exponierten- und von Kleidung-bedeckten Hautarealen .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>76</b>
7.1	Allgemeiner Fragebogen.....	76
7.2	Fragebogen während der Studie.....	78
7.3	SCORAD .....	80
7.4	Juckreiz und Schlaflosigkeit .....	81
7.5	Einverständniserklärung.....	82
7.6	Genehmigungen der Ethikkommission .....	87
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>88</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>89</b>



# Einleitung

## 1.1 Das Atopische Ekzem

Das atopische Ekzem (AE), auch atopische Dermatitis oder Neurodermitis genannt, ist eine chronisch rezidivierende, angeborene, entzündliche Hauterkrankung (Leung und Bieber 2003; Werfel et al. 2016). Klinisch äußert sie sich durch stark juckende, häufig schuppene, ekzematöse Hautveränderungen, die sich bevorzugt an den Knie- und Ellenbeugen zeigen (Jenneck et al. 2007; Werfel et al. 2014). Das AE manifestiert sich in zwei Drittel der Fälle im frühen Kindesalter und klingt häufig bis zum Erwachsenenalter ab.

Die multifaktorielle Ätiopathogenese ist bis heute nicht vollständig geklärt. Sie umfasst unter anderem die gestörte Barriere der Haut (Proksch et al. 2006), welche mit einem erhöhten Wasserverlust in betroffenen sowie nicht betroffenen Hautarealen und einer immunologischen Dysbalance einhergeht (Jensen et al. 2004; Boralevi et al. 2008; Kelleher et al. 2015). Zusätzlich spielt die Genetik eine entscheidende Rolle. So wurden 2006 Filaggrinmutationen als hohes Risiko zur Entstehung des AE identifiziert (Weidinger et al. 2006; Nemoto-Hasebe et al. 2009; Fölster-Holst et al. 2012; Kelleher et al. 2015). Neben der Genetik tragen Umwelteinflüsse wie Allergene und Irritantien zur atopischen Hautentzündung bei (Morgenstern et al. 2008; de Benedictis et al. 2009; Werfel et al. 2015).

AE gehört zum Formenkreis der atopischen Erkrankungen. Hierzu zählen auch die allergische Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma. Nach gewissen Gesetzmäßigkeiten folgen dem AE das Asthma und die allergische Rhinitis (der so genannte "Atopic March") (Spergel und Paller 2003; Spergel 2010; Fölster-Holst et al. 2011; Fölster-Holst 2014). Zwei Drittel der Patienten mit AE erkranken im Laufe ihres Lebens an einer allergischen Rhinokonjunktivitis und die Hälfte an einem allergischen Asthma bronchiale (Spergel et Paller 2003). Hierzu trägt eine Mutation im Filaggrin entscheidend bei (van den Oord und Sheikh 2009; Spergel 2010; Heimall und Spergel 2012).

Hauptpfeiler der Therapie sind die regelmäßige Rückfettung und die Karenz von Provokationsfaktoren (Mason et al. 2013; Werfel et al. 2014). Glukokortikosteroidhaltige Externa sind Mittel der ersten Wahl bei Exazerbation. In Regionen dünner Haut wie Gesicht und Hals sind die Calcineurin-Inhibitoren den

Glukokortikosteroiden vorzuziehen, da sie nicht mit dem Risiko einer Atrophie behaftet sind (Fölster-Holst und Christophers 2001; Jensen et al. 2009; Werfel et al. 2016).

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des atopischen Ekzems (AE) nimmt in den Industrieländern stetig zu (Olesen et al. 2005; Asher et al. 2006; Schmitz et al. 2012). Ursächlich hierfür scheint die Hygiene-Hypothese in Verbindung u.a. mit den Umweltfaktoren zu sein (Harris et al. 2001; Schmitz et al. 2012).

Bei 80% der Patienten mit AE liegt die Erstmanifestation innerhalb der ersten 2 Lebensjahre (Jenneck et al. 2007). Lee et al. haben bereits 2000 in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 15% für die Industrieländer festgestellt (Lee et al. 2000). 2012 lag die Prävalenz für die Entwicklung eines AE bei 13,2%, für die Entwicklung einer allergischen Rhinokonjunktivitis bei 10,7% und für die Entwicklung eines allergischen Asthmas bei 4,7% (Schmitz et al. 2012).

Bereits spezifische IgE Antikörper gegen Birkenpollen im Blut können einen wichtigen Prognosefaktor bei der Entwicklung einer Birkenpollenallergie im Erwachsenenalter darstellen (Schoefer et al. 2008). Jedoch ist eine Sensibilisierung nicht mit einer klinischen Relevanz gleichzusetzen.

AE-Patienten sind in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt (Kiebert et al. 2002; Hon et al. 2008).

### 1.1.2 Diagnosekriterien

Die Diagnose des atopischen Ekzems (AE) basiert auf der klinisch-dermatologischen Untersuchung des Patienten. Zusätzlich ist die Erhebung einer genauen Anamnese von Bedeutung. 1980 haben Hanifin und Rajka Diagnosekriterien aufgestellt, die klinische, anamnestische und immunologische Faktoren (siehe Tabelle 1) berücksichtigen (Hanifin und Rajka 1980).

## Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka

<b>Hauptkriterien</b> (mind. 3 müssen erfüllt sein)	<b>Nebenkriterien</b> (mind. 3 müssen erfüllt sein)
Pruritus	Xerosis (Hauttrockenheit)
atopische Eigen- und Familienanamnese	weißer Dermographismus
typische Morphologie und Verteilung - Kinder: Exsudative Läsionen im Bereich des Gesichts und der Streckseiten der Extremitäten	Ichthyosis vulgaris (Verhornungsstörung)/ verstärkte Hand und Fußlinienzeichnung/ Keratosis pilaris
Erwachsene: chronische Läsionen für Licheninifikation (flächennahe Infiltration der Haut mit Vergrößerung des Hautfelderung) in den Extremitäten	Hertoghe-Zeichen (Ausdünnung der lateralen Augenbraun)
chronisch oder chronisch rezidivierender Verlauf	Dennie-Morgan Falte (doppelte Unterliedfalte)
	positiver Pricktest auf Inhalations- und nutritive Allergene
	erhöhter Gesamt-IgE-Serumspiegel
	Unverträglichkeit gegen Wolle
	Mamillenekzeme
	Cheilitis sicca
	Hand- und Fußekzeme
	Glanznägel
	Superinfektionen
	Früher Krankheitsbeginn
	Rezidivierende Konjunktivitiden
	Pytriasis alba
	Pruritus durch Schwitzen
dirty neck (Hyperpigmentierung der Haut am Hals)	
halonierte Augen (dunkle Augenringe)	

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka (1980) für das atopische Ekzem. Zur Diagnosestellung müssen drei der Hauptkriterien und drei der Nebenkriterien vorliegen. Bei den Nebenkriterien sind besonders das Hertoghe-Zeichen und die Dennie-Morgan Falte charakteristisch (Jenneck et al. 2007).

1994 stellte die UK working party anhand der bestehenden Kriterien von Hanifin und Rajka eine überarbeitete Version dieser zusammen (Tabelle 2), welche die wichtigsten Diagnosekriterien vereinfacht darstellt und auf jedes Alter und jede Rasse übertragbar ist (Williams et al. I 1994; Williams et al. II 1994; Williams et al. III 1994).

#### Kriterien der UK working party

Pruritus der Haut in den letzten 12 Monaten + 3 von den folgenden 5 Kriterien	
	Beginn der Erkrankung vor dem 2. Lebensjahr
	Positive Anamnese bezüglich der Beugen- und Wangenekzeme
	Positive Anamnese bezüglich trockener Haut
	Atopie in der Eigen- oder Familienanamnese
	Sichtbares Ekzem der Beugen oder bei Kindern vor dem 4. Lebensjahr sichtbares Ekzem der Stirn oder/und Extremitäten

**Tabelle 2:** Kriterien der UK working party (Williams) für das atopische Ekzem (Williams et al. I 1994; Williams et al. II 1994; Williams et al. III 1994)

### 1.1.3 Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese des atopischen Ekzems (AE) unterliegt einer multifaktoriellen Genese, welche u.a. Genetik, immunologische Dysregulationen, Psyche sowie Provokationsfaktoren beinhaltet (Palmer et al. 2006; Takai und Ikeda 2011). Die Erkrankung ist in ihrem klinischen Bild sehr variabel, was letztendlich auf die Unterschiede in der Genetik und auch in den Provokationsfaktoren zurückzuführen ist (Eigenmann et al. 2011).

#### 1.1.3.1 Genetik

Eine positive Familienanamnese ist für die Einschätzung des Krankheitsrisikos von Bedeutung (Larsen et al. 1986; Schmitz et al. 2012). Das Risiko für ein Kind an einer atopischen Erkrankung (atopisches Ekzem, allergisches Asthma oder/und allergische Rhinokonjunktivitis) zu erkranken verdoppelt sich, wenn bei einem Elternteil ebenfalls eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis vorliegt. Ein verdreifachtes Risiko besteht bei Befall beider Eltern (Aberg 1993).

2006 wurde erstmals beschrieben, dass Filaggrinmutationen mit dem Auftreten des AE assoziiert sind (Weidinger et al. 2006; Palmer et al. 2006). 9% der gesunden europäischen Bürger sind ebenfalls Träger dieser Variante. Filaggrin ist ein wichtiges

Protein beim Aufbau der Barriere im Stratum corneum (Weidinger et al. 2006) und dient als Quelle für den natural moisturizing factor (NMF), welcher zur Hydratation der Haut beiträgt (Kezic et al. 2008). Ein epidermaler Barrieredefekt ist mit Wasserverlust durch die Haut verbunden (inside-outside) (Proksch et al. 2009; Kelleher et al. 2015). Zusätzlich erleichtert der Barrieredefekt die Hautpenetration für Provokationsfaktoren wie Pollenallergene (Boralevi et al. 2008; Proksch et al. 2009). Dieses kann eine Verschlechterung des Hautbildes zur Folge haben. Je höher der transepidermale Wasserverlust (TEWL= transepidermal water loss) des Individuums, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es im weiteren Lebensverlauf eine Sensibilisierung gegenüber Aeroallergene entwickelt (Boralevi et al. 2008; Kelleher et al. 2015). Ein erhöhter TEWL-Wert kann bereits bei Neugeborenen auf ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines AE hinweisen (Kelleher et al. 2015).

15-20 % der Patienten mit atopischem Ekzem zeigen eine Filaggrinmutation (Oyoshi et al. 2009), wobei diese Prävalenz bei schwerem AE auf 50% ansteigt. Die Mutation des Filaggrins ist auch mit der Ausbildung von allergischem Asthma und einer Nahrungsmittelallergie vergesellschaftet (Palmer et al, 2006).

Die Mutation im *SPINK5 Gen*, das für das Protein LEKTI (Lymphoepithelial Kazal-type related inhibitor), einem Proteaseinhibitor, kodiert ist, wird von einigen Autoren als ein zusätzlicher Entstehungsweg für das AE angesehen (Walley et al. 2001; Fortugno et al. 2012). Das konnte von anderen Autoren jedoch nicht bestätigt werden (Fölster-Holst et al. 2005; Hubiche et al. 2007). Die *SPINK 5 Mutation* ist für das Netherton-Syndrom verantwortlich, einer seltenen Form der Ichthyosen, die klinisch Veränderungen eines AE aufweist (Walley et al. 2001).

Esparza-Gordillo et al. konnten beobachten, dass eine Allelvariante auf dem Chromosom 11q13 bei einem Individuum das Risiko an einem AE zu erkranken um den Faktor 1.47 erhöht (Esparza-Gordillo et al. 2009).

### 1.1.3.2 Immunpathogenese

Das atopische Ekzem (AE) ist eine biphasische Erkrankung, die sich aus der initialen (akuten) und der chronischen Phase zusammensetzt. In der akuten Phase dominieren T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2) und in der chronischen Phase T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1) (Novak et al. 2003). In der akuten Phase sezernieren die Th2-Zellen u.a. IL-4, IL-5 und IL-13 (Akdis et al. 1999; Akdis et al. 2006). IL-4 und

IL-13 steuern den Antikörperklassenwechsel der B-Lymphozyten und führen zur vermehrten IgE Produktion. IL-4 ist zusätzlich für die Differenzierung der Th0-Zellen/naiven T-Helferzellen zu Th2-Zellen verantwortlich. IL-5 fungiert als Initiator der Proliferation und Differenzierung wie auch der funktionellen Aktivierung der eosinophilen Granulozyten. Die Prädominanz der Th2-Zellen mit ihren Leitzytokinen von IL-4, IL-5 und IL-13 ist mit einer Reduktion antimikrobieller Peptide (AMPs) und Filaggrin verbunden (Akdis et al. 2006; CA. Akdis und M. Akdis 2009). Die AMPs, wie z.B. Cathelicidin und Defensine, sind für die Abwehr der Haut gegen Bakterien, Viren und Pilze verantwortlich. Da in der Haut von AE-Patienten diese herunterreguliert sind, wird die Besiedlung der atopischen Haut mit z.B. *Staphylococcus aureus* ermöglicht (Ong et al. 2002; Rieg et al. 2005). Die Reduktion der antimikrobieller Peptide trägt somit u.a. zur Exazerbation des AE bei und den AMPs kommt eine ätiopatologische Bedeutung zu (Ong et a. 2002).

Die chronische Phase, bei der ein Wechsel von Th2-Zellen zu Th1-Zellen zu verzeichnen ist, findet nach 48 bis 72 Stunden nach Allergenkontakt durch IL-12 statt (Grewe et al. 1994; Trautmann et al. 2000).

Bei dem AE dominiert die durch Th2-Zellen gesteuerte Immunantwort, welche zur Chronifizierung der Erkrankung beiträgt und durch diverse immunologische Mechanismen aufrechterhalten wird (CA. Akdis und M. Akdis 2009).

Die verminderte Konzentration von IL-12 wird als ein wichtiger Faktor der Entstehung und Unterhaltung des AE angesehen (Romagani 2004; Meyts et al. 2006). IL-12 wird von eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und auch von inflammatorischen dendritischen Zellen sezerniert. Es fördert die Th1-Zellantwort, stimuliert die IFN- $\gamma$  Synthese, hemmt die IgE-Produktion und stellt einen Wachstumsfaktor für natürliche Killer- und T-Zellen dar (Akdis et al. 2003). Beim AE können im Serum deutlich höhere Konzentrationen an speziellen dendritischen Zellen wie z.B. CD141- und CD1a- Zellen gefunden werden, welche als Marker für die Th2 vermittelte Zellantwort stehen. Die IL-12 produzierende Fraktion der dendritischen Zellen ist währenddessen deutlich vermindert (Hayashi et al. 2013). Nach der Pollenexposition werden erhöhte Konzentrationen von CD1c Zellen in den epidermalen Zellen gemessen (Fölster-Holst et al. 2015). Dies weist auf eine wichtige Rolle der Pollenallergene bei der Exazerbation des AE durch die Aktivierung der Th2-Immunantwort hin. Auch IFN  $\gamma$ , GM-CSF und IL-2 tragen zur Chronifizierung bei (Akdis et al. 2003).

Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind u.a. für die Zytokinexpression sowohl der Th1- als auch der Th2-Zellen verantwortlich. Dies hat eine Inhibition der allergeninduzierten spezifischen T-Zellproliferation zur Folge (Jutel et al. 2006; Verhagen et al. 2006). Über ihre Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  hemmen die Tregs die IgE Antikörperproduktion. Gleichzeitig stimulieren sie die Produktion von nicht-inflammatorischen Isotypen IgG4 und IgA und hemmen die Effektorzellen der allergischen Entzündung (eosinophile und basophile Granulozyten, Mastzellen) (Akdis et al. 2006; Verhagen et al. 2006; CA. Akdis und M. Akdis 2009). Tregs können die über Th2-Zellen-vermittelte allergische Immunantwort hemmen und somit einen wichtigen Baustein für die spezifische Immuntherapie darstellen (Jutel et al. 2003; Jutel und Akdis 2011).

Es wurde diskutiert, ob eine Reduktion der Tregs vermehrt zu Allergien führt (Romagnani 2004). Zhang et al. konnten 2015 diese Hypothese bestätigen (Zhang et al. 2015). Sie wiesen in den Seren von Patienten mit AE nach, dass die Tregs die für das AE pathogenen CD8+CLA+T Zellen nicht in dem Maß inhibieren konnten, wie es der Fall von Tregs in den Seren der gesunden Probanden der Fall war (Zhang et al. 2015). Tregs können auch die IgE-Bildung unterdrücken (Meiler et al. 2008). Die Inaktivierung der Tregs führt zu verstärkten allergischen Reaktionen (CA. Akdis und M. Akdis 2009; Jutel und Akdis 2011).

Es lassen sich zwei Formen des AE unterscheiden: die extrinsische und die intrinsische Form. Die extrinsische Form ist mit erhöhten Gesamt-IgE-Serumwerten, dem Nachweis von allergenspezifischen IgE-Antikörpern und einer positiven Eigen- sowie Familienanamnese bezüglich Atopie charakterisiert (Suárez-Fariñas et al. 2013). Die intrinsische Form ist mit einem milderem Krankheitsbild assoziiert, weist normwertige Gesamt-IgE Werte auf und lässt spezifische IgE Antikörper und andere atopische Erkrankungen wie allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma vermissen (Fölster-Holst et al. 2006; Tokura Y. 2010).

Auch Antigen-präsentierende dendritische Zellen spielen eine pathogenetische Rolle beim AE (Oppel et al. 2000; Yoshida et al. 2014). Sie tragen den hochaffinen IgE-Rezeptor Fc $\epsilon$ RI, der die Aufnahme von Allergenen und somit die Präsentation für die T-Zellen erleichtert (Bieber et al. 1992; Yoshida et al. 2014).

Ebenso werden diverse Chemokine mit dem AE in Verbindung gebracht, wie u.a. CCL1 (TCA-3), CCL2 (MCP-1) und CCL13 (MCP-4). Sie sollen die Chemotaxis von Entzündungszellen zusammen mit Adhäsionsmolekülen induzieren und halten so die Entzündung des AE aufrecht (Homey et al. 2007).

### 1.1.3.3 Provokationsfaktoren

Zu den wichtigsten Provokationsfaktoren zählen Umweltfaktoren, Allergene und Irritantien (Darsow et al. 1999; Fölster-Holst et al. 2012; Schmitz et al. 2012).

Darüber hinaus sind Nahrungsmittel, Infektionserreger wie *Staphylococcus aureus* und psychische Belastungssituationen als Provokationsfaktoren des AE bekannt (Darsow und Ring 2005; Hauk 2008; Reich et al. 2010).

Besonders der Kontakt mit Inhalationsallergenen wie Hausstaubmilben und Pollen kann sich negativ auf das Hautbild auswirken, wie auch die neuste Studie von Werfel und Fölster-Holst bestätigen (Tan et al. 1996, Darsow und Ring 2005; Fölster-Holst et al. 2015; Werfel et al. 2015).

Bezüglich des AE und Provokationsfaktoren wird die Hygiene-Hypothese seit vielen Jahren diskutiert. Diese geht davon aus, dass eine keimarme Umgebung (z.B. keine Geschwister, zu viele Hygienemaßnahmen in der Wohnung) die Ausbildung eines funktionsfähigen Immunsystems verhindert (Strachan 1989; Strachan 2000; Harris et al. 2001; von Mutius 2007). Einer der Vorreiter dieser Hypothese ist Strachan, welcher die keimarme Umgebung als sehr bedeutsamen Trigger für die schnell fortschreitende Verschlechterung und den Progress des AE einstuft (Strachan 2000). Neuste Studien zählen die Geburt durch den Kaiserschnitt ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung eines AE. Sie führen dies u.a. auf den fehlenden Kontakt mit der vaginalen Mikroflora der Mutter zurück (Dahlen et al. 2016).

### 1.1.4 Therapie

Die wichtigsten beiden Säulen der Therapie des atopischen Ekzems (AE) sind die Karenz von Provokationsfaktoren und die regelmäßige Hautpflege (Wahn 2008; Kelleher et al. 2015). Die aktuelle deutsche AWMF S2k 013-027 Leitlinie zur Diagnose und Therapie des AE beschreibt vier Stufen der Therapie (siehe Tabelle 3). Diese orientieren sich an dem aktuellen klinischen Bild und dem Krankheitsverlauf. Zur akuten Behandlung sind nach wie vor Kortikosteroide das



Mittel der ersten Wahl (Werfel et al. 2014; Werfel et al. 2016, AWMF S2k 013-027 Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Neurodermitis Stand 03/15). Sie besitzen den stärksten antipruriginösen Effekt (Wahlgren 1999) und sollten nur kurz zur Anwendung kommen, um Nebenwirkungen wie Hautatrophie zu vermeiden (Fölster-Holst und Christophers 2001). Alternativ können topische Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt werden, die sich ebenfalls bei der Behandlung des AE bewährt haben (Jensen et al. 2009). Die Basis der Therapie des AE besteht in der konsequenten täglichen Hautpflege. Dies ist notwendig, um eine stabile Hautbarriere zu erreichen (Cork und Danby 2009; Fölster-Holst et al. 2012; Daehnhardt-Pfeiffer et al. 2012; Werfel et al. 2016). Lokalthérapeutika mit Harnstoffzusatz wirken positiv auf die Hydratation des Stratum corneum, verbessern die Hautbarriere und mildern den Juckreiz.

#### Stufentherapie des atopischen Ekzems

Stufe 4 Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Systemische immunmodulierende Therapie (Z.b. Cyclosporin A)
↑ ↓	
Stufe 3 Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Klasse 2-3 topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren (TCI ab 3LJ.)
↑ ↓	
Stufe 2 Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe, Klasse 1-2 topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren (TCI ab 3LJ.)
↑ ↓	
Stufe 1 Trockene Haut	Topische Basistherapie: Hydratation der Haut, Emollientien Vermeidung oder Reduktion der Triggerfaktoren

**Tabelle 3:** Darstellung der Neurodermitisstufentherapie aus der deutschen AWMF S2k 013-027 Leitlinie zur Therapie der Neurodermitis (Werfel et al. 2016; AWMF S2k 013-027 Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Neurodermitis Stand 03/15)

## 1.2 Birkenpollen

### 1.2.1 Die Warzenbirke/ *Betula verrucosa*; Vorkommen / Epidemiologie

Birken gehören zu der Ordnung der Buchenartigen (*Fagales*), zu der Familie der Birkengewächse (*Betulaceae*) und zur Gattung Birke. Es gibt zwischen 30-60 verschiedene Birkenarten (Furlow 1990; Atkinson 1992). Im Folgenden wird auf die in dieser Arbeit relevante Warzenbirke näher eingegangen.

Die Warzenbirke (*Betula verrucosa*), auch Hängebirke, Sandbirke oder Weißbirke genannt, ist ein sommergrüner Laubbaum, der in der nördlichen Hemisphäre bevorzugt zu finden ist (Furlow 1990; Burnie et al. 2003; Coombes 2012). Durch ihre silbrig-weiße, glatte Rinde, welche ihre Farbe dem darin enthaltenen Betulin verdankt und die mit zunehmendem Alter aufplatzt und borkig wird, ist dieser Baum sehr auffällig und leicht von anderen Bäumen zu unterscheiden (Roloff und Bärtels 1996; Burnie et al. 2003; Lüttge et al. 2010). Auch die hängenden Äste sind für die Warzenbirke charakteristisch (Coombes 2012). Sie kann eine Höhe von ca. 10-25 Meter erreichen (Roloff und Bärtels 1996; Burnie et al. 2003). Ihre Blätter sind eiförmig bis dreieckig/rautenförmig mit doppelt gesägtem Rand und einer Länge zwischen 4-7 Zentimetern (Roloff und Bärtels 1996; Burnie et al. 2003; Coombes 2012). Im Frühling sind die Blätter saftig grün gefärbt, im Herbst gehen sie ins goldgelbe über (Burnie et al. 2003; Coombes 2012)

*Betula verrucosa* ist einhäusig, sowohl weibliche als auch männliche Blüten kommen an einer Pflanze vor (Strasburger et al. 2002; Coombes 2012). Das kann einen Vorteil bei der Besiedlung von neuem Land bedeuten (Smith und Smith 2009). Die Blütenstände werden Kätzchen genannt und treten nicht zwittrig auf, sondern getrennt weiblich oder männlich. Optisch sind sie leicht zu unterscheiden: die weiblichen Kätzchen sind kürzer und aufrechter und die männlichen länger und hängend (Coombes 2012). Der Baum wird in der Blütezeit in Abhängigkeit vom Standort von Ende März bis Mitte Mai mit Hilfe des Windes bestäubt (Smith et Smith 2009; Coombes 2012). In dieser Zeit ist mit sehr großen Mengen an Birkenpollen in der Luft zu rechnen (Piotrowska-Weryszko und Weryszko-Chmielewska 2014).

Zwischen den Hochblättern in den Fruchtständen/Blütenständen befinden sich die Samen der Birke, die nicht mit den Pollen zu verwechseln sind (Roloff und Bärtels 1996; Strasburger et al. 2002; Coombes 2012). Sie reifen von Juli/August bis

September und werden danach durch den Wind weiträumig verbreitet. Die Reifung findet ca. 4-5 Wochen nach der Aussaat auf genügend feuchten Böden statt.

Birken werden als Pionierbäume bezeichnet, da sie relativ anspruchslos an ihren Standort sind (Strasburger et al. 2002). Um gedeihen zu können, brauchen Birken viel Licht (Burnie et al. 2003; Strasburger et al. 2002). Sie spielen im Ökosystem eine wichtige Rolle, zum Beispiel benötigen viele Vogelarten ihre Samen als Futter (Smith et Smith, 2009).

Als Nutzb Baum findet die Warzenbirke unter anderem in der Tischlerei und in der Medizin einen Platz (Burnie et al. 2003). In der traditionellen/häuslichen Medizin ist die Wirkung der harntreibenden, blutreinigenden Birkenblätter schon seit Jahrhunderten (seit dem 16Jh.) bekannt. Bei Nieren- oder Blasenerkrankungen kann Birkenblättertee eingesetzt werden (Masteiková et al. 2007). Birkensaft oder Teer aus der Rinde sollen bei Haar- und Hautproblemen, Gicht, Arthritis und Wassersucht helfen. Eine aus der Birkenrinde isolierte Säure soll auch antikanzerogene Wirkungen erzielen (Surowiak et al. 2009; Drag et al. 2009). Birkensaft wird durch Anschneiden der Rinde im Frühling gewonnen. Außerdem wirkt Birkenrinde antiseptisch, antibakteriell sowie entzündungshemmend (Laszczyk et al. 2006; Ebeling et al. 2014). So wird es z.B. als Betulin–Emulsion gegen Hautkrankheiten verwendet.

### 1.2.2 Aufbau der Pollen

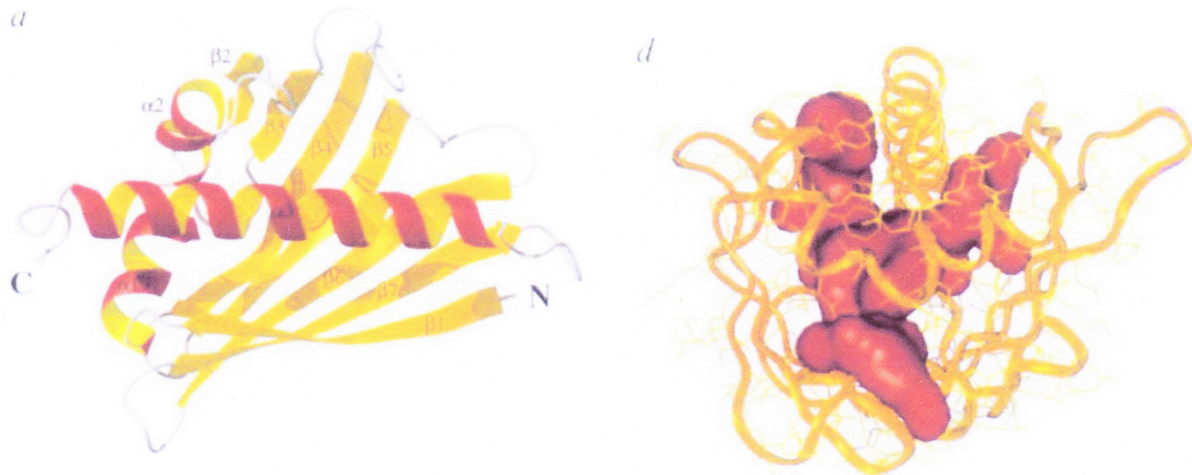
Das bedeutsamste Allergen der Birkenpollen ist das Bet v 1 der *Betula verrucosa* (Gajhede et al. 1996; Schöll et al. 2005; Seutter von Loetzen et al. 2014).

Die Struktur des Bet v 1 besteht aus einer siebensträngigen anti-parallelen  $\beta$  Hülle, welche das 25fach lange Ende des C-Endes der  $\alpha$ -Helix umhüllt. Die  $\beta$ -Hülle und das C-Ende der langen Helix werden von zwei aufeinanderfolgenden Helices getrennt.

Der hydrophobe Kern von Bet v 1 besteht aus dem Ende des C-Endes der  $\alpha$ 3-Helix, der  $\alpha$ 1- und  $\alpha$ 2-Helices und der Anwesenheit der hydrophoben Anteile der  $\beta$ -Stränge  $\beta$ 1,  $\beta$ 5,  $\beta$ 6 und  $\beta$ 7. Alle drei Helices sind amphipatisch bezüglich der hydrophoben Reste, welche in dieser Region zusammenlagern. Zwischen den drei Helices und der  $\beta$ -Hülle befindet sich eine große, gegabelte Höhle, welche sich durch die Struktur

zieht und drei Öffnungen an der Oberfläche des Proteins bildet (Gajhede et al. 1996) (siehe Abbildung 1).

### Birkenpollenstruktur



**Abb. 1:** Birkenpollenstruktur mit freundlicher Genehmigung von Prof. Gajhede, University of Copenhagen (Gajhede et al. 1996), a) Erklärung Aufbau siehe Text. d) Darstellung der o.g. Höhle

Diese Höhle in dem Allergen bildet die Bindestelle für den natürlichen Liganden. Es handelt sich um das organische Molekül Quercetin-3-O-sophorosid (Q3OS). Es wird vermutet, dass Q3OS als Partnermolekül fungiert und die allergische Wirkung des Birkenpollenallergens potenziert (Seutter von Loetzen et al. 2014). Daneben ist Q3OS für die Gelbfärbung der Pollen verantwortlich (Seutter von Loetzen et al. 2014).

Die Regionen der T-Zell-Epitope sind ohne spezifische strukturelle Präferenzen über fast die gesamte Bet v 1 Struktur verteilt. Die Allergene werden den T-Zellen während der HLA II Typisierung unabhängig von der tertiären Struktur des Bet v 1 präsentiert (Gajhede et al. 1996).

Das Pollenkorn der Birke weist eine dreieckige Form auf und besitzt zwei Membranen. Die innere (Intine) liegt der äußeren, der Exine, an. Letztere weist 3 spangenartige Poren (Keimfalten) auf, die die Identifizierung der Birkenpollen erleichtert (siehe Abbildung. 2).

### Birkenpolle



**Abb. 2:** Birkenpollen im Lichtmikroskop (Quelle: Fölster-Holst)

### **1.3 Atopisches Ekzem und Inhalationsallergene**

Birkenpollen sind ein weit verbreitetes Inhalationsallergen in Europa, Nordamerika und Teilen der südlichen Halbkugel (Schäppi et al. 1997; Mothes et al. 2004; Sekerková und Poláčková 2011). Das Hauptallergen der Birkenpollen, das Bet v 1a, ist das häufigste Umweltallergen, welches eine Typ 1-Immunreaktion hervorruft (Hartl et al. 2004; Kaul et al. 2016). Auf dieses reagieren über 100 Millionen Menschen weltweit allergisch.

Für die Bindung von Allergenen an IgE-Antikörper sind die IgE-Epitope ausschlaggebend. Sie bestehen aus mehreren Aminosäuren, die dreidimensionale Strukturen (wie ein Y aussehend) auf der Allergenoberfläche bilden. Antikörper vom Typ IgE binden mit der Fc-Region an Rezeptoren, die vor allem von Mastzellen, Basophilen und eosinophilen Granulozyten exprimiert werden. Treffen Allergene auf das zellgebundene IgE, so werden sie von zwei nebeneinander liegenden IgE-Molekülen quervernetzt. Das ist das Schlüsselereignis von Allergien vom Typ I (Hantusch und Jensen-Jarolim 2008). Dies hat eine Mastzelldegeneration mit Freisetzung von Histamin zur Folge.

Bet v 1 wird von bis zu 95% der Birkenpollen-sensibilisierten Patienten erkannt (Hantusch und Jensen-Jarolim 2008; Sekerková und Poláčková 2011). Spezifische IgE-Antikörper gegen Birke wurden bei 90% der untersuchten Patienten (71 Erwachsene, 107 Kinder) gefunden (Sekerková und Poláčková 2011).

Diskussionen zum Einsatz einer spezifischen Immuntherapie (SIT) gegen Bet v 1 beim AE werden bereits seit Anfang des Jahrtausends geführt (Hochreiter et al. 2003; Asero 2004). Neben der allergischen Rhinitis soll sich die SIT nicht nur positiv auf das orale Allergiesyndrom, sondern auch auf das Hautbild des AE auswirken (Asero 2004; Novak et al. 2012). Durch die SIT soll die Produktion von Th1- und CD8-Zellen gesteigert werden und somit gegen eine Entwicklung einer Th2-Immunantwort wirken. Bereits bestehende allergische Reaktionen sollen durch diese Verfahren vermindert werden (Hochreiter et al. 2003).

#### **1.4 Aufbau der Haut**

Die Haut ist mit einer Gesamtfläche von 1,5-2 m<sup>2</sup> sowie einem Gewicht von 3,5-10kg das größte Organ unseres Körpers (Moll 2005). Sie bildet eine Barriere für die Umwelt, schützt uns u.a. vor Wasserverlust und vor Mikroorganismen (Norlen 2001; Proksch et al. 2006; Kelleher et al. 2015). Die äußere Schicht, die Epidermis, besteht aus mehrschichtigem, verhorntem Plattenepithel (Norlen 2001; Lademann 2013). Die einzelnen Keratinozyten sind untereinander vernetzt, das gilt auch für die Korneozyten im Stratum corneum. Zwischen den Korneozyten befinden sich Lipide, welche auch für die Erhaltung der Barrierefunktion verantwortlich sind (Chamlin et al. 2002; Weidinger et al. 2006; Proksch et al. 2009; Lademann 2013). Die darunterliegende Dermis erstreckt sich bis zum subkutanen Fettgewebe (Moll 2005; Lademann 2013). Hier befinden sich Blutgefäße und Nerven (Lademann 2013). Die dominierenden Zellen in der Dermis sind die Fibroblasten (Moll 2005).

Die Haut wird von Haarfollikeln und Schweißdrüsen penetriert. Diese Strukturen stellen Schwachstellen in der epidermalen Barriere dar (Schaefer und Lademann 2001).

## 1.5 Fragestellung

Ziel der Arbeit war die Beantwortung folgender Fragen:

- 1) Haben Birkenpollen einen Einfluss auf das atopische Ekzem?
- 2) Wenn ja, gibt es Unterschiede zwischen Patienten mit Birkenpollensensibilisierung und Patienten ohne Birkenpollensensibilisierung?
- 3) Gibt es klinische Unterschiede zwischen von Kleidung-bedeckten Hautarealen und solchen, die der Luft und damit den Pollenallergenen ausgesetzt sind?

## 2 Methoden

Die Studie erfolgte in der Vor-, Haupt- und Nachsaison des Birkenpollenfluges von März bis Juni 2009 an den Hautkliniken der Universitäten Kiel und Hannover. Der Beginn der Saison wurde definiert mit dem Auftreten der ersten Birkenpollen, die mit Hilfe der Burkhard Pollenfalle gemessen wurden. Die Pollenfalle steht auf dem Dach der dermatologischen Klinik in Kiel. Hannover bediente sich der regionalen Pollenflugvorhersage.

Es wurden 55 erwachsene Patienten mit einem atopischen Ekzem (AE) gemäß der Kriterien von Hanifin und Rajka (Hanifin und Rajka, 1980) eingeschlossen.

Insgesamt wurden sechs Termine wahrgenommen:

**Termin 1** = vor dem Birkenpollenflug, wird im weiteren Verlauf als Vorsaison bezeichnet

**Termin 2** = zum Zeitpunkt kurz nach dem höchsten Birkenpollenflug, wird im weiteren Verlauf als Peak bezeichnet

Termin 3 = 1 Woche nach Peak, wird nicht in die Wertung eingeschlossen

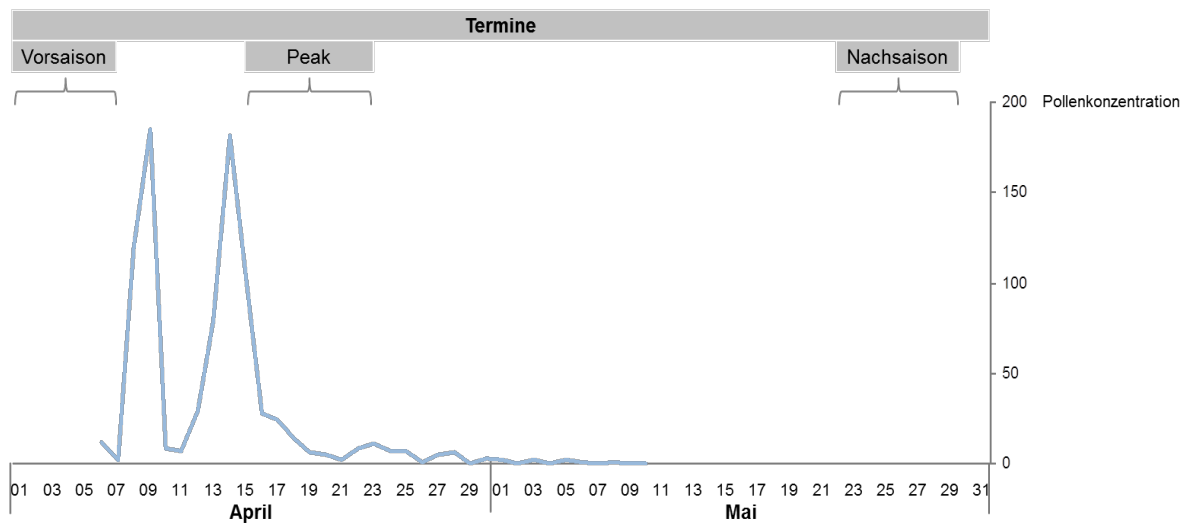
Termin 4 = 2 Wochen nach Peak, wird nicht in die Wertung eingeschlossen

**Termin 5** = nach dem Birkenpollenflug, wird im weiteren Verlauf als Nachsaison/Saisonende bezeichnet

Termin 6 = 2 Wochen nach Saisonende, wird nicht in die Wertung eingeschlossen

Für die Endauswertung wurden Daten zum Termin 1 (Vorsaison), Termin 2 (Peak) und Termin 5 (Nachsaison) dargestellt (siehe Abbildung 3).

## Übersicht Termine Endauswertung



**Abb. 3:** Termine (Vorsaison, Peak und Nachsaison) in Abhängigkeit vom Birkenpollenflug 2009 (blaue Kurve)

Der 2. Termin (Peak) wurde bewusst kurz nach dem Birkenpollenpeak bzw. ca. 10 Tage nach der Registrierung erster Birkenpollen gewählt, da eine Latenzphase für die Entwicklung der Hautsymptome bekannt ist (Werfel et al. 2015).

Zu den Terminen wurden der Schweregrad des AE (SCORAD), der Juckreiz und die Schlaflosigkeit (siehe Anhang 7.3) erhoben. Bei dem 1. Termin füllten die Patienten zusätzlich den „Allgemeinen Fragebogen“ aus, der sich auf die Vorgeschichte bezieht.

Bei den Terminen 2.-6. wurde der Fragebogen „Während der Studie“ beantwortet. Dieser bezieht sich auf die Beschwerden in der Zeit zwischen den Terminen. Blutabnahmen zur Bestimmung des IgE's und der spezifischen IgE-Antikörper erfolgten am 1., 4. und 6. Termin. Ab CAP-Klasse 2 („Capacity-Klassen“ von 0-6) erfolgte die Einteilung in die Birkenpollen-sensible Patientengruppe, CAP-Klasse 0 und 1 wurden als Birkenpollen-nicht-sensibel eingestuft. Die Höhe der CAP-Klasse beruht auf der gemessenen Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper im Serum. Andere Pollenarten wie z.B. Erle oder Hasel, die im selben Zeitraum flogen, wurden in deutlich geringerer Anzahl ermittelt und konnten als nicht relevant für unsere Fragestellung eingestuft werden. Weitere Provokationsfaktoren wie Umwelteinflüsse oder Stress wurden anhand der anamnestischen Angaben ebenfalls als nicht relevant angesehen.



Die Patientendaten wurden mittels Kodierung anonymisiert.

Die Belastung mit Birkenpollen in der Saison 2009 ist in Abbildung 3. dargestellt. Der Untersuchungszeitraum für die Erhebung der Befunde in der Vorsaison reicht vom 26.03. bis 07.04.2009, d.h. bis unmittelbar vor dem Beginn der Birkenpollenbelastung. Der Untersuchungszeitraum für die Erhebung der Befunde zum Zeitpunkt Peak, hier kurz nach dem höchsten Birkenpollenflug, reichte vom 16.04.2009 bis zum 23.04.2009 und die Befunde der Nachsaison wurden im Zeitraum vom 21.05.2009 bis zum 30.05.2009 erhoben.

Der Gebrauch von topischen Kortikosteroiden oder systemischen Antihistaminika war zur jeder Zeit erlaubt und wurde bei den Terminen 2-6 abgefragt. Die erhobenen Daten wurden zuletzt jedoch als nicht relevant im Sinne der Fragestellung erachtet.

Die Genehmigung der Ethikkommission (Aktenzeichen D 411/08) sowie die Einverständniserklärungen der Patienten lagen vor Beginn der Studie vor (siehe Anhang 7.6).

## **2.1 Fragebögen**

### **2.1.1 Allgemeiner Fragebogen (Termin 1)**

Die in dem Fragebogen erhobenen Daten betrafen folgende Items zur Vorgeschichte des Patienten:

- Erstmanifestationsalter des atopischen Ekzems (AE)
- Familienanamnese (AE, Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis)
- Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis (Erstmanifestationsalter, Triggerfaktoren, Behandlung)
- Orales Allergiesyndrom
- Hautpflege (aktuell 2009 und des Vorjahres 2008)
- Begleiterkrankungen und entsprechende Medikation
- spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierungsbehandlung) (siehe Anhang 7.1)

### 2.1.2 Fragebogen während der Studie (Termine 2-6)

Die erhobenen Daten des Fragebogens betrafen folgende subjektive Items:

- Änderungen des Hautbefundes aktuell im Vergleich zur vorherigen Visite/Termin (deutlich gebessert, leicht gebessert, keine Veränderung, leicht verschlechtert, deutlich verschlechtert) (siehe Anhang 7.2).
- Hautareale, die von der Änderung betroffen waren (Gesicht, Augenlider, Handrücken/Unterarme, andere Lokalisationen)
- Medikamente, die zur Behandlung des AE eingesetzt wurden (Kortison Creme/Salbe, Kortison Tabletten, Pimecrolimus Creme, Tacrolimus Salbe, Antihistaminika).

Der Fragebogen sollte die subjektiven Einschätzung des Patienten bezüglich seines aktuellen Hautzustandes widerspiegeln.

## 2.2 Klinische Kriterien

### 2.2.1 SCORAD (Termin 1-6)

Zur Bestimmung des Schweregrades des atopischen Ekzems (AE) wurde als klinisches Instrument der SCORAD (Score of atopic dermatitis) gewählt, der von der „European Task Force on Atopic Dermatitis“ (the SCORAD index 1993) erstellt wurde (European Task Force on Atopic Dermatitis 1993). Der SCORAD setzt sich aus objektiven (Ausdehnung und Intensität der betroffenen Hautareale) und subjektiven Parametern (Juckreiz und Schlaflosigkeit) zusammen. Die Beurteilung der Ausdehnung des AE folgt der Neunerregel unter Berücksichtigung des Alters. Die Intensität umfasst die morphologischen Kriterien wie Erythem, Ödem/Papel, Nässen/Krusten, Exkoration und Licheninifikation der befallenen Hautareale. Die Trockenheit wird anhand der nicht befallenen Haut festgelegt. Mittels einer Formel, bestehend aus den eben genannten Parametern, wird der SCORAD berechnet (Anhang 7.3).

### 2.2.2 Juckreiz und Schlaflosigkeit (Termin 1-6)

Juckreiz und Schlaflosigkeit wurden von den Patienten durch eine visuelle Analogskala von 0-10 (von kein Juckreiz bis unerträglicher Juckreiz bzw. Schlaflosigkeit) erfasst. (Anhang 7.4)

### 2.2.3 Quantitativer Befall unterschiedlicher Hautareale

Als zusätzliche objektive Messgröße wurde der prozentuelle Befall der Haut ermittelt. Erst wurde der prozentuelle Befall der gesamten Haut unter Zuhilfenahme des SCORAD Bogens (anhand dessen Kriterien, u.a. Neunerregel) dokumentiert. Danach wurden einzelne Hautpartien in Luft-exponierte-Areale (Gesicht, Hals, Unterarme, Hände und Unterschenkel) und in von Kleidung-bedeckte Hautareale (Rumpf, Oberarme, Oberschenkel und Füße) unterteilt und jeweils als 100% Gesamtfläche gewertet. Da das Gesicht ständig dem Pollenflug ausgesetzt war, anders als z.B. Unterarme oder Unterschenkel, die im April und Mai eventuell nicht täglich den Birkenpollen exponiert waren, wurde das Gesicht zusätzlich separat und ebenfalls als 100% Gesamtfläche betrachtet. Alle prozentuellen Werte wurden mit Zuhilfenahme des SCORAD Bogen (siehe Anhang 7.3) von einer Person ausgewertet.

## **2.3 Gesamt IgE und allergenspezifische IgE-Antikörper gegen diverse Typ I Allergene im Serum**

Der Gesamt-IgE-Spiegel und die allergenspezifischen IgE-Antikörper gegen diverse Typ I Allergene im Serum (Birke, Erle, Hasel, Beifuß, Dermatophagoides pteronissinus, Dermatophagoides farinae, Katzenschuppen, Haselnuss und grüner Apfel) wurden mit dem CAP-System-FEIA (Pharmacia, Freiburg) gemessen. Es handelt sich um einen Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assay (FEIA), einer Weiterentwicklung der ELISA-Technik (Enzyme-linked-immunosorbent-assay).

Die quantitative Bestimmung der Gesamt IgE erfolgt mit der Erstellung einer Standardkurve. Die Konzentration wird dabei in kU/l gemessen.

Die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper wird durch den Vergleich mit einem Referenzsystem erstellt, somit wird eine quantitative Darstellung der Werte erreicht, die in CAP-Klassen von 0 bis 6 angegeben werden.

Eine Sensibilisierung (Nachweis spezifischer Antikörper gegen Birkenpollen) wurde ab der CAP-Klasse 2 ( $\geq 2$ ;  $\geq 0,7$  kU/ml) als positiv angesehen.

Die Blutentnahmen zur Gewinnung des Serums erfolgten bei allen Patienten zu den Terminen 1., 4. und 6 (siehe unter Methoden (Kapitel 2)).

## 2.4 Pollenmessungen (Burkhard-Pollenfalle)

Mit Hilfe der Burkhard Pollenfalle wurde täglich die Menge der Birkenpollen in der Luft bestimmt (siehe Abbildung 4). Mit einer im unteren Teil der Falle eingebauten Pumpe werden 10 Liter Luft pro Minute einschließlich der Luftpartikel in den oberen Anteil gesaugt. Die Luftpartikel setzen sich auf einen mit Vaseline beschichteten Streifen, der an einer Trommel fixiert ist, ab. Dieser wurde täglich gewechselt und mikroskopisch analysiert.

### Burkhard Pollenfalle



**Abb. 4:** Burkhard Pollenfalle auf dem Dach der Universitätshautklinik in Kiel (Schleswig-Holstein) zeigt Frau Prof. Fölster Holst als Assistenzärztin bei der Entnahme des Streifens zur mikroskopischen Analyse der Pollen, 1987

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware R Version 3.2.2 durchgeführt (R Core Team 2015: R: A Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>).

Stetige Parameter wurden deskriptiv durch Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median sowie das erste und dritte Quartil beschrieben, während diskrete Parameter durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt wurden. Der gepaarte Vergleich zwischen bedeckter und unbedeckter Haut hinsichtlich der Verschlechterung des atopischen Ekzems (AE) wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig getestet und ein P-Wert  $< 0.05$  wurde als signifikant betrachtet. Der Zusammenhang zweier stetiger Merkmale wurde mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizients beschrieben. Entsprechende grafische Darstellungen veranschaulichen die Daten z.B. Boxplots für stetige und Balkendiagramme für diskrete Parameter sowie Streudiagramme für Zusammenhänge zweier stetiger Parameter.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistiken der erhobenen Parameter

##### 3.1.1 Beschreibung der Patienten

Es wurden insgesamt 55 Patienten eingeschlossen. Davon waren 37 Patienten weiblich und 18 Patienten männlich. Das mittlere Alter der Patienten betrug 37.9 Jahre mit einer Spanne von 18 bis 73 Jahren (Frauen 18 bis 67 Jahre, Männer 18 bis 73 Jahre). Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Diese zeigt, dass fast doppelt so viele weibliche wie männliche Patienten teilnahmen (Tabelle 4).

##### Demographische Daten

		gesamtes Patientengut
Patienten	N (%)	55 (100)
Geschlecht	weiblich N (%)	37 (67.3)
	männlich N (%)	18 (32.7)
Alter (in Jahren)	Mittelwert (Std.)	37.9 (13.2)

**Tabelle 4:** Patientenkohorte unterteilt in männlich und weiblich; n= 55

Insgesamt wurden von 57 Patienten Daten erhoben. 2 Patienten wurden nicht in die Endauswertung einbezogen, da Daten zu weniger als 5 Terminen vorhanden waren, so dass insgesamt Daten von 55 Patienten ausgewertet wurden.

##### 3.1.2 Charakterisierung der Patienten anhand der Birkenpollensensibilisierung

Die Patienten wurden, basierend auf dem Ergebnis eines Fluoreszenz-Immunoassays (CAP-FEIA, Pharmacia, Freiburg), mit dem das Birkenpollenspezifische IgE quantitativ bestimmt wurde, in CAP-Klassen („Capacity-Klassen“) eingeteilt (0 bis 6). Eine Sensibilisierung ist ab einer CAP-Klasse  $\geq 2$  gegeben. Dies

erfolgte gemäß der Ergebnisse der ersten Blutentnahme, fehlende Daten wurden mit den Ergebnissen der Blutentnahme am Termin IV ergänzt. Es waren 33 von 55 Patienten sensibilisiert. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich, dass von 37 weiblichen Patienten 20, von 18 Männern 13 sensibilisiert waren. Die geschlechtsabhängige Verteilung der Birkenpollensensibilisierung bzw. CAP-Klassen ist in der Tabelle 5 dargestellt.

Birkenpollensensibilisierung (Einteilung anhand der CAP-Klassen) in Abhängigkeit vom Geschlecht

		Patienten		
		mit Birkenpollensensibilisierung/ CAP-Klasse $\geq 2$	ohne Birkenpollensensibilisierung/ CAP-Klasse $< 2$	gesamtes Patienten- gut
Patienten	N (%)	33 (60.0)	22 (40.0)	55 (100)
Geschlecht	weiblich N (%)	20 (60.6)	17 (77.3)	37 (67.3)
	männlich N (%)	13 (39.4)	5 (22.7)	18 (32.7)
Alter (Jahre)	Mittelwert (Std.)	41.5 (12.5)	32.5 (12.8)	37.9 (13.2)

**Tabelle 5:** Birkenpollensensibilisierung (Einteilung anhand der CAP-Untersuchung) in Abhängigkeit vom Geschlecht; n= 55

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit von atopischen Erkrankungen der Patienten. Allergische Rhinokonjunktivitis wurde von 37 Patienten angegeben, von denen 25 auch eine Birkenpollensensibilisierung aufwiesen. Allergisches Asthma gaben 20 Patienten an. Hier konnte erneut beobachtet werden, dass die größere Patientenanzahl (14 von 20) eine Birkenpollensensibilisierung aufwies. Das orale Allergiesyndrom wurde von 24 Patienten angegeben. Erneut dominierte die Anzahl der Birkenpollen-sensibilisierten Patienten (19 von 24).

Prävalenz atopischer Erkrankungen bei Patienten mit und ohne Birkenpollensensibilisierung

		Patienten		
		mit Birkenpollensensi- bilisierung	ohne Birkenpollensensi- bilisierung	gesamtes Patientengut
Patienten	N (%)	33 (60.0)	22 (40.0)	55 (100)
allergische Rhinokonjunktivitis	N (%)	25 (75.8)	12 (54.5)	37 (67.3)
allergisches Asthma	N (%)	14 (42.4)	6 (27.3)	20 (36.4)
orales Allergiesyndrom	N (%)	19 (57.6)	5 (22.7)	24 (43.6)

**Tabelle 6:** Allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und orales Allergiesyndrom bei Patienten mit und ohne Birkenpollensensibilisierung; n= 55

**Im Folgenden werden die Daten der drei wichtigsten Termine Vorsaison, Peak und Nachsaison (Termin 1,2 und 5) im Sinne der Fragestellung aufgeführt und miteinander verglichen.**

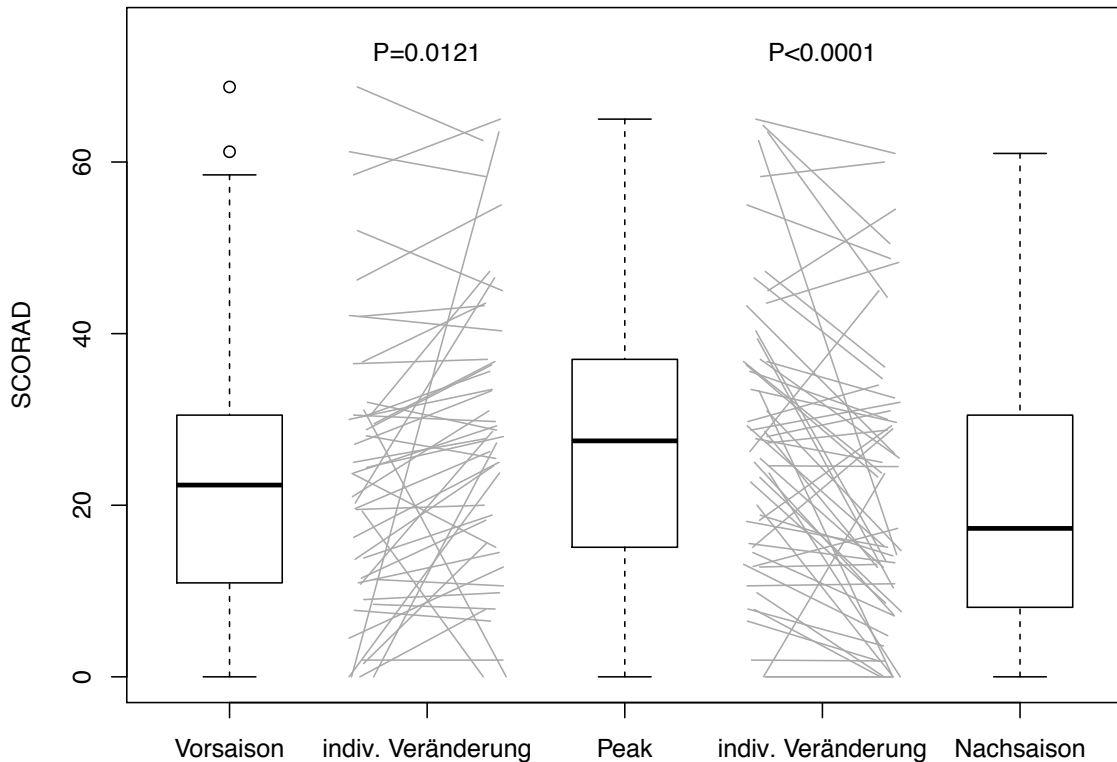
### 3.1.3 SCORAD

Die deskriptiven Statistiken zur Erhebung des SCORAD sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Unabhängig vom Sensibilisierungsstatus bezüglich der Birkenpollen ist in Abbildung 5 zu erkennen, dass es während des Birkenpollenfluges zu einem Anstieg des SCORAD Wertes kommt. Dabei ist der Anstieg des SCORAD statistisch signifikant ( $p= 0.0121$ ) (von Vorsaison zum Termin Peak). Auch der Abfall des SCORAD, verglichen vom Zeitpunkt Peak zur Nachsaison, erreicht statistisch signifikante Werte ( $p < 0.0001$ ) und ist zum Zeitpunkt Nachsaison niedriger als zur Vorsaison.



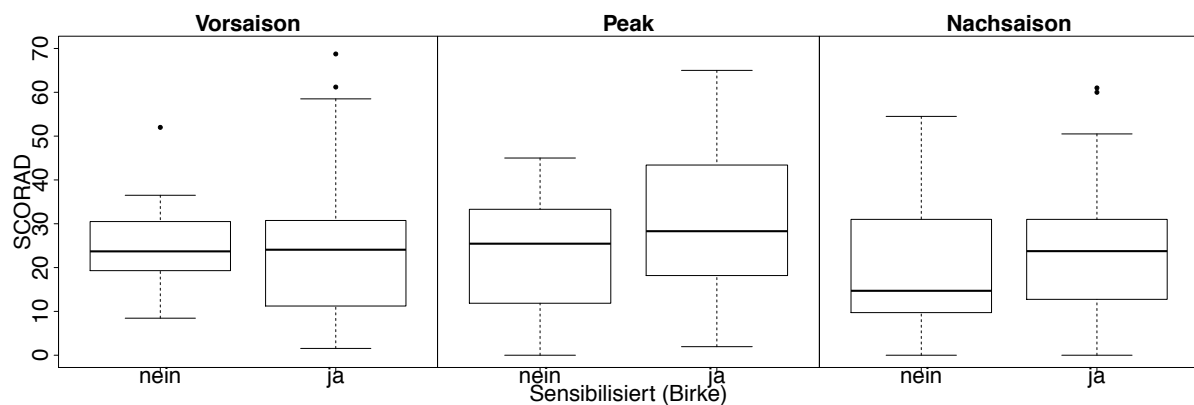
## SCORAD



**Abb. 5:** SCORAD in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt (Vorsaison, Peak, Nachsaison), unabhängig von der Birkenpollensensibilisierung; n= 53

Auf der nachfolgenden Abbildung 6 wird der SCORAD abhängig von der Birkenpollensensibilisierung dargestellt.

### SCORAD in Abhängigkeit von der Birkenpollensensibilisierung



**Abb. 6:** Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) als Boxplotdiagramm in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt (Vorsaison, Peak, Nachsaison) und von der Birkenpollensensibilisierung; n= 53

Insgesamt zeigt sich ein höherer SCORAD bei Birkenpollen-sensibilisierten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt Vorsaison gegenüber Birkenpollen-nicht-sensibilisierten Patienten. Dieses lässt sich auch zum Untersuchungszeitpunkt Peak feststellen. Zum Untersuchungszeitpunkt Nachsaison stellen sich die ursprünglichen Verhältnisse, bei Birkenpollen-sensibilisierten Patienten auf etwas niedrigerem Niveau, wieder ein. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkohorten bezüglich des SCORAD-Anstiegs während der Birkenpollenexposition festgestellt werden ( $p= 0.934$ ), ein signifikanter Unterschied war jedoch für die Birkenpollen-sensiblen Patienten vs. Birkenpollen-nicht-sensible Patienten mit dem Abklingen der Birkenpollensaison zu erkennen ( $p= 0.028$ ).

Zum Termin Peak lagen Daten von 54 Patienten vor (1 Birkenpollen-sensibilisierter Patient fehlte) und zum Termin Nachsaison konnte jeweils 1 Patient aus jeder Gruppe nicht mit einbezogen werden, so dass Daten von 53 Patienten eingeschlossen wurden. Die o.g. fehlenden Termine wurden von den Patienten nicht wahrgenommen und konnten somit nicht ausgewertet werden.

#### 3.1.4 Juckreiz und Schlaflosigkeit

Die folgende Tabelle 6 zeigt die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit in Abhängigkeit vom Birkenpollensensibilisierungsstatus

Juckreiz und Schlaflosigkeit in Abhängigkeit vom Birkenpollensensibilisierungsstatus und der Pollenkonzentration zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

	Vorsaison	Peak	Nachsaison
Pollenkonzentration (m <sup>3</sup> Luft/24h)	1	185	1
Juckreiz (Birkenpollen-sensible Patienten) visuelle Analogskala 0-10	3.2	3.8	3.3
Juckreiz (Birkenpollen-nicht-sensible Patienten) visuelle Analogskala 0-10	3.4	4.0	3.6
Schlaflosigkeit (Birkenpollen-sensible Patienten) visuelle Analogskala 0-10	1.4	1.1	1.1
Schlaflosigkeit (Birkenpollen-nicht-sensible Patienten) visuelle Analogskala 0-10	1.6	1.2	1.6

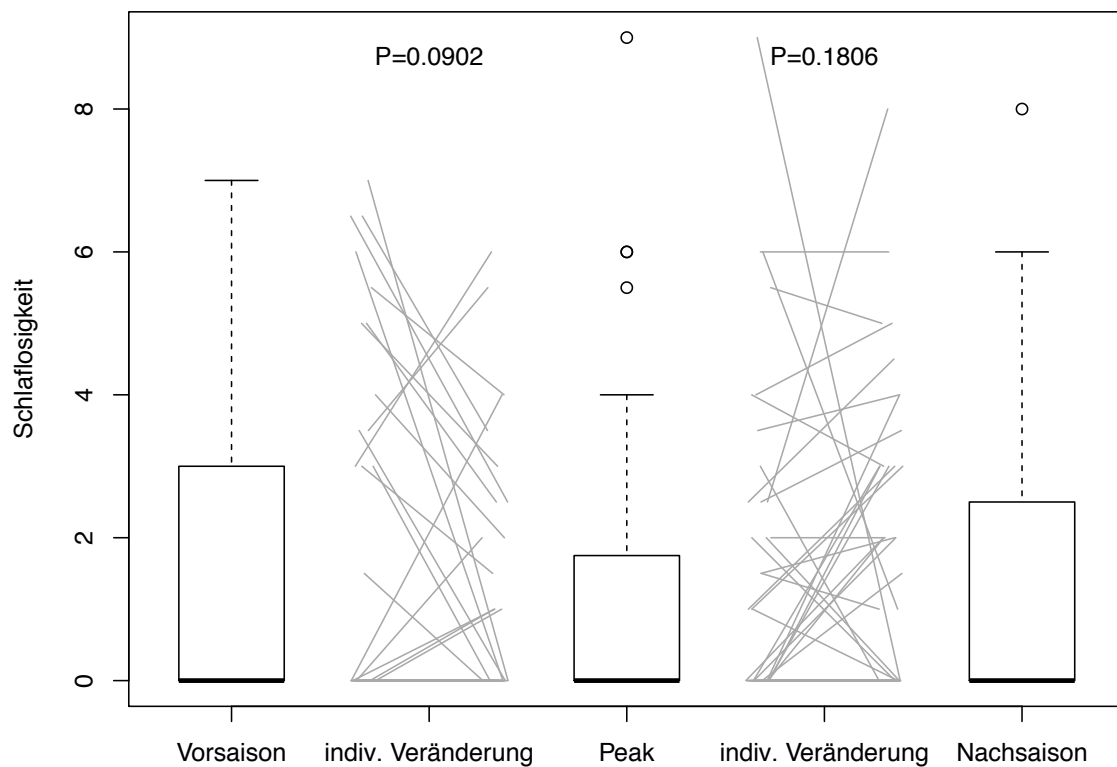
**Tabelle. 6:** Juckreiz und Schlaflosigkeit in Abhängigkeit vom Birkenpollensensibilisierungsstatus zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Fölster-Holst et al., 2015); n= 53

Im Folgenden sind jeweils die Mittelwerte angegeben. Während der Juckreiz eine Zunahme zum Zeitpunkt Peak zeigt (Birkenpollen-sensibilisierte: Vorsaison 3.2 vs Peak 3.8; Birkenpollen-nicht-sensibilisierte: Vorsaison 3.4 vs. Peak 4.0), fällt Schlaflosigkeit mit Zunahme des Birkenpollenfluges ab (Birkenpollen-sensibilisierte: Vorsaison 1.4 vs. Peak 1.1 Birkenpollen-nicht-sensibilisierte: Vorsaison 1.6 vs. Peak 1.2).

Bezogen auf das gesamte Patientengut wurde mit steigender Birkenpollenkonzentration eine Zunahme des Juckreizes gezeigt (Vorsaison zu Peak:  $p < 0.1$ ). Die Reduktion des Juckreizes war ebenfalls nicht signifikant (von Peak zur Nachsaison:  $p > 0.1$ ). Es ließ sich hinsichtlich des Juckreizes kein signifikanter Unterschied zwischen Birkenpollen-sensibilisierten und Birkenpollen-nicht-sensibilisierten Patienten feststellen.

Die Schlaflosigkeit nimmt mit der Birkenpollenkonzentration ab, Signifikanz wird nicht erreicht ( $p=0.0902$ ) (siehe Abbildung 7). Es lassen sich keine Unterschiede zwischen den Sensibilisierten und Nicht-Sensibilisierten feststellen.

#### Schlaflosigkeit zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

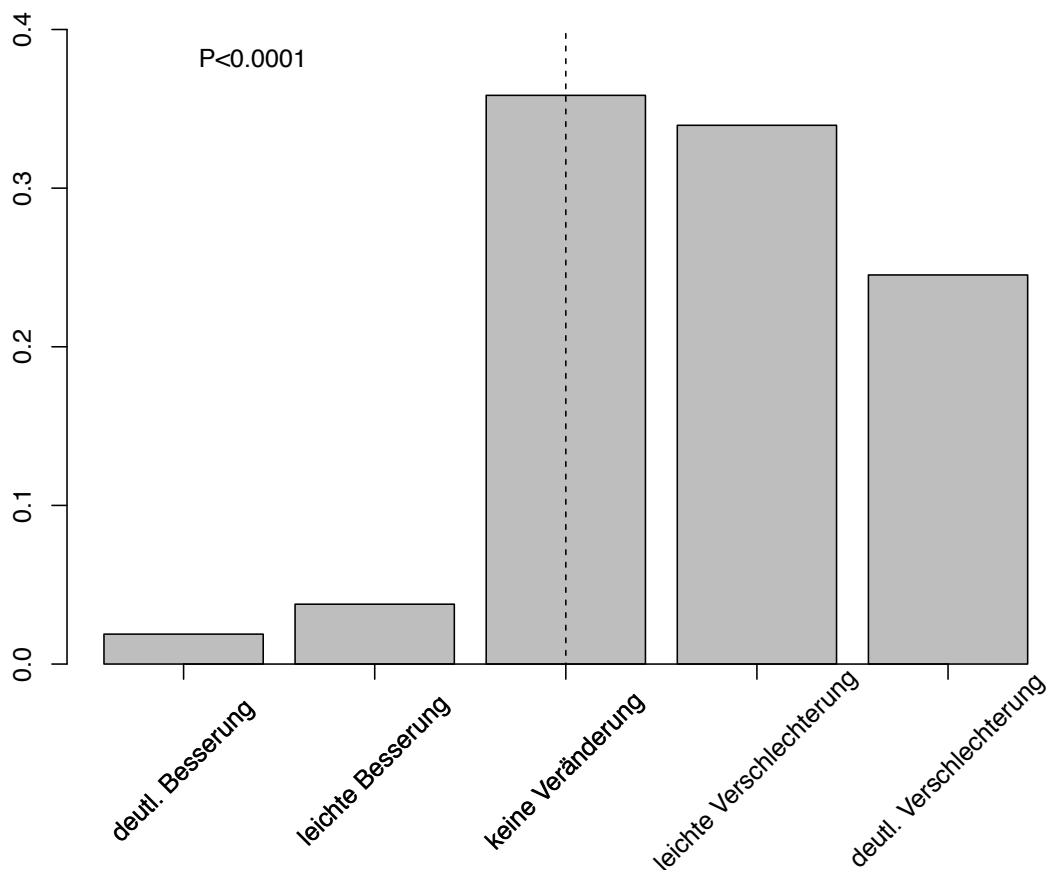


**Abb. 7:** Schlaflosigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt (Vorsaison, Peak, Nachsaison), das gesamte Patientenkollektiv ist dargestellt; n=53 Patienten

### 3.1.5 Subjektive Beurteilung des Hautzustandes durch die Patienten

Parallel zum SCORAD beurteilten die Patienten ihren Hautzustand anhand einer fünfstufigen Skala (stark verbessert, leicht verbessert, unverändert, leicht verschlechtert, stark verschlechtert). Diese Daten wurden im „Fragebogen während der Studie“, siehe auch 6.2) dokumentiert. Wie in Abbildung 8 dargestellt, ist eine statistisch signifikante Verschlechterung des Hautzustandes der Patienten zum Zeitpunkt Peak im Vergleich zur Vorsaison festzustellen ( $p < 0.0001$ ).

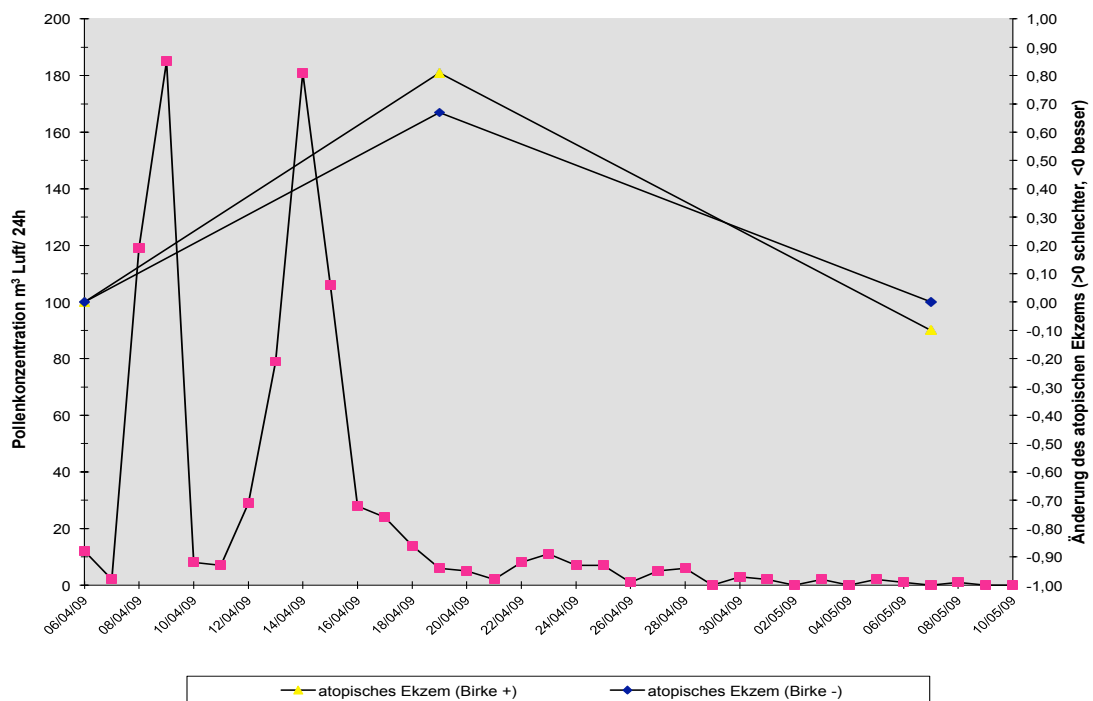
#### Einschätzung des Hautstatus durch die Patienten zum Zeitpunkt Peak im Vergleich zur Vorsaison



**Abb. 8:** Einschätzung des Hautstatus durch die Patienten zum Zeitpunkt Peak im Vergleich zur Vorsaison; n = 53

Die Abbildung 9 zeigt die Einschätzung der Hautveränderungen durch die Patienten (Verbesserung, keine Änderung und Verschlechterung des Hautstatus) in Abhängigkeit zur Pollenkonzentration. Die Ergebnisse sind für Birkenpollen-sensibilisierte Patienten (gelb) und Birkenpollen-nicht-sensibilisierte Patienten (blau) dargestellt.

Einschätzung der Hautveränderungen durch die Patienten (Verbesserung, keine Änderung und Verschlechterung des Hautstatus) in Abhängigkeit zur Pollenkonzentration



**Abb.9:** Einschätzung der Hautveränderungen durch die Patienten (Verbesserung, keine Änderung und Verschlechterung des Hautstatus) in Abhängigkeit zur Pollenkonzentration. Darstellung für Birkenpollen-sensibilisierte (gelb) (n= 32) und Birkenpollen-nicht-sensibilisierte Patienten (blau) (n= 21); n =53

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Einschätzung des Hautstatus durch die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt Peak verglichen mit der Vorsaison und Untersuchungszeitpunkt Nachsaison verglichen mit Peak. Die Daten sind für alle Patienten und differenziert für Patienten mit und ohne Birkenpollensensibilisierung aufgezeigt.

Insgesamt gaben 31 von 53 aller Patienten eine Verschlechterung nach Birkenpollenexposition an, wiederum 19 von 53 haben keine Veränderung der Hautsymptomatik bemerkt und 3 von 53 haben eine Verbesserung angegeben. Der Anteil der Birkenpollen-sensibilisierten Patienten, die eine Verschlechterung angaben, betrug 23 von 32 und bei den Birkenpollen-nicht-sensibilisierten gaben 8 von 21 eine Verschlechterung des Hautzustandes an.

Insgesamt konnten jeweils bei einem Patienten aus jeder Gruppe die Daten aufgrund der unter 3.1.3 bereits angegebenen Gründe nicht ausgewertet werden.

## Einschätzung der Hautveränderungen durch die Patienten

		Termin			
		Peak		Nachsaison	
		N	%	N	%
Gesamt	keine Änderung	19	35	22	40
	deutliche Verbesserung	1	2	2	4
	leichte Verbesserung	2	4	12	22
	leichte Verschlechterung	18	33	11	20
	deutliche Verschlechterung	13	24	1	2
	keine Angabe	2	4	7	13
	Gesamt	55	100	55	100
Birkenpollen-sensibilisierte Patienten	keine Änderung	6	18	10	30
	deutliche Verbesserung	1	3	2	6
	leichte Verbesserung	2	6	9	27
	leichte Verschlechterung	16	48	8	24
	deutliche Verschlechterung	7	21	1	3
	keine Angabe	1	3	3	9
	Gesamt	33	100	33	100
Birkenpollen-nicht-sensibilisierte Patienten	keine Änderung	13	59	12	55
	deutliche Verbesserung	0	0	0	0
	leichte Verbesserung	0	0	3	14
	leichte Verschlechterung	2	9	3	14
	deutliche Verschlechterung	6	27	0	0
	keine Angabe	1	5	4	18
	Gesamt	22	100	22	100

**Tabelle 7:** Einschätzung der Hautveränderungen durch die Patienten (keine Änderung, leichte Verbesserung, deutliche Verbesserung, leichte Verschlechterung, deutliche Verschlechterung des Hautstatus) zum Untersuchungszeitpunkt Peak verglichen mit der Vorsaison und Untersuchungszeitpunkt Nachsaison verglichen mit Peak. Darstellung für alle Patienten und differenziert nach Birkenpollensensibilisierungsstatus (Birkenpollen-sensibilisierte (n=32) und Birkenpollen-nicht-sensibilisierte Patienten (n=21); n=53)



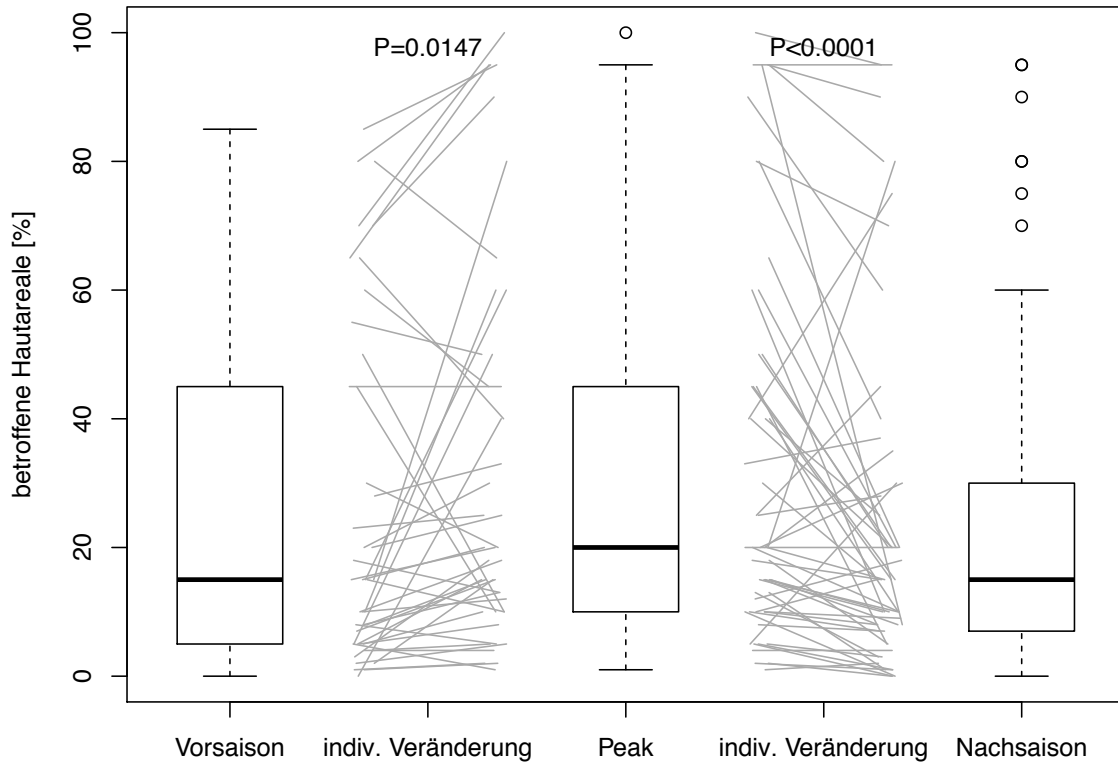
### 3.1.6 Quantitativer Befall unterschiedlicher Hautareale

Eine weitere objektive Messgröße stellt der bestimmte prozentuale Befall unterschiedlicher Hautareale dar, welcher zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten ermittelt wurde. Zur Analyse wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungen zunächst graphisch in Form von Boxplots aufbereitet und sind in den Abbildungen 10-12 dargestellt.

In Abbildung 10 ist die Zunahme des prozentualen Hautbefalles der Luft-exponierten und in Abbildung 11 die Zunahme der von Kleidung-bedeckten Hautareale nach der Exposition mit Birkenpollen aufgetragen.

In Abbildung 10 ist die signifikante Verschlechterung des Hautbildes aller Patienten im Vergleich Vorsaison zu Termin Peak ( $p=0.0147$ ) und die signifikante Verbesserung von Termin Peak zur Nachsaison ( $P<0.0001$ ) dargestellt.

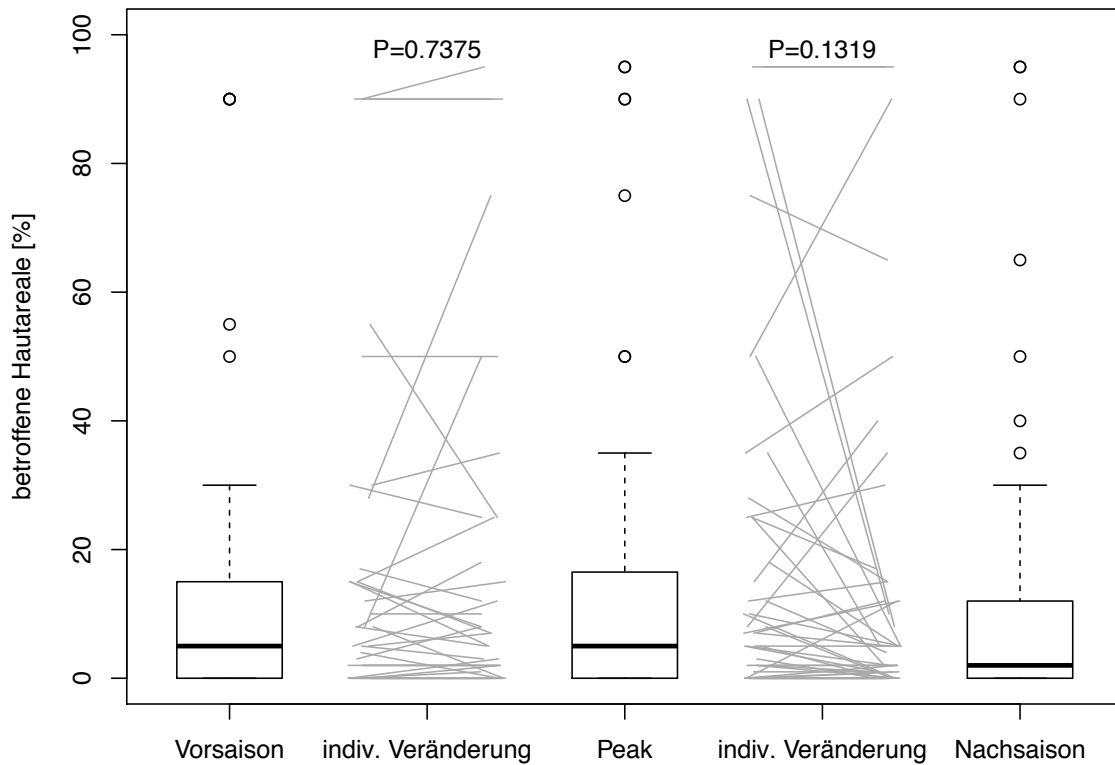
#### Prozentualer Befall Luft-exponierter Hautareale



**Abb. 10:** Prozentualer Befall der Luft-exponierten Hautareale aller Patienten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Vorsaison, Peak, Nachsaison), zusätzlich sind die Änderungen zwischen Vorsaison und Peak sowie Peak und Nachsaison (Werte im Median) gezeigt;  $n=53$

In Abbildung 11 zeigt der Vergleich des prozentualen AE-Befalles von Kleidung bedeckter Hautareale zum Zeitpunkt Vorsaison und Peak ( $p=0.7375$ ) und Peak und Nachsaison ( $p=0.1319$ ) keine signifikanten Unterschiede.

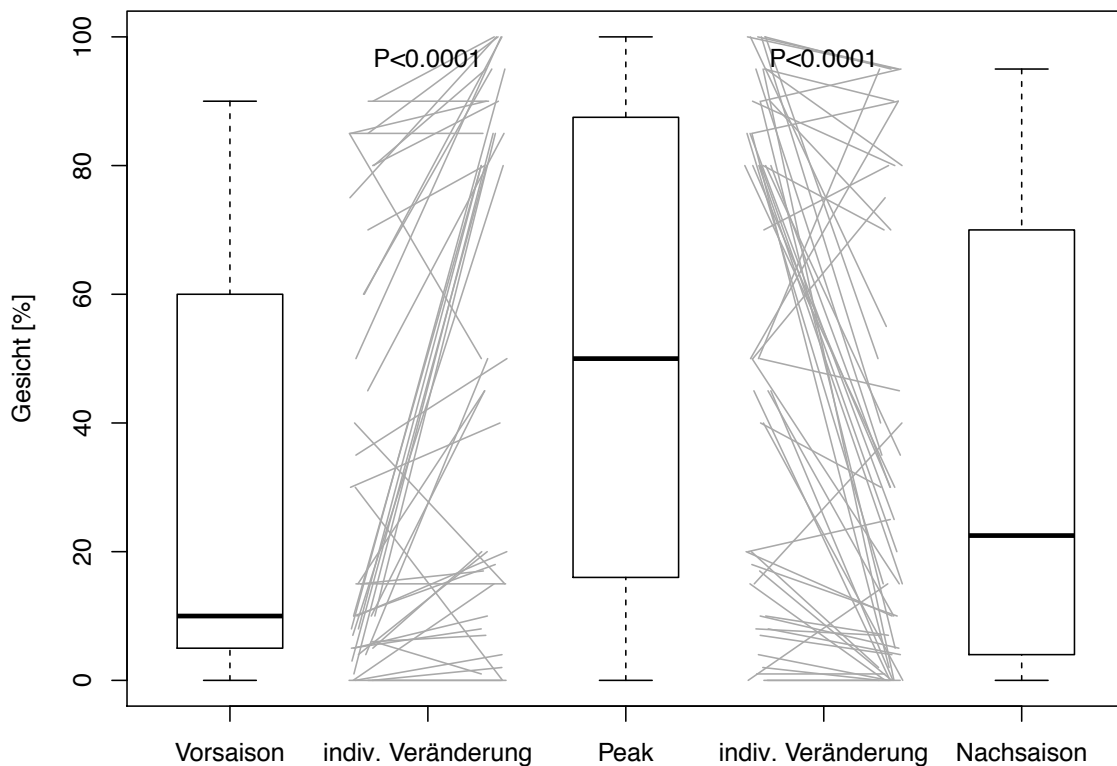
Prozentualer Befall des atopischen Ekzems im Bereich von Kleidung-bedeckter Hautareale



**Abb. 11:** Prozentualer Befall des atopischen Ekzems im Bereich von Kleidung-bedeckter Hautareale zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Vorsaison, Peak, Nachsaison) aller Patienten, zusätzlich sind die Änderungen zwischen Vorsaison und Peak sowie Peak und Nachsaison (Werte im Median) gezeigt;  $n=53$

Betrachtet man lediglich das Gesicht, so lässt sich eine signifikante Zunahme des prozentualen Gesichtbefalles zwischen Vorsaison und Peak ( $p < 0,0001$ ) und eine signifikante Abnahme des Gesichtsbefalles ( $p < 0,0001$ ) zwischen Peak und Nachsaison feststellen. Abbildung 12 spiegelt die Ergebnisse wider.

Prozentualer Befall des atopischen Ekzems im Gesicht zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten



**Abb. 12:** Prozentualer AE-Befall des Gesichtes aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten (Vorsaison, Peak, Nachsaison),  $n = 53$

Der prozentuale AE-Befall der Luft-exponierten Hautareale zeigt verglichen mit den von Kleidung bedeckten Hautarealen eine signifikant stärkere Ausdehnung des AE in den Luft-exponierten Arealen beim Vergleich Vorsaison zu Peak ( $p = 0.039$ ). Werden die Zeitpunkte Peak und Nachsaison betrachtet, so weisen die Luft-exponierten Hautareale eine signifikante Reduktion des AE-Befalles im Vergleich zu den von Kleidung-bedeckten Hautarealen auf ( $p = 0.005$ ).

In der Tabelle 8 sind die Daten zum prozentualen AE-Befall zu den Zeitpunkten Vorsaison, Peak und Nachsaison für Luft-exponierte- und von Kleidung bedeckter Hautareale aufgeführt.

Prozentualer AE-Befall für Luft-exponierte- und von Kleidung bedeckter Hautareale zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Zeitpunkt	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
Luft-exponierte Hautareale (%)				
Vorsaison	43	25.3	26.3	15.0
Peak	55	32.5	29.3	20.0
Nachsaison	54	23.8	26.5	15.0
von Kleidung-bedeckter Hautareale (%)				
Vorsaison	43	14.5	24.5	5.0
Peak	55	15.8	26.4	5.0
Nachsaison	53	12.3	24.1	5.0
Befall Gesicht (%)				
Vorsaison	43	31.0	32.8	10.0
Peak	55	53.9	36.5	50.0
Nachsaison	54	33.6	34.4	22.5

**Tabelle 8:** Änderung des prozentualen Hautbefalles im Bereich Luft-exponierter- Hautareale, von Kleidung-bedeckter Hautareale und im Gesicht zu den drei Meßzeitpunkten Vorsaison, Peak und Nachsaison (Fölster-Holst et al. 2015); n=53

Bezüglich des Verhältnisses des AE-Befalles von Luft-exponierten gegenüber von Kleidung-bedeckten Hautarealen betrug der Befall zum Messzeitpunkt Vorsaison im Median 15.0 gegenüber 5.0, zum Messzeitpunkt Peak 20.0 gegenüber 5.0 und zum Messzeitpunkt Nachsaison 15.0 gegenüber 2.0. Dieser Trend ließ sich besonders in der Birkenpollensaison im Gesichtsbereich (angegeben jeweils prozentualer AE-Befall im Median) zeigen: 10.0 zum Zeitpunkt Vorsaison, 50.0 zum Zeitpunkt Peak und 22.5 zum Zeitpunkt Nachsaison.

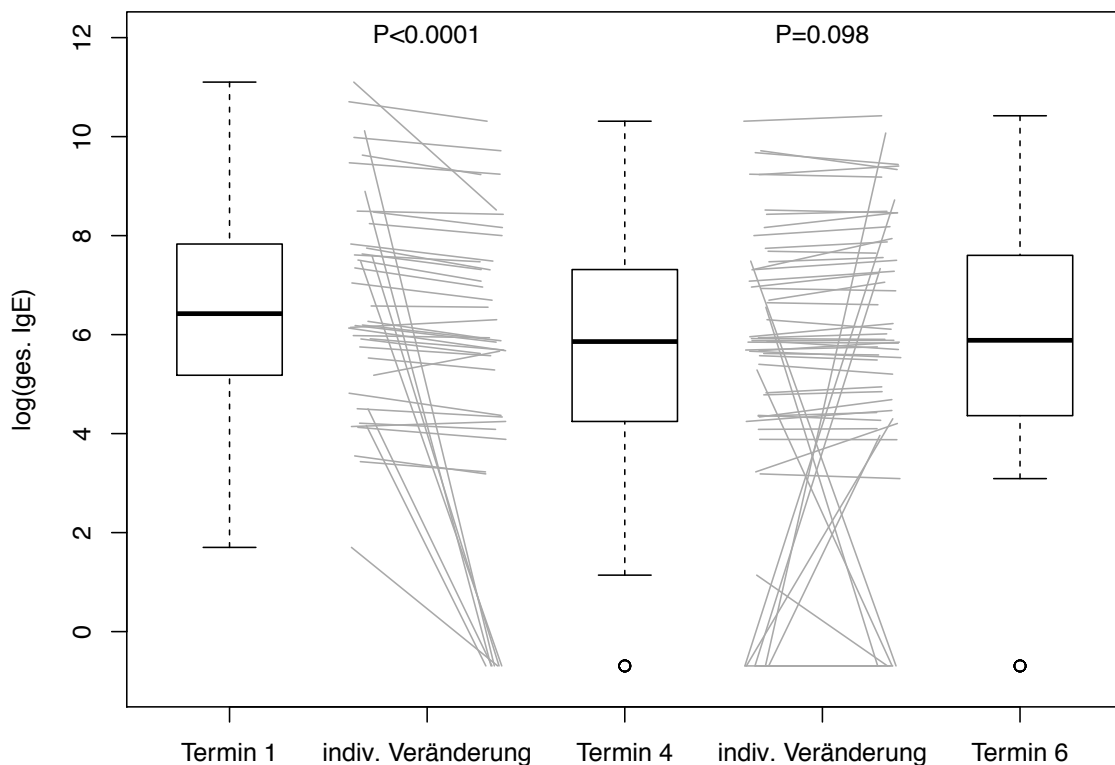
Zusammenfassend ist festzuhalten:

- zu jedem Untersuchungszeitpunkt ist der AE-Befall der luftexponierten Hautareale stärker als der der nicht luftexponierten Hautareale
- die Unterschiede des prozentualen AE-Befalles sind in Abhängigkeit von der Pollenkonzentration im Gesichtsbereich am stärksten ausgeprägt

### 3.1.7 Gesamt IgE und spezifische IgE-Antikörper gegen Birke im Serum

Zusätzlich zu den oben genannten Parametern wurden das Gesamt IgE (siehe Abbildung 13) sowie das spezifische IgE (siehe Abbildung 14) im Serum miteinander verglichen. Die Blutentnahmen fanden dabei aus organisatorischen Gründen nicht wie an den zuvor angegeben drei Terminen statt, sondern zu Termin 1,4 und 6 gemäß des Studienprotokolls (siehe unter Methoden (Kapitel 2)).

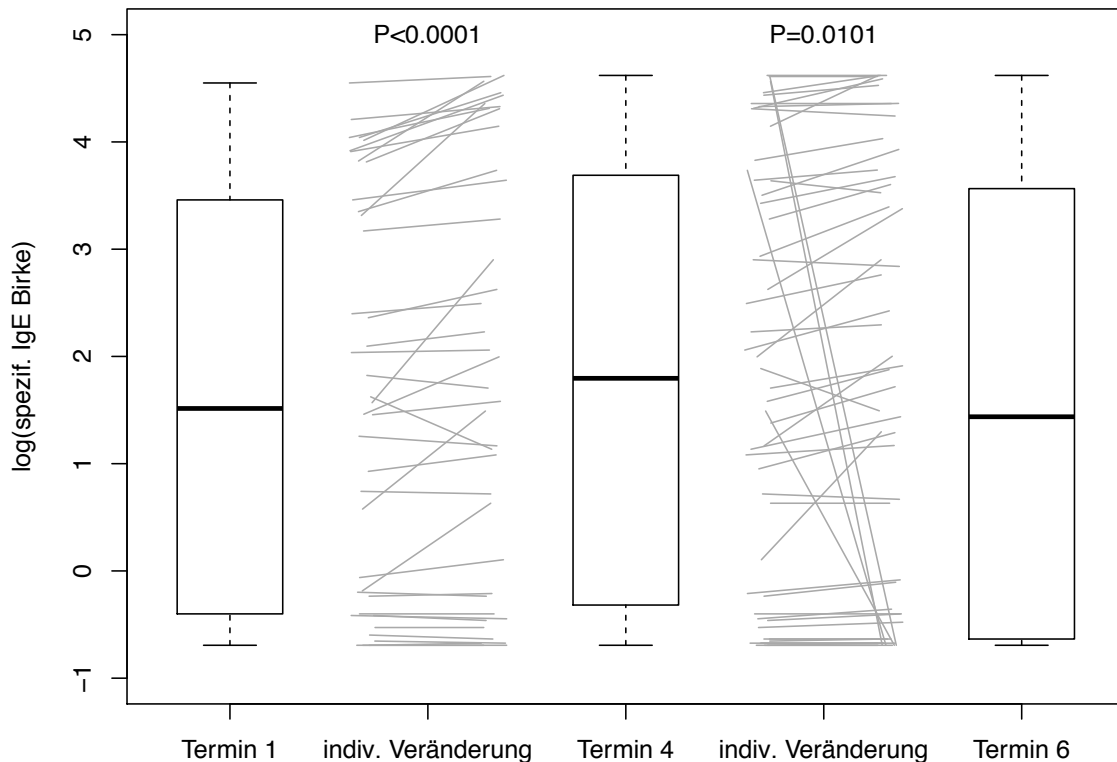
#### Gesamt IgE im Serum



**Abb. 13:** Gesamt-IgE-Serumspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten der Untersuchungszeitpunkten (Termin 1= Vorsaison; Termin 4= 2 Wochen nach Termin Peak; Termin 6= 2 Wochen nach Saisonende); n=42

Der Gesamt-IgE-Spiegel zeigt einen statistisch signifikanten Abfall von Termin 1 (Vorsaison) zu Termin 4 (2 Wochen nach Termin Peak) ( $p < 0.0001$ ), von Termin 4 zu Termin 6 (2 Wochen nach Saisonende) kann keine signifikante Veränderung gemessen werden ( $p = 0.098$ ).

### Spezifische IgE-Antikörper gegen Birke im Serum



**Abb. 14:** Spezifische IgE-Antikörper gegen Birkenpollenallergene zu den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahme (Termin 1= Vorsaison; Termin 4= 2 Wochen nach Termin Peak; Termin 6= 2 Wochen nach Nachsaison);  $n=42$

Das spezifische IgE zeigt einen statistisch signifikanten Anstieg von Termin 1 (Vorsaison) zu Termin 4 (2 Wochen nach Termin Peak) ( $p < 0,0001$ ) sowie von Termin 4 zu Termin 6 (2 Wochen nach Nachsaison) einen signifikanten Abfall ( $p = 0.0101$ ).

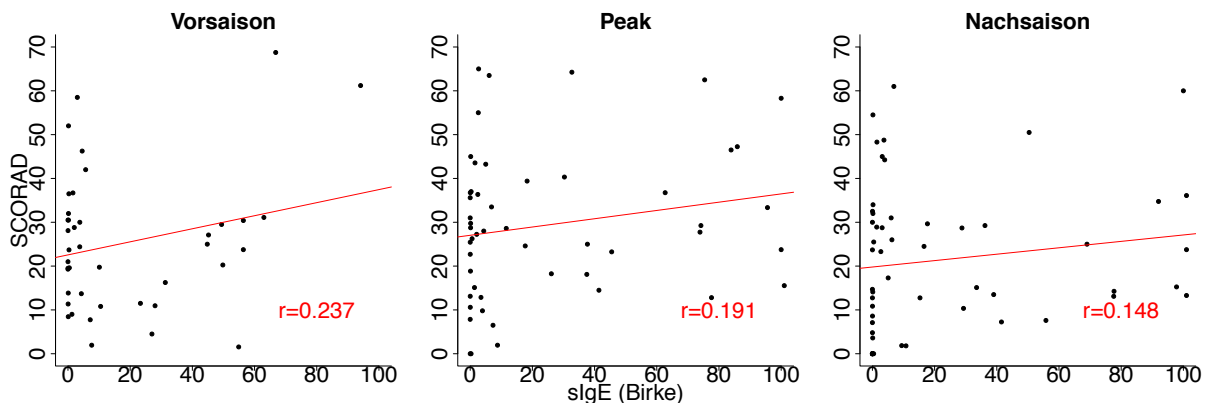
## 3.2 Statistische Modellierung und Hypothesentestung

Eine formale statistische Testung wurde nur nach vorheriger Hypothesendefinition unter Berücksichtigung der oben dargestellten deskriptiven statistischen Daten durchgeführt.

### 3.2.1 Abhängigkeit des Schweregrades des atopischen Ekzems (SCORAD) vom Untersuchungszeitpunkt und von der Birkenpollensensibilisierung

Für die Untersuchung der Abhängigkeit des SCORAD vom Untersuchungszeitpunkt und von der Birkenpollensensibilisierung wurde zunächst das in Abbildung 15 gezeigte Auswertungsdesign zugrunde gelegt.

#### SCORAD und slgE Birke



**Abb. 15:** Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) in Abhängigkeit zum Untersuchungszeitpunkt (Vorsaison, Peak, Nachsaison) und der Stärke der Birkenpollensensibilisierung (spezifische IgE-Antikörper gegen Birkenpollenallergene r-Werte zeigen die Korrelationen an; n=42

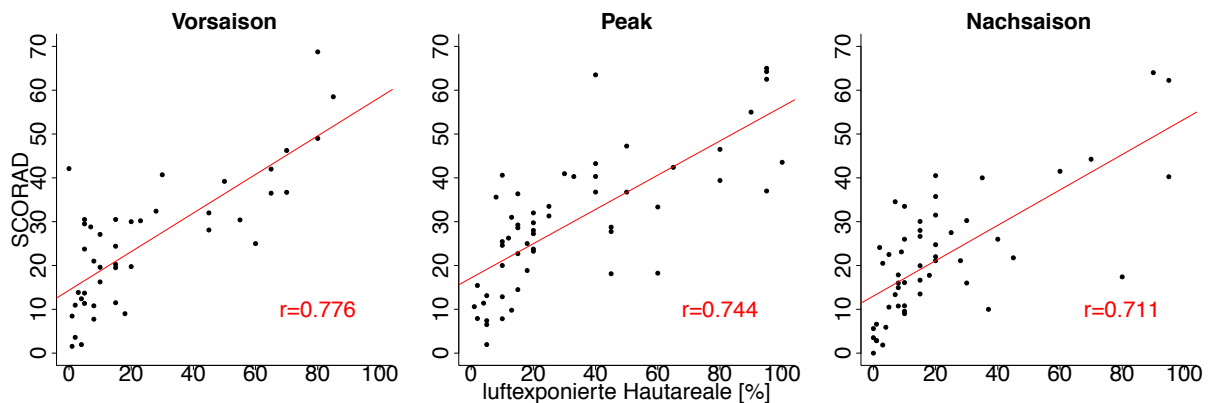
Methodisch bietet sich eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholung zur Auswertung an.

Zu allen drei Zeitpunkten sieht man eine sehr schwach positive Korrelation zwischen SCORAD und spezifischem IgE-Antikörper gegen Birkenpollenallergene (Vorsaison  $r = 0.237$ , Peak  $r = 0,191$  und Nachsaison  $r = 0.148$ ). (Die Korrelation ist bei  $r=1$  am größten). Die r-Werte sind alle  $<0.3$  und zeigen damit eine schwache Korrelation an.



### 3.2.2 Abhängigkeit des Schweregrades des AE (SCORAD) vom Untersuchungszeitpunkt sowie von den Luft-exponierten- und von Kleidung-bedeckten Hautarealen

#### SCORAD und Luft-exponierte Hautareale



**Abb. 16:** Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt (Vorsaison, Peak, Nachsaison) in den Luft-exponierten Hautarealen; r-Werte zeigen die Korrelation an; n=53

Die roten Linien entsprechen den Regressionsgeraden, die den Zusammenhang der beiden Variablen beschreiben, (kein Median, sondern in diesem Fall der Zusammenhang im Mittel) (siehe Abbildung 16). Die r-Werte sind alle  $>0.7$  und zeigen damit eine stark positive Korrelation zwischen den zwei Messwerten an.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Einfluss von Birkenpollen auf das atopische Ekzem (AE) während der Birkenpollensaison 2009 in Norddeutschland. Die Patientenkohorte umfasste 55 erwachsene Patienten.

Aus der Praxis und der Literatur ist bekannt, dass einige AE-Patienten eine Verschlechterung ihrer Hauterkrankung während der Pollensaison zeigen (Werfel et al. 2015). Pollen sind wichtige Auslöser für das allergische Asthma bronchiale und für die allergische Rhinokonjunktivitis (Asher et al. 2006; Akei et al. 2006). Viele Studien untersuchten den Einfluss von exogenen Faktoren auf das AE (Boralevi et al. 2008; Takai und Ikeda 2011). Mit unseren Daten konnten wir zeigen, dass Birkenpollen zu einer Verschlechterung des AE führen. Dass dies auch bei Patienten ohne Birkenpollensensibilisierung der Fall war, hat uns überrascht.

Die Verschlechterung während der Pollensaison ließ sich anhand des Schweregrades (SCORAD) objektivieren, auch unabhängig vom Sensibilisierungsstatus. Dieses Ergebnis wiederholte sich auch in den subjektiven Einschätzungen der Patienten zum Hautbild. Ursächlich hierfür ist die Barriestörung, die das Eindringen der Pollenallergene in die Haut erleichtert. Treffen diese auf ein genetisch verändertes Immunsystem, resultiert die atopische Entzündung (Fölster-Holst et al. 2012).

Auffallend war der Unterschied des Schweregrades unter Pollenexposition zwischen Luft-exponierter und der von Kleidung-bedeckten Hautareale. Es ließ sich eine signifikante Verschlechterung der Luft-exponierten Hautareale während der Birkenpollensaison im Vergleich zu der von Kleidung-bedeckten Hautareale feststellen. Am auffälligsten waren die Ergebnisse für den Gesichtsbereich. Dieses ist dadurch zu erklären, dass die Pollen über die Haarfollikel in die Haut eindringen, dort von den Langerhans-Zellen aufgenommen und den T-Zellen präsentiert werden (Jacobi et al. 2007; Lademann et al. 2007; Fölster-Holst et al. 2015).

Umwelteinflüsse spielen eine wichtige Rolle bei dem Anstieg atopischer Erkrankungen und der Sensibilisierungen (Williams 1992; de Benedictis et al. 2009).

Das betrifft besonders Inhalationsproteine, die nicht nur über ihre Allergene eine Entzündungsreaktion auslösen, sondern auch über ihre Enzyme die Hautbarriere zerstören (Tan et al. 1996; Darsow und Ring 2005; Cork et al. 2006).

Das trifft auch für Hausstaubmilben zu, bei denen eine entsprechende Karenz offensichtlich zu einer Verbesserung des AE führt (Arshad et al. 2003, Lee et al. 2016).

Auch Luftverschmutzung, z.B. durch Abgase in Großstädten gehört zu den Triggerfaktoren des AE (Morgenstern et al. 2008; Yi et al. 2015). Ebenso wird Migration, bei der die Patienten durch einen Umzug in ein anderes Land anderen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, als Ursache für eine Verschlechterung des AE beschrieben (Rottem et al. 2005; Yi et al. 2015).

Die häufigsten Inhalationsallergene bilden Pollen (Behrendt und Becker 2001; Hauser et al. 2011). In Europa gelten die Birkenpollen als die bedeutendsten Allergene (Mothes et al. 2004). In unserer Studie waren von insgesamt 55 AE-Patienten 33 gegen Birkenpollenallergene sensibilisiert. Das entspricht einer Sensibilisierungsrate von 60%. Die Ergebnisse sind mit Daten anderer Autoren vergleichbar. So zeigte Samochocki et al. eine Sensibilisierung gegen Birkenpollenallergene von 45% seiner 109 Patienten (Samochocki et al. 2007).

43 unserer 55 Patienten gaben jahreszeitliche Schwankungen ihres Hautzustandes an. Von diesen 43 Patienten waren 25 Birkenpollen-sensibilisiert. Jahreszeitliche Schwankungen des Hautzustandes bei AE werden in der Literatur beschrieben (Fölster-Holst et al. 2015). Sie sind neben Einflüssen anderer Faktoren (z.B. UV-Licht) auch auf die Exposition mit Allergenen als Triggerfaktoren zurückzuführen (Foelster-Holst et al. 2015; Werfel et al. 2015).

In ihren Untersuchungen haben Blume et al. gezeigt, dass Pollenexposition zur vermehrten kutanen Entzündungsreaktion führen kann, die einen Barrieredefekt auslöst und über diesen Weg vermehrt Allergene und nicht allergene Stoffe aufnehmen kann (Elias et al. 1999; Blume et al. 2009). Damit besteht ein circulus vitiosus, der zur Exazerbation des Hautbildes führen kann (Hanifin 2009). Während wir in dieser Studie die Exazerbation unter natürlichen Bedingungen zeigten, wurden die AE-Patienten in Hannover experimentell mit Pollen-angereicherter Luft (Verumgruppe) oder mit reiner Luft (Placebogruppe) in einer Pollenkammer

exponiert. Lediglich die Verumgruppe bot die Exazerbation, die am stärksten an nicht von Kleidung bedeckten Arealen festzustellen war (Werfel et al. 2015).

Die Ergebnisse sind mit unserer Studie, die unter natürlichen Bedingungen durchgeführt worden ist, vergleichbar. Auch unsere Patienten zeigten eine deutliche Verschlechterung der von Kleidung nicht bedeckten Hautareale.

Wie bereits erwähnt ist die Exazerbation durch Birkenpollenexposition bei Patienten mit einem AE u.a. über die epidermale Barrierestörung zu erklären (Boralevi et al. 2008; Proksch et al. 2009; Fölster-Holst et al. 2012). Die epidermale Barriere ist mit einer Ziegelsteinmauer vergleichbar, wobei die einzelnen Ziegelsteine die Keratinozyten und der Mörtel die interzellulären Lipide darstellen (Jensen et al. 2004; Hanifin 2009; Proksch et al. 2009; Borodzicz et al. 2016). Bei Patienten mit AE ist diese Hautbarriere gestört, was u.a. auf eine Mutation im *Filaggrin*-Gen zurückzuführen und durch erhöhten transepidermalen Wasserverlust und erniedrigter Hydratation messbar ist. Der erhöhte transepidermale Wasserverlust begünstigt die Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen (Boralevi et al. 2008).

Zudem zeigen neuere Studien, dass auch Polymorphismen im *Claudin* 1-Gen (Claudin ist ein Hautbarriereprotein, das eine Schlüsselfunktion bei der Ausbildung von Tight Junctions aufweist) sowie Schimmelpilzexposition im Wohnbereich während des ersten Lebensjahres Risikofaktoren für die Entwicklung eines AE darstellen (Yu et al. 2015).

Des Weiteren sind Keratinozyten mitverantwortlich für die Immunantwort der Haut (Hanifin 2009) und können bei AE-geschädigter Haut mehr Pollenproteine aufnehmen als bei gesunden Probanden, was wiederum die Entzündungsreaktion der Haut triggert (Blume et al. 2009). Offensichtlich ist dieses nicht nur in läsionaler, sondern auch in nicht-läsionaler Haut möglich, da letztere bereits eine epidermale Barrierestörung mit erhöhtem epidermalen Wasserverlust und erniedrigter Hydratation aufweist (Jensen et al. 2004). Die Barrierestörung der AE-Haut erleichtert die Penetration von Umweltfaktoren wie Allergenen, Bakterien und Schadstoffen in die Haut (Cork et al. 2006; Proksch et al. 2009). Treffen die Allergene (z.B. Birkenpollen) auf ein genetisch verändertes Immunsystem, kann über die T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2)-Prädominanz die kutane Entzündung ausgelöst werden.

Somit können exogene Faktoren wie Pollen schon in scheinbar gesunder Haut eine Entzündungsreaktion auslösen. Darüber hinaus wird dadurch die Sensibilisierung getriggert (Cork et al. 2006; Blume et al. 2009; Fölster-Holst et al. 2015).

In unserer Studie konnten wir eine signifikante Verschlechterung der Haut in der Birkenpollensaison bei Birkenpollen-sensiblen und auch Birkenpollen-nicht-sensiblen Patienten feststellen. Das hat uns erstaunt.

Für die Verschlechterung der Birkenpollen-nicht-sensibilisierten Patienten könnten u.a. PALMS (= pollen associated lipid mediators) verantwortlich sein (Behrendt und Ring 2012). Pollenallergene sind an PALMS gekoppelt, welche chemisch zusätzlich weitere Entzündungsreaktionen u.a. durch die Aktivierung von dendritischen Zellen und Mastzellen steuern (Plotz et al. 2004; Gilles et al. 2009). Nach dem Kontakt mit Flüssigkeit (z.B. Schweiß auf der Haut oder auch mit Wasser) quellen die Pollenkörner auf und setzen ihren Inhalt (Protein-Konglomerate) durch das anschließende Aufplatzen frei (Behrendt und Becker 2001; Taylor et al. 2004). Dadurch wird das Th2-dominierte adaptive Immunsystem aktiviert (Akei et al. 2006; Gilles et al. 2009).

Bei den PALMS handelt es sich um Eikosanoide, hydrophobe hormonähnliche Substanzen, die als Immunmodulatoren und Neurotransmitter wirken und an entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt sind. Diese werden in Prostaglandin-ähnliche PALMs (Phytoprostanes) und Leukotrien-ähnliche PALMs unterteilt (Traidel-Hoffmann et al. 2005; Gilles et al. 2009; Bublin et al. 2014). Die Prostaglandin-ähnlichen PALMs steuern u.a. mit Hilfe der T-Helferzellen die dendritischen Zellen. Setzt man dendritische Zellen einer Lösung mit PALMs aus, so schütten die dendritischen Zellen Chemokine aus, welche vermehrt die Th2-Zellen aktivieren. Die Th2-gesteuerte Immunantwort wird potenziert. Die Leukotrien-ähnlichen PALMs locken Effektorzellen wie eosinophile und neutrophile Granulozyten an und aktivieren diese (Traidl-Hoffmann et al. 2002; Traidel-Hoffmann et al. 2005; Bublin et al. 2014). Damit stimulieren PALMs sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem und potenzieren damit über zwei Wege die Th2-gesteuerte Immunantwort (Traidel-Hoffmann et al. 2005; Gilles et al. 2009; Bublin et al. 2014).

Birkenpollen enthalten Allergene (das relevanteste ist das Bet v 1), welche direkt von den IgE-Antikörpern erkannt werden und die Th2-gesteuerte Immunantwort fördern (Gajhede et al. 1996; Seutter von Loetzen et al. 2014).

Traidl-Hoffmann et al. befassten sich in ihrer Studie intensiv mit Birkenpollenallergenen und spalteten in speziellen Verfahren Birkenpollen in Birkenpollenextrakte (Bet.-APE) und Lipidextrakte. Beide Bestandteile können auch direkt bioaktive Modulatoren wie neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie dendritische Zellen aktivieren, wobei die Aktivierung durch die Lipidextrakte im Vergleich zu den Birkenpollenextrakten deutlich geringer ausfällt (Traidl-Hoffmann et al. 2002; Plotz et al. 2004).

Um den chemisch-pathologischen Zusammenhang der Immunreaktion besser verstehen zu können, wurde die chemische Zusammensetzung von Bet.-APE (aqueous birch pollen extracts) untersucht. Bet.-APE besteht aus einer Ringstruktur aus mehreren Prostaglandinen, von denen eine, das E1 Phytoprostane, nicht nur unserem Prostaglandin E2 strukturell ähnelt, sondern auch dieselben funktionellen Eigenschaften aufweist (Traidl-Hoffmann et al. 2005). Es moduliert über die Funktion der dendritischen Zellen die vermehrte Polarisation der Th2-Zellen. Die Wirkung von Bet.-APE auf die dendritischen Zellen ist sehr komplex, unter anderem hemmen sie die IL-12-Produktion. Die dendritischen Zellen stellen eine ausschlaggebende Verbindung zwischen dem angeborenen und adaptiven Immunsystem bei der Antwort auf exogene Umwelteinflüsse (Bakterien, Viren) dar (Traidl-Hoffmann et al. 2005).

Des Weiteren werden in der Literatur auch endogene und exogene Proteinasen beschrieben, die außer durch Pollen u.a. auch durch Hausstaubmilben oder auch *Staphylococcus aureus* freigesetzt werden. Durch die Spaltung von Proteinen bewirken sie einen direkten Schaden der Hautbarriere und triggern somit die Entstehung und Aufrechterhaltung des AE (Cork et al. 2006; Roelandt et al. 2008; Takai und Ikeda 2011; Hong et al. 2014). Außerdem sind die exogenen Proteinase selber Allergene, die von IgE-Antikörpern erkannt werden. So entsteht zusätzlich die Sensibilisierung der Patienten gegenüber den Proteinase (Takai und Ikeda 2011; Takai 2011). Exogene Proteinase triggern nicht zuletzt auch die Th2-Immunantwort. Wir besitzen endogene Proteinaseinhibitoren, die die Wirkung der exogenen Proteinase hemmen. Durch die beschädigte Hautbarriere können jedoch weiterhin

Allergene eindringen, welche den regulatorischen Kreislauf der endogenen Proteinaseinhibitoren umgehen (Takai und Ikeda 2011).

In einer Studie konnte der protease-activated receptor (PAR2), der Proteinase aktivierende Rezeptor, als zusätzlicher Faktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Barrierestörung erkannt werden (Hachem et al. 2006). Bei PAR2-knockout-Mäusen konnte eine effektive Barriere-reparatur und eine normale Sekretion der lamellären Körper beobachtet werden.

Interessanterweise zeigen sowohl die Birkenpollen-sensibilisierten Patienten als auch die Birkenpollen-nicht-sensibilisierten Patienten eine Verschlechterung unter Birkenpollenexposition.

Neben den schon erwähnten Mechanismen könnte die Untersuchung von Metz et al. auch zum Verständnis beitragen, warum auch die nicht-sensibilisierten Patienten eine Verschlechterung ihres AE erleiden (Metz et al. 2011). Diese Untersuchung zeigte an Patienten mit AE und an Mäusen, dass auch die nicht allergischen Komponenten (bioaktive Mediatoren) der Pollen Symptome auszulösen vermögen, welche von den allergischen Symptomen nicht zu unterscheiden sind. Dabei wird von einer direkten Mastzellaktivierung ausgegangen (Mattila et al. 2010; Metz et al. 2011). Andererseits wurde jüngst von einer potentiellen protektiven Rolle der Mastzellen bezüglich der Entwicklung eines AE berichtet, da bei Knockout-Mäusen ohne Mastzellen eine spontane Entwicklung eines AE-ähnlichen Ekzems zu beobachten war (Sehra et al. 2016).

Uns interessierte zudem, ob unter dem Einfluss der Birkenpollen Unterschiede hinsichtlich Ausdehnung und Schwere des AE beim Vergleich zwischen Luft-exponierten und von Kleidung bedeckten Hautarealen bestehen.

Unsere Vermutung, die aus klinischer Beobachtung und pathogenetischen Überlegungen resultierte, wurde bestätigt. Es ließ sich ein deutlich schwererer Befall der Luft-exponierten Hautareale feststellen. Diese Ergebnisse werden durch eine jüngst publizierte Studie bestätigt (Werfel et al. 2015). Die erwachsenen AE-Patienten wurden in einer Pollenkammer pollen (Verumgruppe) oder lediglich reiner Luft (Placebogruppe) ausgesetzt. Bereits nach einem Tag, wesentlich eindrucksvoller nach drei Tagen, zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Verumgruppe insbesondere die nicht von Kleidung bedeckten Hautareale betreffend (Werfel et al.

2015). Die Gruppe um Werfel hatte jedoch im Gegensatz zu unserer Studie lediglich Pollen-sensibilisierte Patienten mit AE untersucht. Interessant wäre, ob auch die nicht-sensibilisierten AE Patienten bei Gräserpollenexposition mit der Ausbildung eines Ekzems reagieren. Das konnte unsere, eine unter natürlichen Bedingungen durchgeführte Studie, klar aufzeigen.

Dass Pollenbestandteile in die Haut eindringen können, haben diverse experimentelle Studien gezeigt (Schaefer und Lademann 2001; Lademann et al. 2006; Lademann et al. 2007; Patzelt et al. 2011). Besonders häufig kann dies beobachtet werden, wenn eine Barriestörung vorliegt, wie sie bei Patienten mit AE typisch ist (Rancan et al. 2012). Dabei ist die Eindringtiefe sowohl von der Partikelgröße des aufgetragenen Externums als auch der Größe des Haarfollikels abhängig (Toll et al. 2004; Patzelt et al. 2011). Lademann und Jacobi zeigten an der Schweinehaut, die eine vergleichsbare Größe zur menschlichen Haarfollikelgröße aufweist, dass die Penetration von Umweltpartikeln am häufigsten follikulär verläuft (Lademann et al. 2006; Lademann et al. 2007; Jacobi et al. 2007; Patzelt et al. 2011).

Haarfollikel und Mikroläsionen erleichtern die Penetration von Partikeln aus der Umwelt und stellen somit Lücken in der sonst unüberwindbaren Barriere der Haut dar (Schaefer und Lademann 2001).

Jacobi et al. sowie Lademann et al. haben nachgewiesen, dass u.a. Nanopartikel schneller in die Haarfollikel penetrieren als durch das Stratum corneum. Im Haarfollikel sind sie dann perifollikulär nachzuweisen, wo sie ein Reservoir bilden (Lademann et al. 2006; Jacobi et al. 2007; Lademann et al. 2007). Dabei wirkt der Haarschaft ähnlich einer Pumpe und befördert die Partikel tiefer in den Haarfollikel (Lademann et al. 2007). Die meisten Langerhans-Zellen der Haut befinden sich um den Haarfollikel. Durch ihre IgE-Rezeptoren wird die Aufnahme der Allergene erleichtert (Nakajima et al. 2012). Die Allergene werden fraktioniert und in dieser Form den T-Zellen präsentiert (Bieber et al. 1992; Moresi und Horn 1997). Der Sensibilisierung folgt beim nächsten Kontakt die Auslösung der atopischen Entzündung.

Nach der Exposition mit Nanopartikeln, lassen sich diese in den Haarfollikeln bis zu 10 Tage lang nachweisen (Lademann et al. 2006; Lademann et al. 2007). Dem zu



Folge reicht ein kurzer Kontakt mit z.B. Pollen aus, um eine länger andauernde Hautverschlechterung und Triggerung zu erzielen. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die Pollenexposition im Gegensatz zur allergischen Rhinitis und allergischem Asthma keine Soforttypreaktion an der Haut auslöst, sondern eine Spätreaktion, die sich als Ekzem zeigt. Das erklärt auch die verzögerte Hautreaktion, die erst einige Tage nach dem Pollen-Peak deutlich wird.

Neben der Dichte der Haarfollikel wird die kutane Penetration von Substanzen wesentlich von der Hautdicke bestimmt (Ogiso et al. 2002). Diese ist im Bereich der Augenlider am geringsten (Barker 1951). Dies stimmt mit unserer klinischen Beobachtung überein, dass viele Patienten besonders im Bereich des Gesichtes, um die Augenlider betont, eine deutliche Zunahme der Beschwerden während der Pollensaison angaben (Abbildung 3.1.7.1). Die Dicke der Haut ist bei jedem Menschen unterschiedlich (Schaefer et al. 1978). Dazu passen die Untersuchungsergebnisse von Maibach et al., der zeigte, dass sich die Absorption von Externa um einen Faktor von bis zu 30 unterscheidet (Maibach 1976). Dieses könnte die unterschiedlichen Reaktionen unserer Patienten zumindest miterklären.

Im Jahr 2000 stellten Bos und Meinardi die so genannte „500 Dalton“- Regel auf. Diese besagt, dass Medikamente, die topisch aufgetragen werden, nicht größer als 500 Dalton sein dürfen, um in die Haut penetrieren zu können (Bos und Meinardi 2000). Des Weiteren stellten sie fest, dass diese Regel nur für intakte Haut gilt. In diesem Zusammenhang ist die Studie von Ruzicka et al. erwähnenswert (Ruzicka et al. 1997). Aus der Wirksamkeit vom topischen Tacrolimus mit einer Größe von über 800 Dalton schlossen sie, dass die atopische Haut für wesentlich größere Partikel permeabel ist (Ruzicka et al. 1997; Bos und Meinardi 2000). Dieser Effekt von Tacrolimus konnte bei Patienten mit Psoriasis nur unter intensiver Okklusion und vorheriger Desquamation (Entschuppung) beobachtet werden (Remitz et al. 1999). Ohne Okklusion war das Medikament nicht wirksam (Zonneveld et al. 1998).

Die Bedeutung des Haarfollikels bei der Penetration von Pollen wurde mehrfach gezeigt (Lademann et al. 2006; Jacobi et al. 2007; Meinke et al. 2011; Zhai et al. 2014). Offensichtlich führt eine regelmäßige Hautpflege nicht nur zur Verbesserung der Hautbarriere, sondern auch zur Verhinderung der Penetration von

Pollenbestandteilen in die Haarfollikel. Zudem bildet die Kleidung einen Schutz (Meinke et al. 2011). Interessant ist, dass Haarfollikel, bei denen Haare vor Probeentnahme ausgefallen waren, keine Pollen aufnehmen (Toll et al. 2004). Studien zeigen, dass Pollenbestandteile nicht über Schweißdrüsen in die Haut penetrieren (Toll et al. 2004).

Bereits eine Allergenkarrenz kann zu einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes führen (Tan et al. 1996, AWMF S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Neurodermitis Stand 03/15).

Die Applikation von Emollientien gehört zur wichtigsten Säule der Therapie des AE. Sie repariert den Defekt der epidermalen Barriere (Daenhardt Pfeiffer et al. 2012) und garantiert somit einen Schutz gegenüber Wasserverlust und der Penetration von Umweltstoffen wie Allergenen (Billmann-Eberwein et al. 2002; Cork et al. 2009; Meinke et al. 2011). In einer jüngst erschienenen Studie hatte das regelmäßige Auftragen von Emollientien von Geburt an bei Säuglingen aus Atopiefamilien die Entwicklung eines AE um die Hälfte reduziert, was im Alter von 2 Jahren festgestellt worden ist (Simpson et al. 2014). Ob diese Maßnahme generell zu empfehlen ist, bedarf es weiterer Studien, die dies bestätigen.

Nach der Birkenpollensaison zeigten die Patienten erneut den ursprünglichen Hautzustand.

Es war eine signifikante Besserung des Schweregrades (SCORAD) im Vergleich zum Termin Peak zu verzeichnen. Besonders deutlich war die Verbesserung für Luft-exponierte Hautareale, bei denen nach der Saison die Birkenpollen auch als Triggerfaktoren entfielen.

In der drei-Jahres Follow-up Studie von Bodtger wurde beobachtet, dass eine Sensibilisierung gegen Birkenpollenallergene ohne klinische Relevanz auf ein zumindest erhöhtes Risiko hindeutet, in einer der folgenden Birkenpollensaisons mit klinischen Erscheinungen auf die Birkenpollen zu reagieren (Bodtger et al. 2003). Das wurde von Assing et al. bestätigt (Assing et al. 2007).

Ob eine intrauterine Birkenpollenexposition einen Einfluss auf die atopische Entwicklung des Kindes hat, ist spekulativ.

Kihlström et al. untersuchten die Atopierate bei Kleinkindern, deren Mütter in der Schwangerschaft vermehrt hohen Birkenpollenkonzentrationen ausgesetzt waren, im Vergleich zu solchen, bei denen die Birkenpollenkonzentration schwach war. Der entscheidende Faktor, ob ein Kind ein erhöhtes Atopie Risiko hat, war danach eher von dem Sensibilisierungsstatus der Mutter abhängig und weniger von der Birkenexposition intrauterin (Kihlström et al. 2004).

Auf der anderen Seite wird die frühe Exposition mit Pollen als positiver Faktor beschrieben. Zu diesem Ergebnis kamen Burr et al. bei der Analyse der internationalen Studie von Asthma und Allergien im Kindesalter (Burr et al. 2003). Sie stellten fest, dass Allergien bei Stadtkindern signifikant häufiger vorkommen als bei Kindern vom Land (Burr et al. 2003).

Der spezifische IgE-Wert gegen Birkenpollen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Blutanalysen. Jedoch wurde keine Korrelationen zwischen spezifischem IgE und dem Schweregrad des AE festgestellt. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der spezifische IgE Wert lediglich die individuelle Sensibilisierung widerspiegelt und ein diagnostisches Kriterium darstellt (Matricardi et al. 2016). Als Biomarker zum Monitoring der Verschlechterung des AE während der Birkenpollensaison ist er daher nicht geeignet.

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist für Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis und auch für viele Patienten mit allergischem Asthma indiziert. Ob sich auch das AE als Indikation einreihen lässt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Novak et al. 2011, Ginsberg und Eichenfield 2016).

Grundvoraussetzung für die Effektivität der spezifischen Immuntherapie ist der Nachweis der spezifischen Sensibilisierung. Bei der Patientenkohorte in unserer Studie war trotz fehlender Sensibilisierung unter Pollenexposition eine Verschlechterung ihres Hautbildes aufgetreten. Die Gründe wurden erläutert.

Für alle Patienten unabhängig vom Sensibilisierungsstatus ist eine Intensivierung von Pflegemaßnahmen eine geeignete Prophylaxe, um den Einfluss von Pollenallergenen zu verringern.

## 5 Zusammenfassung

Atopische Erkrankungen wie atopisches Ekzem (AE), allergische Rhinitis, Asthma und Nahrungsmittelallergien sind besonders in den westlichen Industrienationen häufig. Während Inhalationsallergene wie Pollen und Hausstaubmilben die Ursache für die atopischen Respirationserkrankungen darstellen, ist die Bedeutung dieser Typ I Allergene bei der Auslösung und Unterhaltung der atopischen Hauterkrankung nicht geklärt.

In unserer Studie untersuchten wir den Einfluss von Birkenpollen auf das AE während der Birkenpollensaison 2009 in Norddeutschland. Die Patientenkohorte umfasste 55 erwachsene Patienten, von denen 33 eine spezifische Sensibilisierung gegen Birkenpollen aufwiesen. Die Patienten stellten sich präseasonal, während der Birkenpollensaison (Peak) und postsaisonal in der Universitätshautklinik vor. Untersucht wurden jeweils der Schweregrad des AE (SCORAD, score of atopic dermatitis) sowie die subjektiven Symptome von Schlaflosigkeit und Juckreiz.

Es ließen sich ein statistisch signifikanter Anstieg beim Vergleich des SCORAD präseasonal zu Peak und ein signifikanter Abfall des SCORAD Peak zu postsaisonal feststellen. Die subjektive Einschätzung der Patienten zum Hautbefund spiegelt diese Ergebnisse auch wieder. Während die Ergebnisse zum Juckreiz ebenfalls eine Zunahme mit steigender Birkenpollenkonzentration aufweisen, zeigen die Ergebnisse zur Schlaflosigkeit einen gegenteiligen Trend, der nicht zu erklären ist. Vermutlich ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu niedrig, so dass Studien mit höheren Patientenzahlen zu fordern sind, die aussagekräftige Ergebnisse zu diesen Parametern erwarten lassen.

Dass der Einfluss der Birkenpollen auch bei Patienten ohne Birkenpollensensibilisierung festzustellen war, hat uns überrascht. Neuere Arbeiten zeigen jedoch, dass die Allergenträger wie beispielsweise Pollen oder Hausstaubmilben nicht nur Proteine enthalten, die als Allergene wirksam werden, sondern auch solche, die als Proteasen und PALMS (Pollen Associated Lipid Mediators, Eikosanoide) zu einer Entzündung der Haut beitragen. Das sollte therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen, die den Hautschutz vor dem Einfluss von Pollen (und wahrscheinlich auch Hausstaubmilben) durch Pflegemaßnahmen beinhalten. Besonders wichtig ist dieser für nicht von Kleidung bedeckter Haut wie Gesicht, Hals, Hände und Unterarme. Diese waren signifikant

häufiger von einer Verschlechterung des AE während der Pollensaison betroffen im Vergleich zu den von Kleidung-bedeckten Hautarealen, wie unsere Ergebnisse eindrucksvoll präsentieren.

## 6 Literaturverzeichnis

Aberg N (1993): Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors. *Clin Exp Allergy*. 23(10):829-34

Akdis CA, Akdis M (2009): Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 123(4):735-46.

Akdis M, Blaser K, Akdis CA (2006): T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy*. 91:159-73.

Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA (1999): Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol*. 163(1):466-75.

Akdis M, Trautmann A, Klunker S, Daigle I, Kucuksezer UC, Deglmann W, Disch R, Blaser K, Akdis CA (2003): T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *FASEB J*. 17(9):1026-35.

Akei HS, Brandt EB, Mishra A, Strait RT, Finkelman FD, Warriar MR, Hershey GK, Blanchard C, Rothenberg ME (2006) Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic TH2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *J Allergy Clin Immunol*. 118(1):62-9.

Arshad SH, Bateman B, Matthews SM (2003): Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax*. 58(6):489-93.

Asero R (2004): Effects of birch pollen SIT on apple allergy: a matter of dosage? *Allergy*. 59(12):1269-71.

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group (2006): Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 368(9537):733-43.

Assing K, Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ (2007): Grass pollen symptoms interfere with the recollection of birch pollen symptoms - a prospective study of suspected, asymptomatic skin sensitization. *Allergy*. 62(4):373-7.

Atkinson M. D. (1992): *Betula pendula* Roth (*B. verrucosa* Ehrh.) and *B. pubescens* Ehrh. *Journal of Ecology* 80: 837-870.

Barker DE (1951): Skin thickness in the human. *Plast Reconstr Surg*, 7:115-6.

Behrendt H, Becker WM (2001): Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol* 13:709–15.

Behrendt H, Ring J (2012): Climate change, environment and allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:7-14.

Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, Hanau D, de la Salle C (1992): Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med*. 175(5):1285-90.

Billmann-Eberwein C, Rippke F, Ruzicka T, Krutmann J (2002): Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 15(2):100-4.

Blume C, Foerster S, Gilles S, Becker WM, Ring J, Behrendt H, Petersen A, Traidl-Hoffmann C (2009): Human epithelial cells of the respiratory tract and the skin

differentially internalize grass pollen allergens. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(8): 1935-44.

Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ (2003): Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 111(1):149-54.

Boralevi F, Hubiche T, Leaute-Labreze C, Saubusse E, Fayon M, Roul S, Maurice-Tison S, Taieb A (2008): Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants- determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 63(2):205-210.

Borodzicz S, Rudnicka L, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jedrzejewska A (2016): The role of epidermal sphingolipids in dermatologic diseases. *Lipids Health Dis.* 15:13.

Bos JD, Meinardi MM (2000): The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol.* 9(3):165-9.

Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H (2014): Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol.* 134(3):521-9.

Burnie G, Forrester S, Greig D, Guest S, Harmony M, Hobley S, Jackson G, Lavarack P, Ledgett M, McDonald R, Macoboc S, Molyneux B, Moodie D, Moore J, Newman D, North T, Pienaar K, Purdy G, Silk J, Ryan S, Schien G (2003): *Botanica- Das Abc der Pflanzen 10.000 Arten in Text und Bild*, Tandem, Potsdam.

Burr ML, Emberlin JC, Treu R, Cheng S, Pearce NE; ISAAC Phase One Study Group (2003): Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy.* 2003 Dec;33(12):1675-80.

Chamlin SL, Kao J, Freiden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM (2002) Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity.



J Am Acad Dermatol, 47:198-208.

Coombes AJ (2012): Blätter und ihre Bäume. Haupt, Berne.

Cork MJ, Danby S (2009): Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. Br J Nurs. 18(14):872, 874, 876-7.

Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R (2006): New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. J Allergy Clin Immunol. 118(1):3-21.

Daehnhardt-Pfeiffer S, Surber C, Wilhelm KP, Daehnhardt D, Springmann G, Boettcher M, Foelster-Holst R (2012): Noninvasive stratum corneum sampling and electron microscopical examination of skin barrier integrity: pilot study with a topical glycerin formulation for atopic dermatitis. Skin Pharmacol Physiol. 25(3):155-61.

Dahlen HG, Downe S, Wright ML, Kennedy HP, Taylor JY (2016): Childbirth and consequent atopic disease: emerging evidence on epigenetic effects based on the hygiene and EPIIC hypotheses. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Jan 13;16:4.

Darsow U, Ring J (2005): Atopie-Patch-Test mit Aeroallergenen und Nahrungsmitteln. Hautarzt. 56(12):1133-40.

Darsow U, Vieluf D, Ring J (1999): Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. J Am Acad Dermatol. 40(2 Pt 1):187-93.

de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, Warner JO, de Longueville M; EPAAC Study Group (2009): The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. Allergy. 64(2):295-303.

Drag M, Surowiak P, Drag-Zalesinska M, Dietel M, Lage H, Oleksyszyn J (2009): Comparison of the cytotoxic effects of birch bark extract, betulin and betulinic acid towards human gastric carcinoma and pancreatic carcinoma drug-sensitive and drug-resistant cell lines. *Molecules*. 14(4):1639-51.

Ebeling S, Naumann K, Pollok S, Wardecki T, Vidal-Y-Sy S, Nascimento JM, Boerries M, Schmidt G, Brandner JM, Merfort I (2014): From a traditional medicinal plant to a rational drug: understanding the clinically proven wound healing efficacy of birch bark extract. *PLoS One*. 9(1):e86147.

Eigenmann PA, Hauser C, Brügggen MC (2011): Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? *Rev Med Suisse*. 7(321):2453-6.

Elias PM, Wood LC, Feingold KR (1999): Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermatol*, 10:119-26.

Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, Rohde K, Marenholz I, Schulz F, Kerscher T, Hubner N, Wahn U, Schreiber S, Franke A, Vogler R, Heath S, Baurecht H, Novak N, Rodriguez E, Illig T, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, Kurek M, Piskackova T, Macek M, Lee YA, Ruether A (2009): A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*. 41(5): 596-601.

Consensus Report of the **European Task Force on Atopic Dermatitis** (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 186(1): 23-31.

Fölster-Holst R (2014): Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 28 Suppl 3:5-8.

Fölster-Holst R, Christophers E (2001): Antipruriginöse Therapie beim atopischen Ekzem. *Hautarzt*. 52(10):853-61.

Fölster-Holst R, Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Proksch E (2012) The role of

skin barrier function in atopic dermatitis (an update). *Expert Rev Dermatol* 7:247–257.

Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, Dickschat U, Rippke F, Bohnsack K, Werfel T, Wichmann K, Buchner M, Schwarz T, Vogt A, Lademann J, Meinke MC (2015): Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Oct 29;8:539-48.

Fölster-Holst R, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E (1998): Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet*. 102(2):236-9.

Fölster-Holst R, Pape M, Buss YL, Christophers E, Weichenthal M (2006): Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients. *Allergy*. 61(5):629-32.

Fölster-Holst R, Schwarz T, Proksch E, Weißmantel S (2011): *Atopisches Ekzem-Grundlagen und Updates*. UNI-MED Verlag AG, Bremen.

Fölster-Holst R, Stoll M, Koch WA, Hampe J, Christophers E, Schreiber S (2005): Lack of association of SPINK5 polymorphisms with nonsyndromic atopic dermatitis in the population of Northern Germany. *Br J Dermatol*. 152(6):1365-7.

Fortugno P, Furio L, Teson M, Berretti M, El Hachem M, Zambruno G, Hovnanian A, D'Alessio M (2012): The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*. 21(19):4187-200.

Furlow J (1990): The genera of Betulaceae in the southeastern United States. *Journal of the Arnold Arboretum* 71: 1-67.

Gajhede M, Osmark P, Poulsen FM, Ipsen H, Larsen JN, Joost van Neerven RJ, Schou C, Løwenstein H, Spangfort MD (1996): X-ray and NMR structure of Bet v 1,

the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol.* 3(12):1040-5.

Gilles S, Mariani V, Bryce M, Mueller MJ, Ring J, Behrendt H, Jakob T, Traidl-Hoffmann C (2009): Pollen allergens do not come alone: pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a T(H)2-dominated response. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 5(1): 3.

Ginsberg DN, Eichenfield LF (2016): Debates in allergy medicine: Specific immunotherapy in children with atopic dermatitis, the "con" view. *World Allergy Organ J.* 18;9:16.

Grewe M, Gyufko K, Schöpf E, Krutmann J (1994): Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet.* 343(8888):25-6.

Hachem JP, Houben E, Crumrine D, Man MQ, Schurer N, Roelandt T, Choi EH, Uchida Y, Brown BE, Feingold KR, Elias PM (2006): Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 126(9):2074-86.

Hanifin JM (2009): Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol* 129:320–2.

Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 59:44–47.

Hantusch B, Jensen-Jarolim E (2008): Von der Allergenerkennung durch Antikörper zu neuen therapeutischen Konzepten. *Wien Med Wochenschr.* 158(1-2):13-8.

Harris JM, Cullinan P, Williams HC, Mills P, Moffat S, White C, Newman Taylor AJ (2001): Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol.* 144(4):795-80.

Hartl A, Hochreiter R, Stepanoska T, Ferreira F, Thalhamer J (2004): Characterization of the protective and therapeutic efficiency of a DNA vaccine encoding the major birch pollen allergen Bet v 1a. *Allergy.* 59(1):65-73.

Hauk PJ (2008): The role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 8(3):188-94.

Hauser M, Asam C, Himly M, Palazzo P, Voltolini S, Montanari C, Briza P, Bernardi ML, Mari A, Ferreira F, Wallner M (2011): Bet v 1-like pollen allergens of multiple Fagales species can sensitize atopic individuals. *Clin Exp Allergy.* 41(12):1804-14.

Hayashi Y, Ishii Y, Hata-Suzuki M, Arai R, Chibana K, Takemasa A, Fukuda T (2013): Comparative analysis of circulating dendritic cell subsets in patients with atopic diseases and sarcoidosis. *Respir Res.* 14:29.

Heimall J, Spergel JM (2012): Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol.* 8(2):189-97.

Hochreiter R, Stepanoska T, Ferreira F, Valenta R, Vrtala S, Thalhamer J, Hartl A (2003) Prevention of allergen-specific IgE production and suppression of an established Th2-type response by immunization with DNA encoding hypoallergenic allergen derivatives of Bet v 1, the major birch-pollen allergen. *Eur J Immunol.* 33(6):1667-76.

Homey B, Meller S, Savinko T, Alenius H, Lauerma A (2007): Modulation of chemokines by staphylococcal superantigen in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy.* 93:181-94.

Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC (2008): Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* 33(6):705-9.

Hong SW, Choi EB, Min TK, Kim JH, Kim MH, Jeon SG, Lee BJ, Gho YS, Jee YK, Pyun BY, Kim YK (2014): An important role of  $\alpha$ -hemolysin in extracellular vesicles on the development of atopic dermatitis induced by *Staphylococcus aureus*. *PLoS One.* 9(7):e100499.

Hubiche T, Ged C, Benard A, Léauté-Labrèze C, McElreavey K, de Verneuil H, Taïeb A, Boralevi F (2007): Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol.* 87(6):499-505.

Jacobi U, Engel K, Patzelt A, Worm M, Sterry W, Lademann J (2007): Penetration of pollen proteins into the skin. *Skin Pharmacol Physiol* 20: 297-304.

Jenneck C, Fölster-Holst R, Hagemann T, Novak N (2007): Differenzialdiagnose des atopischen Ekzems in der Kindheit. *Hautarzt* 58(2):163-176.

Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, Schütze S, Proksch E (2004): Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 122(6):1423-31.

Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, Bräutigam M, Neumann C, Weichenthal M, Schwarz T, Fölster-Holst R, Proksch E (2009): Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 123(5): 1124-1133.

Jutel M, Akdis CA (2011): T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 11(2):139-45.

Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA (2006): Mechanisms of allergen specific immunotherapy--T-cell tolerance and more. *Allergy.* 61(7):796-807.

Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, Akdis CA (2003): IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 33(5):1205-14.

Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Costanzo A, Daas A, Buchheit KH, Asturias JA, Barber D, Carnés J, Chapman M, Dayan-Kenigsberg J, Döring S, Führer F, Hanschmann KM, Holzhauser T, Ledesma A, Moingeon P, Nony E, Pini C, Plunkett G, Reese G,

Sandberg E, Sander I, Strecker D, Valerio C, van Ree R, Vieths S (2016): Standardization of allergen products: 3. validation of candidate european pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen bet v 1. *Allergy*.

Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, Irvine AD (2015): Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 135(4):930-5.

Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, de Jongh CM, Thio HB, Campbell LE, Irvine AD, McLean WH, Puppels GJ, Caspers PJ (2008): Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 128(8):2117-9.

Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, Fivenson D (2002): Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol*. 41(3):151-8.

Kihlström A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G (2004): Maternal pollen allergy may be more important than birch pollen exposure during pregnancy for atopic airway disease in the child. *Pediatr Allergy Immunol*. 15(6):497-505.

Lademann J (2013): Optical methods of imaging in the skin. *J Biomed Opt*. 18(6):61201.

Lademann J, Richter H, Schaefer UF, Blume-Peytavi U, Teichmann A, Otberg N, Sterry W (2006): Hair follicles - a long-term reservoir for drug delivery. *Skin Pharmacol Physiol*. 19(4):232-6.

Lademann J, Richter H, Teichmann A, Otberg N, Blume-Peytavi U, Luengo J, Weiss B, Schaefer UF, Lehr CM, Wepf R, Sterry W (2007): Nanoparticles--an efficient carrier for drug delivery into the hair follicles *Eur J Pharm Biopharm*. 66(2):159-64.

Larsen FS, Holm NV, Henningsen K (1986): Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol.* 15(3):487-94.

Laszczyk M, Jäger S, Simon-Haarhaus B, Scheffler A, Schempp CM (2006): Physical, chemical and pharmacological characterization of a new oleogel-forming triterpene extract from the outer bark of birch (*betulae cortex*). *Planta Med.* 72(15):1389-95.

Lee J, Lee H, Noh S, Bae BG, Shin JU, Park CO, Lee KH (2016): Retrospective Analysis on the Effects of House Dust Mite Specific Immunotherapy for More Than 3 Years in Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J.* 57(2):393-8.

Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje AP, Wolkertstorfer A, v Berg A, Hoffmann U, Küster W, Wienker T, Rüschenhoff F, Reis A (2000): A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet.* 26(4):470-3.

Leung DY, Bieber T (2003): Atopic dermatitis. *Lancet.* 361(9352):151-60

Naldi L, Parazzini F, Gallus S; GISED Study Centres (2009): Prevalence of atopic dermatitis in Italian schoolchildren: factors affecting its variation. *Acta Derm Venereol.* 89(2):122-5.

Lüttge U, Kluge M, Thiel G (2010): *Botanik- die umfassende Biologie der Pflanzen*, WILEY-VCH, Weinheim.

Maibach HI (1976): In vivo percutaneous penetration of corticoids in man and unresolved problems in their efficacy. *Dermatologica.* 152 (suppl 1):11-25.

Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L,



Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M (2016): EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 23:1-250.

Masteiková R1, Klimas R, Samura BB, Savickas A, Samura BA, Belajj SI, Samura IB, Rabisková M, Chalupová Z, Bernatoniene J (2007): An orientational examination of the effects of extracts from mixtures of herbal drugs on selected renal functions. *Ceska Slov Farm.* 56(2):85-9.

Mason JM, Carr J, Buckley C, Hewitt S, Berry P, Taylor J, Cork MJ (2013): Improved emollient use reduces atopic eczema symptoms and is cost neutral in infants: before-and-after evaluation of a multifaceted educational support programme. *BMC Dermatol.* 13:7.

Mattila P, Renkonen J, Toppila-Salmi S, Parviainen V, Joenväärä S, Alff-Tuomala S, Nicorici D, Renkonen R (2010): Time-series nasal epithelial transcriptomics during natural pollen exposure in healthy subjects and allergic patients. *Allergy* 65:175–183.

Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M (2008): Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 63:1455–1463.

Meinke MC, Patzelt A, Richter H, Schanzer S, Sterry W, Filbry A, Bohnsack K, Rippke F, Galecka J, Fölster-Holst R, Lademann J (2011): Prevention of follicular penetration: barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles. *Skin Pharmacol Physiol.* 24(3):144-50.

Metz M, Gilles S, Geldmacher A, Behrendt H, Traidl-Hoffmann C, Maurer M (2011): Evidence for non-allergic mast cell activation in pollen-associated inflammation. *J Invest Dermatol.* 131(4): 987-90.

Meyts I, Hellings PW, Hens G, Vanaudenaerde BM, Verbinnen B, Heremans H, Matthys P, Bullens DM, Overbergh L, Mathieu C, De Boeck K, Ceuppens JL (2006): IL-12 contributes to allergen-induced airway inflammation in experimental asthma. *J Immunol.* 177(9):6460-70.

Moll I, Augustin M, Bahmer F, Bahmer J, Bayerl C, Boonen H, Coors E, Girbig P, Grimmel M, Hadshiew I, Herz E, Hofmann H, Kimmig W, Knußmann-Hartig E, Köhn FM, Miller X, Rauterberg A, Siemann-Harms U, Tsianakas A, Voigtländer V, Weiß J, Weißbecher R (2005): *Dermatologie. Duale Reihe.* Thieme, Stuttgart.

Moresi JM, Horn TD (1997) Distribution of Langerhans cells in human hair follicle. *J Cutan Pathol.* 24(10):636-40.

Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer C P, Wichmann H E, Heinrich J, for the GINI Study Group and the LISA Study Group (2008): Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(12):1331-7.

Mothes N, Horak F, Valenta R (2004): Transition from a botanical to a molecular classification in tree pollen allergy: implications for diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 135(4):357-73.

Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K (2012): Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 129(4):1048-55.

Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH I, Shimizu H (2009): Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol.* 129(3):682-9.

Norlen L (2001): Skin barrier structure and function. *J Invest Dermatol,* 117: 823-9.

Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, Sager A, Zuberbier T (2012): Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 130(4):925-31.

Novak N, Bieber T, Leung DY (2003): Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 112(6 Suppl):S128-39.

Novak N1, Thaci D, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Biedermann T, Homey B, Schaekel K, Stefan JA, Werfel T, Bieber T, Sager A, Zuberbier T (2011): Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract-- a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 155(3):252-6.

Ogiso T, Shiraki T, Okajima K, Tanino T, Iwaki M, Wada T (2002): Transfollicular drug delivery: Penetration of drugs through human scalp skin and comparison of penetration between scalp and abdominal skins in vitro. *J Drug Target* 10:369–378.

Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K (2005): Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta Derm Venereol.* 85(3):244-7.

Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY (2002): Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 347(15):1151-60.

Oppel T, Schuller E, Günther S, Moderer M, Haberstock J, Bieber T, Wollenberg A

(2000): Phenotyping of epidermal dendritic cells allows the differentiation between extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 143(6):1193-8.

Oyoshi M K, Murphy G F, Geha R S (2009): Filaggrin -deficient mice exhibit Th17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 124(3):485-93.

Palmer CN1, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH (2006): Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 38(4):441-6.

Patzelt A, Richter H, Knorr F, Schafer U, Lehr CM, Dahne L, Sterry W, Lademann J (2011): Selective follicular targeting by modification of the particle sizes. *J Control Release.* 150(1): 45-8.

Piotrowska-Weryszko K, Weryszko-Chmielewska E (2014): The airborne pollen calendar for Lublin, central-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 21(3):541-5.

Plotz SG, Traidl-Hoffmann C, Feussner I, Kasche A, Feser A, Ring J, Jakob T, Behrendt H (2004): Chemotaxis and activation of human peripheral blood eosinophils induced by pollen-associated lipid mediators. *J Allergy Clin Immunol*, 113:1152-1160.

Proksch E, Fölster-Holst R, Bräutigam M, Sepehrmanesh M, Pfeiffer S, Jensen JM (2009): Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 7(10):899-910.

Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM (2006): Skin barrier funktion, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 43(3):159-69.

Rancan F, Gao Q, Graf C, Troppens S, Hadam S, Hackbarth S, Kembuan C, Blume-Peytavi U, Rühl E, Lademann J, Vogt A (2012): Skin penetration and cellular uptake of amorphous silica nanoparticles with variable size, surface functionalization, and colloidal stability, *ACS Nano*. 6(8):6829-42.

Reich A, Wójcik-Maciejewicz A, Slominski AT (2010): Stress and the skin. *G Ital Dermatol Venereol*. 145(2):213-9.

Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI (1999): Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol*. 141(1):103-7.

Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Dietz K, Garbe C, Schittek B: Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol*. 2005 Jun 15;174(12):8003-10.

Roelandt T, Heughebaert C, Hachem JP (2008): Proteolytically active allergens cause barrier breakdown. *J Invest Dermatol*. 128(8):1878-80.

Roloff A, Bärtels A (1996): *Gartenfora Band 1 Gehölze- Bestimmung, Herkunft und Lebensbereiche, Eigenschaften und Verwendung*, Ulmer, Stuttgart.

Romagnani S (2004): Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol*. 113(3):395-400.

Rottem M, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y (2005): Atopy and asthma in migrants. *Int Arch Allergy Immunol*. 136(2):198-204.

Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S (1997): A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med*. 337(12):816-21.

Samochocki Z, Owczarek W, Rujna P, Raczka A (2007): Hypersensitivity to

aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops due to the different immunological mechanisms. *Eur J Dermatol.* 17(6):520-4.

Schaefer H, Lademann J (2001): The role of follicular penetration. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14(suppl 1): 23-27.

Schaefer H, Stutggen G, Zesch A, Schalla W, Gazith J (1978): Quantitative determination of percutaneous absorption of radiolabeled drugs in vitro and in vivo by human skin. *Curr Probl Dermatol*, 7:80-94.

Schäppi GF, Suphioglu C, Taylor PE, Knox RB (1997): Concentrations of the major birch tree allergen Bet v 1 in pollen and respirable fine particles in the atmosphere. *J Allergy Clin Immunol.* 100(5):656-61.

Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M (2012): Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 23(8):716-23.

Schoefer Y, Schäfer T, Meisinger C, Wichmann HE, Heinrich J; KORA study group (2008): Predictivity of allergic sensitization (RAST) for the onset of allergic diseases in adults. *Allergy.* 63(1):81-6.

Schöll I, Kalkura N, Shedziankova Y, Bergmann A, Verdino P, Knittelfelder R, Kopp T, Hantusch B, Betzel C, Dierks K, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Keller W, Jensen-Jarolim E (2005): Dimerization of the major birch pollen allergen Bet v 1 is important for its in vivo IgE-cross-linking potential in mice. *J Immunol.* 175(10):6645-50.

Sehra S, Serezani AP, Ocaña JA, Travers JB, Kaplan MH (2016): Mast Cells Regulate Epidermal Barrier Function and the Development of Allergic Skin Inflammation. *J Invest Dermatol.* pii: S0022-202X(16)30980-0.

Sekerková A, Poláčková M (2011): Detection of Bet v1, Bet v2 and Bet v4 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to birch pollen:

evaluation of different IgE reactivity profiles depending on age and local sensitization. *Int Arch Allergy Immunol.* 154(4):278-85.

Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, Schweimer K, Schwab W, Rösch P, Hartl-Spiegelhauer O (2014): Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J.* 457(3):379-90.

Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC (2014): Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 134(4):818-23.

Smith TM, Smith RL (2009): *Ökologie*. Pearsin Studium, München.

Spergel JM (2010): From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 105(2):99-106.

Spergel JM, Paller AS (2003): Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 112(6 Suppl):118-27.

Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 299(6710):1259-60.

Strachan DP (2000): Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax.* 55 Suppl 1:S2-10.

Srasburger E, Noll F, Schenck H, Schimper AFW, Sitte P, Weiler E, Kadereit J, Bresinsky A, Körner C (2002): *Lehrbuch der Botanik für Hochschulen*. Spektrum Akademischer Verlag, GmbH, Heidelberg, Berlin.

Suárez-Fariñas M1, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2013): Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J*

Allergy Clin Immunol. 132(2):361-70.

Surowiak P, Drag M, Materna V, Dietel M, Lage H (2009): Betulinic acid exhibits stronger cytotoxic activity on the normal melanocyte NHEM-neo cell line than on drug-resistant and drug-sensitive MeWo melanoma cell lines. *Mol Med Rep.* 2(4):543-8.

Takai T (2011): Missions of protease allergens in the epithelium. *Int Arch Allergy Immunol.* 154(1):3-5.

Takai T, Ikeda S (2011): Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int.* 60(1):25-35.

Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS (1996): Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet.* 347(8993):15-8.

Taylor PE, Flagan RC, Miguel AG, Valenta R, Glovsky MM (2004): Birch pollen rupture and the release of aerosols of respirable allergens. *Clin Exp Allergy.* 34(10):1591-6.

Tokura Y (2010): Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 58(1):1-7.

Toll R, Jacobi U, Richter H, Lademann J, Schaefer H, Blume-Peytavi U (2004): Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *J Invest Dermatol.* 123(1): 168-76.

Traidl-Hoffmann C, Kasche A, Jakob T, Huger M, Plötz S, Feussner I, Ring J, Behrendt H (2002): Lipid mediators from pollen act as chemoattractants and activators of polymorphonuclear granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 109:831–838.

Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, Karg K, Wagner H, Ring J, Mueller MJ, Jakob T, Behrendt H (2005): Pollen-associated phytoprostanes inhibit dendritic cell



interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 201:627–636.

Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T, Noll M, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA (2000): T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest*. 106:25–35.

Van den Oord RA, Sheikh A (2009): Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 339:b2433.

Verhagen J, Blaser K, Akdis CA, Akdis M (2006): Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: T-regulatory cells and more. *Immunol Allergy Clin North Am*. 26(2):207-31.

von Mutius E (2007): Allergies, infections and the hygiene hypothesis - the epidemiological evidence. *Immunobiology*. 212(6):433-9.

Wahlgren CF (1999): Itch and atopic dermatitis: an overview. *J Dermatol*. 26(11):770-9.

Wahn HU (2008): Strategies for atopy prevention. *J Nutr*. 138(9):1770-1772.

y AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, Wong K, Abecasis GR, Jones EY, Harper JI, Hovnanian A, Cookson WO (2001): Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 29(2):175-8.

Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CN, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean WH, Novak N (2006): Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 118:214–9.

Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M (2016): S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 14(1):92-105.

Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, Erpenbeck VJ, Lösche C, Jung T, Krug N, Badorrek P, Hohlfeld JM (2015): Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 136(1):96-103.

Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int.* 111(29-30):509-20.

Williams HC (1992): Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol,* 17:385-91.

Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA, et al (1994): The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 131(3):383-96.

Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ (1994): The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J*

Dermatol. 131(3):406-16.

Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ (1994): The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 131(3):397-405.

Yi B, Rykova M, Jäger G, Feuerecker M, Hörl M, Matzel S, Ponomarev S, Vassilieva G, Nichiporuk I, Choukèr A (2015): Influences of large sets of environmental exposures on immune responses in healthy adult men. *Sci Rep.* 5:13367.

Yoshida K, Kubo A, Fujita H, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, Nomura T, Shimizu H, Kouyama K, Ebihara T, Nagao K, Amagai M (2014): Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 134(4):856-64.

Yu HS, Kang MJ, Kwon JW, Lee SY, Lee E, Yang SI, Jung YH, Hong K, Kim YJ, Lee SH, Kim HJ, Kim HY, Seo JH, Kim BJ, Kim HB, Hong SJ (2015): Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 135(3):827-30.

Zhai X, Lademann J, Keck CM, Müller RH (2014): Nanocrystals of medium soluble actives--novel concept for improved dermal delivery and production strategy. *Int J Pharm.* 470(1-2):141-50.

Zhang BX, Lyu JC, Liu HB, Feng DQ, Zhang DC, Bi XJ, Duan ZW, Ding G (2015): Attenuation of peripheral regulatory T-cell suppression of skin-homing CD8<sup>+</sup>T cells in atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 56(1):196-203.

Zonneveld IM1, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD (1998): Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol.* 134(9):1101-2.

# 7 Anhang

## 7.1 Allgemeiner Fragebogen

**Studie: Einfluss der Birkenpollenexposition auf das Atopische Ekzem (AE) – eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten mit (Gruppe I) und ohne Birkenpollensensibilisierung (Gruppe II) während der Birkenpollensaison in Norddeutschland**

### *Allgemeiner Fragebogen (FB) für Patienten*

Datum

Bogen-Nr. |\_|\_|

Alter \_\_\_\_\_

Geschlecht \_\_\_\_\_

Geburtsmonat \_\_\_\_\_

Wann ist die Neurodermitis erstmalig aufgetreten?

Bitte Angabe in Mo oder Jahren \_\_\_\_\_

Allergische Rhinitis (Heuschnupfen)

ja    nein

wenn ja, Allergie gegen \_\_\_\_\_

Birkenpollenallergie

ja    nein

Verschlechterung der Neurodermitis im Frühjahr  
(z.Zt. der Birkenblüte)?

Asthma?  
wenn ja, Allergie gegen \_\_\_\_\_

Verschlechterung der Neurodermitis im Sommer?

Behandlung der Neurodermitis innerhalb der letzten 4 Wochen:

- Kortison (Creme/Salbe)
- Kortison (Tabletten)
- Elidel Creme
- Protopic Salbe
- Antihistaminika

## 7.2 Fragebogen während der Studie

**Studie: Einfluss der Birkenpollenexposition auf das Atopische Ekzem (AE) – eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten mit (Gruppe I) und ohne Birkenpollensensibilisierung (Gruppe II) während der Birkenpollensaison in Norddeutschland**

### **Fragebogen (FB) für Neurodermitis- Patienten während der Studie**

Datum

Bogen-Nr. I\_I\_I

Alter \_\_\_\_\_

Geschlecht \_\_\_\_\_

Geburtsmonat \_\_\_\_\_

ja    nein

Haben Sie eine Veränderung Ihrer Neurodermitis bemerkt?       

wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?

deutlich gebessert       

leicht gebessert       

leicht verschlechtert       

deutlich verschlechtert       

1

In welchem Hautareal hat sich das Hautbild geändert?

- |                      |                          |                          |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Gesicht              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Augenlider           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Handrücken/Unterarme | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| andere Lokalisation  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

welche \_\_\_\_\_

Haben Sie Medikamente eingesetzt

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

wenn ja, welche?

- |                        |                          |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Antihistaminika        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kortison (Creme/Salbe) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kortison (Tabletten)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Elidel Creme           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Protopc Salbe          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Antihistaminika        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

# 7.3 SCORAD

## SCORAD Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname  
Eingesetztes topisches Steroid

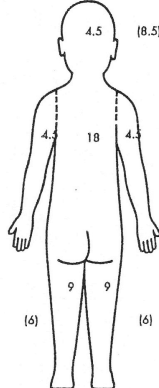
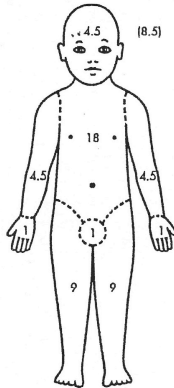
Geburtsdatum                      Besuchsdatum

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)

Menge/Monat

(g)

Anzahl der Erytheme/Monat



Ziffern in Klammern  
für Kinder unter 2 Jahren

### A: Ausmaß

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

### B: Intensität

#### Remessungswerte

Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen)

0 = keine    1 = leicht    2 = mäßig    3 = stark

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erythem		Exkoriation	
Ödem/Papelbildung		Lichenifikation	
Nässen/Krustenbildung		Trockenheit	

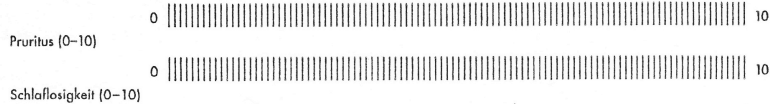
Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet

### C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit

SCORAD A/5+7B/2+C

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)



Behandlung

Anmerkungen



## 7.4 Juckreiz und Schlaflosigkeit

### Visuelle Analogskala Juckreiz/ Schlaflosigkeit

Initialen:

Geburtsjahr:

PLZ:

Geschlecht:

Datum:

1. Bitte geben Sie anhand der hier angeführten Skala Ihren Juckreiz in den vergangenen 3 Tagen tagsüber an. 0 entspricht kein Juckreiz, 10 maximal vorstellbarer Juckreiz.

0 10  
\_\_\_\_\_

2. Bitte geben Sie anhand der hier angeführten Skala Ihre Schlaflosigkeit (bedingt durch Juckreiz) in den vergangenen 3 Tagen nachts an. 0 entspricht kein Juckreiz, 10 maximal vorstellbarer Juckreiz.

0 10  
\_\_\_\_\_

## 7.5 Einverständniserklärung



**UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein**  
Campus Kiel

**Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie**  
Direktor: Prof. Dr. Thomas Schwarz



**Atopie-Sprechstunde**  
Frau Prof. Dr. R. Fölster-Holst  
Oberärztin der Klinik

**Tel.:** (0431) 597-1596

**Fax:** (0431) 597-5349

**E-Mail:** RFoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de

**Internet:** www.dermatology.uni-kiel.de

Datum:

**Studie: Einfluss der Birkenpollenexposition auf das Atopische Ekzem (AE,  
(Neurodermitis) –**

**eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten mit (Gruppe I) und ohne**

**Birkenpollensensibilisierung (Gruppe II) während der Birkenpollensaison in  
Norddeutschland**

**Information und Einverständniserklärung für Patienten mit  
Neurodermitis, die an der o.g. Studie teilnehmen**

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient**

Sie wurden gefragt, ob Sie an einer Neurodermitis-Studie teilnehmen möchten, bei der der Einfluss der Birkenpollen auf das Krankheitsbild der Neurodermitis untersucht werden soll. Bevor Sie sich entscheiden, nehmen Sie sich bitte Zeit, diese Information durchzulesen und bestätigen Sie bei Einverständnis Ihre Teilnahme durch Ihre Unterschrift. Sie erhalten anschließend eine Kopie dieses Schreibens. Bei allen Fragen hierzu wenden Sie sich bitte an die durchführenden Ärzte der Hautklinik.

Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Anstalt des  
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter  
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,  
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte

**C | A | U**  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel



**Was ist der Zweck dieser Studie?**

Luftallergene wie beispielsweise Hausstaubmilben, Tierhaare und auch Pollen können das Krankheitsbild der Neurodermitis verschlechtern, das ist v.a. für die Hausstaubmilben bekannt. So lassen sich klare Zusammenhänge zwischen Hautkontakt mit den Allergenen und einem Neurodermitis-Schub herausarbeiten.

In dieser Studie wird untersucht, ob die Birkenpollen das Krankheitsbild der Neurodermitis verschlechtern können. Die Studie soll in dieser Birkenpollensaison durchgeführt werden. Es werden 2 Gruppen von Patienten gebildet in Abhängigkeit vom Nachweis spezifischer Antikörper gegen Birkenpollen, die im Blut bestimmt werden.

**Wie ist der Studienablauf?**

Die Studie umfasst insgesamt 6 Vorstellungen in der Neurodermitis-Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik Kiel.

**Vor Beginn der Birkenpollensaison** sind folgende Untersuchungen/Maßnahmen vorgesehen:

- Ausfüllen eines Fragebogens, der sich auf die Neurodermitis und die damit zusammenhängenden Erkrankungen von Asthma und Heuschnupfen bezieht
- Aushändigen eines Patientenbeschwerdetagebuches. Sie werden gebeten, während der Studie (Birkenpollensaison) täglich Ihre Beschwerden zu dokumentieren
- Hautärztliche Untersuchung zur Feststellung des Schweregrades der Neurodermitis
- Ermittlung des Juckreizes und der Schlaflosigkeit mittels einer Analogskala von 0-10 (Fehlen von Beschwerden – maximale Beschwerden)
- Ermittlung der Lebensqualität anhand eines standardisierten Fragebogens

- Blutuntersuchung zur Bestimmung des IgE (zeigt allgemein die Neigung zur Ausbildung von Allergien an) und spezifischer IgE-Antikörper gegen u.a. Birken-, Gräser- und Kräuterpollen sowie Hausstaubmilben und Tierhaare.
- Fotodokumentation

Es stehen dann 5 Folgeuntersuchungstermine an.

**Zu Saisonbeginn, 1 Woche und 2 Wochen nach Beginn der Saison sowie 2 Wochen nach Ende der Saison:**

- Ausfüllen eines speziellen Fragebogens, der sich auf die Beschwerden (Neurodermitis, Asthma, Heuschnupfen) innerhalb der Birkenpollensaison bezieht
- Hautärztliche Untersuchung zur Feststellung des Schweregrades der Neurodermitis
- Ermittlung des Juckreizes und der Schlaflosigkeit mittels einer Analogskala von 0-10 (Fehlen von Beschwerden – maximale Beschwerden)
- Ermittlung der Lebensqualität anhand eines standardisierten Fragebogens
- Fotodokumentation

Ein weiterer Vorstellungstermin ist **am Ende der Birkenpollensaison** vorgesehen.

**Untersuchungen/Maßnahmen:**

- Ausfüllen eines speziellen Fragebogens, der sich auf die Beschwerden (Neurodermitis, Asthma, Heuschnupfen) innerhalb der Birkenpollensaison bezieht
- Hautärztliche Untersuchung zur Feststellung des Schweregrades der Neurodermitis

- Ermittlung des Juckreizes und der Schlaflosigkeit mittels einer Analogskala von 0-10 (Fehlen von Beschwerden – maximale Beschwerden)
- Ermittlung der Lebensqualität anhand eines standardisierten Fragebogens
- Fotodokumentation
- Blutuntersuchung zur Bestimmung des IgE (zeigt allgemein die Neigung zur Ausbildung von Allergien an) und spezifischer IgE-Antikörper gegen u.a. Birken-, Gräser- und Kräuterpollen sowie Hausstaubmilben und Tierhaare.

**Was sind die Voraussetzungen?**

Die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie ist, daß bei Ihnen eine Neurodermitis besteht und Sie die Einwilligung zur Studie gegeben haben.

**Welche Risiken gibt es?**

Risiken sind sehr gering und betreffen Komplikationen bei Blutabnahmen, die jedoch insgesamt selten auftreten. In diesem Zusammenhang sind Ein- und Nachblutungen, Verletzungen von Nerven und Infektionen im Bereich der Einstichstelle zu nennen.

**Wiederrufung der Teilnahme:**

Sie haben das Recht, jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Beeinträchtigung der weiteren Behandlung Ihre Teilnahme an der Studie zurückzuziehen.

**Vertraulichkeit persönlicher Daten:**

Ihre persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden vertraulich behandelt. Während dieser Studie gesammelte Daten werden nicht in Zusammenhang mit Patientennamen gebracht. Während der Auswertungsphase werden Ihre Daten anonymisiert behandelt.

**Einverständnis:**

Ich habe eine schriftliche Aufklärung zur klinischen Prüfung erhalten und ausreichend Zeit gehabt, diese durchzulesen. Ich wurde auch von meinem Arzt über Wesen,

Bedeutung und Tragweite der Studie mündlich umfassend aufgeklärt; insbesondere über Zielsetzung, Durchführung, Nutzen und Risiko. Alle meine Fragen wurden mir in verständlicher Weise beantwortet. Ich habe im Moment keine weiteren Fragen. Ich weiß, daß ich jederzeit Fragen stellen kann, auch während und nach dieser Studie. Ich erkläre mein freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Mir ist bekannt, daß ich jederzeit mein Einverständnis widerrufen kann und mir keine Nachteile entstehen. Ich bin mit denen im Rahmen der Studie erfolgten Aufzeichnungen meiner Daten einverstanden. Ich bin mit der Weitergabe der Daten in anonymisierter Form zur Datenverarbeitung und wissenschaftlichen Auswertung an autorisierte Fachkräfte einverstanden. Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis zur wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift betreuender Arzt

## 7.6 Genehmigungen der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Frau  
Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst  
Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Schittenhelmstraße 7  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 500-14 191  
Telefax 04 31 / 500-14 195  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

1.4.2008

Zweitschrift vom 23.01.2017

**AZ.:** D 411/08 (bitte stets angeben)  
**Studie:** Einfluss der Birkenpollenexposition auf das Atopische Ekzem (AE) - eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten mit (Gruppe I) und ohne Birkenpollensensibilisierung (Gruppe II) während der Birkenpollensaison in Norddeutschland  
Studienprotokoll mit Patienteninformation und Einverständniserklärung, Patientenfragebogen

**Projektleiterin:** Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst, UKSH, Campus Kiel

**Datum des**

**Antrages:** 31.3.2008


Liebe Frau Fölster-Holst,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Jürgen Schaub  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

  
Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

## **8 Danksagung**

Zu allererst danke ich dem Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Christian Albrechts Universität zu Kiel, Prof. Dr. med. Thomas Schwarz für die Möglichkeit der Promotion.

Des Weiteren gebührt ein besonderer Dank meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med. Regina Fölster-Holst für ihre Betreuung.

Natürlich gilt mein Dank allen Probanden, die sich freiwillig dazu bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen, und so die Voraussetzung für die gesamte Arbeit geschaffen und diese somit letztlich erst möglich gemacht haben.

Meinen Eltern danke ich für die Erziehung, die sie mir zu Teil werden ließen und die mich zu dem Menschen gemacht hat, der ich heute bin.

Zudem danke ich ihnen sowie meinen engen Freunden insbesondere für die mentale Unterstützung, mit der sie mich gerade in schwierigen Zeiten ermutigt, unterstützt und motiviert haben mein Ziel weiter zu verfolgen. Ohne sie wäre ich nicht bis hierhin gekommen.

Zuletzt ist mein Dank an all Diejenigen gerichtet, welche im Hintergrund beste Arbeit geleistet haben, damit diese Arbeit in ihrer jetzigen Form so zustande gekommen ist, wie wir sie heute in den Händen halten.



## 9 Lebenslauf

14.12.1985	geboren in Posen (Polen)
1992 - 1998	Katholische Grundschule Bernhard Lichtenberg in Berlin
1998 - 2005	Katholisches Gymnasium Liebfrauen in Berlin
02.06.2005	Erwerb der Allg. Hochschulreife (Abitur) am Liebfrauengymnasium in Berlin
10/2005 - 09/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Karola Marcinkowskiego in Posen (Polen) (auf polnisch)
10/2008 - 10/2011	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
30.09.2010 - 31.07.2011	Ableistung des Praktischen Jahres im Rahmen des Studiums
12/2011	Erfolgreicher Abschluss des Zweiten Abschnitts der Ärztliche Prüfung (Staatsexamen)
01/2012 – 04/2015	Assistenzärztin in der Dermatologie und Venerologie des UKSH Campus Kiel unter der Leitung von Prof. Schwarz
Seit 05/2015	Assistenzärztin in der Hautarztpraxis von Dr. Meike Schröder in Berlin-Zehlendorf

### Veröffentlichungen:

Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, Dickschat U, Rippke F, Bohnsack K, Werfel T, Wichmann K, Buchner M, Schwarz T, Vogt A, Lademann J, Meinke MC (2015): Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 Oct 29;8:539-48.