

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

**Effekte einer zusätzlich zur Standardtherapie
durchgeführten Basisbehandlung –
eine prospektive Untersuchung
an 86 Patienten mit atopischem Ekzem**

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

Vorgelegt von
Anne-Kathrin Gerta Fiege
aus Emden

Kiel 2017

1. Berichterstatter/in:

Prof. Dr. Regina Fölster-Holst, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

2. Berichterstatter/in:

Priv.-Doz. Dr. Tobias Ankermann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.09.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einführung	1
1.1 Grundlegende Aspekte des atopischen Ekzems	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Morphologie und Verteilungsmuster	2
1.4 Atopie und Subtypen des atopischen Ekzems	3
1.5 Ätiologie	4
1.6 Pathogenese	5
1.7 Hypothesen über die Pathogenese des atopischen Ekzems	7
1.7.1 Inside-Outside-Hypothese	7
1.7.2 Outside-Inside-Hypothese	8
1.7.3 Outside-Inside-back-to-Outside-Hypothese	9
1.8 Indikatoren für die Barrierefunktion der Haut	10
1.9 Therapeutische Optionen vor dem Hintergrund der pathogenetischen Entstehungsmodelle	10
1.10 Stellenwert einer zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführten Basisbehandlung	13
1.11 Bedeutung und Fragestellung der Arbeit	16
2 Studienplanung, Material und Methoden sowie statistische Analyse	18
2.1 Studienplanung	18
2.1.1 Studienziele	18
2.1.2 Studiendesign	18
2.1.3 Studienpopulation	20
2.1.4 Randomisierung und Hinweise für die Anwendung von Pflegepräparaten	21
2.1.5 Studienablauf	22
2.2 Material und Methoden	23

2.2.1	Bestimmung der Immunglobulin E-Antikörper	23
2.2.2	Fragebögen	24
2.2.2.1	Fragebogen im Verlauf der Studie	25
2.2.2.2	Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen	25
2.2.3	Patiententagebuch	26
2.2.4	Erhebung des Schweregrads von Juckreiz und Schlaflosigkeit	26
2.2.5	Erhebung des Scord	26
2.2.6	Messung der Hydratation und des transepidermalen Wasserverlusts	29
2.2.6.1	Messverfahren der Hydratation	29
2.2.6.2	Messverfahren des transepidermalen Wasserverlusts	31
2.2.6.3	Allgemeine Messbedingungen	32
2.2.7	Fotodokumentation	32
2.3	Statistische Analyse	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Patientenpopulation	34
3.2	Pollenkonzentration	36
3.3	Immunglobulin E-Antikörper	38
3.4	Produktanwendungen	39
3.4.1	Standardpflegeprodukte	39
3.4.2	Zusätzliches Pflegepräparat	45
3.4.3	Begleitmedikation	49
3.5	Patientenbewertung des zusätzlichen Pflegepräparats	52
3.6	Hautstatus von <i>Gruppe 1</i> - und <i>Gruppe 2</i> -Patienten	52
3.7	Juckreiz	64
3.8	Schlaflosigkeit	66
3.9	Lebensqualität	68
3.10	Hydratation	70
3.11	Transepidermaler Wasserverlust	73

4	Diskussion	77
4.1	Wirkung auf den Schweregrad des atopischen Ekzems (objektiv und subjektiv)	77
4.2	Veränderung des epidermalen Wasserhaushalts	79
4.3	Wahrnehmung des Juckreizes	81
4.4	Einfluss auf die Schlaflosigkeit	82
4.5	Konsequenzen für die Lebensqualität	84
4.6	Wechselwirkung mit immunmodulierenden Cremes	85
4.7	Einschränkungen der Therapiemöglichkeiten mit einem Basispflegepräparat	86
4.8	Anregungen für zukünftige Nachforschungen	88
4.9	Therapeutischer Ausblick	89
5	Zusammenfassung	92
	Literaturverzeichnis	94
	Anhang	105
	Danksagung	128

Abbildungsverzeichnis

1	Juckreizerhaltende Faktoren und Mechanismen – ein „Teufelskreis“	15
2	Birkenpollenkonzentration 2010 in Kiel	20
3	Grafische Darstellung der Neunerregel	28
4	Birkenpollenkonzentration in Kiel – Jahre 2010 und 2012 im Vergleich	37
5	Gesamte Pollenkonzentration in Kiel – Jahre 2010 und 2012 im Vergleich	38
6	Anwendungen der Standardpflegeprodukte im Gesicht	40
7	Anwendungen der Standardpflegeprodukte am Hals	41
8	Anwendungen der Standardpflegeprodukte an den Armen	43
9	Anwendungen der Standardpflegeprodukte an den Händen	44
10	Anwendungen des zusätzlichen Pflegepräparats im Gesicht	46
11	Anwendungen des zusätzlichen Pflegepräparats am Hals/Nacken	47
12	Anwendungen des zusätzlichen Pflegepräparats an den Unterarmen	48
13	Anwendungen des zusätzlichen Pflegepräparats an den Händen	49
14	Anwendungen von Kortisoncremes/-salben	51
15	Gesamt-Scorad – Medianwerte der Differenz zur Baseline	53
16	Lokaler Scorad des Gesichts – Medianwerte der Differenz zur Baseline	55
17	Lokaler Scorad des Halses/Nackens – Medianwerte der Differenz zur Baseline	56
18	Lokaler Scorad der Unterarme – Medianwerte der Differenz zur Baseline	58
19	Lokaler Scorad der Hände – Medianwerte der Differenz zur Baseline	59
20	Bewertung des Hautstatus im Gesicht durch die Patienten	61
21	Bewertung des Hautstatus am Hals/Nacken durch die Patienten	62
22	Bewertung des Hautstatus an den Unterarmen durch die Patienten	63
23	Bewertung des Hautstatus an den Händen durch die Patienten	64
24	Juckreiz – Medianwerte der Differenz zur Baseline	65
25	Schlaflosigkeit – Medianwerte der Differenz zur Baseline	67
26	Mediane Indexwerte des dermatologischen Lebensqualitätsfragebogens	69
27	Hydratation des Gesichts – Medianwerte der Differenz zur Baseline	71
28	Hydratation der Hände – Medianwerte der Differenz zur Baseline	72

29	TEWL des Gesichts – Medianwerte der Differenz zur Baseline	74
30	TEWL der Hände – Medianwerte der Differenz zur Baseline	75

Tabellenverzeichnis

1	Ablaufplan	23
2	CAP-Klassifikation	24
3	Referenzwerte zur Interpretation der Corneometer-Einheiten	30
4	Referenzwerte zur Interpretation der TEWL-Werte	31
5	Demografie der Studienteilnehmer – Kategorische Parameter	34
6	Demografie der Studienteilnehmer – Kontinuierliche Parameter	35
7	Subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich Veränderungen der Gesichtshaut beim Übergang vom Winter zum Frühling	35
8	Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten im Gesicht	40
9	Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten im Gesicht – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	41
10	Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten am Hals	42
11	Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten am Hals – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	42
12	Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Armen	43
13	Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Armen – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	44
14	Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Händen	45
15	Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Händen – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	45
16	Häufigkeit der täglichen Anwendung von Kortisoncremes/-salben	51
17	Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Kortisonsalben – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	52

18	Gesamt-Scorad-Werte – Differenz zur Baseline	54
19	Ergänzende p-Werte der Gesamt-Scorad-Werte – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	54
20	Lokale Scorad-Werte des Gesichts – Differenz zur Baseline	55
21	Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte des Gesichts – Ver- gleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	56
22	Lokale Scorad-Werte des Halses/Nackens – Differenz zur Baseline	57
23	Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte des Halses/Nackens – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	57
24	Lokale Scorad-Werte der Unterarme – Differenz zur Baseline	58
25	Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte der Unterarme – Ver- gleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	59
26	Lokale Scorad-Werte der Hände – Differenz zur Baseline	60
27	Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte der Hände – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	60
28	Punktwerte auf der visuellen Analogskala zum Juckreiz – Differenz zur Baseline	65
29	Ergänzende p-Werte der Punktwerte auf der visuellen Analogskala zum Juckreiz – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	66
30	Punktwerte auf der visuellen Analogskala zur Schlaflosigkeit – Diffe- renz zur Baseline	67
31	Ergänzende p-Werte der Punktwerte auf der visuellen Analogskala zur Schlaflosigkeit – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	68
32	Indexwerte des dermatologischen Lebensqualitätsfragebogens	69
33	Ergänzende p-Werte der Indexwerte des dermatologischen Lebens- qualitätsfragebogens – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	70
34	Corneometer-Einheiten der Hydratation des Gesichts - Differenz zur Baseline	71
35	Ergänzende p-Werte der Corneometer-Einheiten der Hydratation des Gesichts – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	71
36	Corneometer-Einheiten der Hydratation der Hände - Differenz zur Baseline	72

37	Ergänzende p-Werte der Corneometer-Einheiten der Hydratation der Hände – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	73
38	TEWL-Werte des Gesichts - Differenz zur Baseline	74
39	Ergänzende p-Werte der TEWL-Werte des Gesichts – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	74
40	TEWL-Werte der Hände - Differenz zur Baseline	75
41	Ergänzende p-Werte der TEWL-Werte der Hände – Vergleich zwischen <i>Gruppe 1</i> und <i>Gruppe 2</i>	76

Abkürzungsverzeichnis

ACH	Acetylcholin
AE	Atopisches Ekzem
CAP-Klassen	Capacity-Klassen
CE	Corneometer-Einheiten
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen
g	Gramm
h	Stunde
IGA	Investigator's global assessment
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukine
kUA	antigenspezifische Kilounits
l	Liter
LT	Leukotriene
m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
PALMs	Pollenassoziierte Lipidmediatoren
PCA	Pyrrolidoncarbonsäure
Scorad	Scoring atopic dermatitis
SD	Standard deviation bzw. Standardabweichung
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
Th1-Zellen	Typ 1-T-Helfer-Zellen
Th2-Zellen	Typ 2-T-Helfer-Zellen
V	Visite
W	Woche

1 Einführung

1.1 Grundlegende Aspekte des atopischen Ekzems

Das atopische Ekzem (AE) zählt zu den chronisch-rezidivierenden Entzündungen der Haut. Es ist für viele Betroffene mit einer hohen psychischen Belastung und beträchtlichen physischen Einschränkungen verbunden (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Häufig berichten die Patienten über einen erheblichen Leidensdruck und fühlen sich in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt (Spergel und Paller 2003). Hierzu tragen vor allem der unerträgliche Juckreiz und die Stigmatisierung bei, die zur sozialen Isolation führen können. Die Therapie der Krankheit nimmt wegen der intensiven Pflegemaßnahmen und durch chronische Verläufe oftmals einen hohen zeitlichen Aufwand in Anspruch und verursacht erhebliche finanzielle Ausgaben für den Patienten (Werfel et al. 2006; Lee und Detzel 2015; Handa et al. 2015; Kim et al. 2015).

Eine spontane Besserung des AE kann in jedem Lebensalter eintreten (Übersicht bei Werfel et al. 2016). In zahlreichen Fällen erfährt der Krankheitsprozess jedoch durch kutane Superinfektionen einen ungünstigen Verlauf. Sie stellen das häufigste Komplikationsrisiko dar. So kann bei bis zu 90 % aller Patienten mit AE eine bakterielle Hautbesiedlung mit *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden, die im Zusammenhang mit immunsuppressiv wirkenden Regulator-T-Zellen gesehen wird (Ou et al. 2004; Übersicht bei Werfel et al. 2016). Darüber hinaus tragen die Patienten ein erhöhtes Risiko, an viralen Infektionen zu erkranken. Fulminante Verläufe des Eczema herpeticatum durch Herpes simplex-Viren sind bekannt (Wetzel und Wollenberg 2004; Rerick et al. 2006). Aber auch das vermehrte Auftreten harmloserer Infektionen wie Dellwarzen (*Mollusca contagiosa*) oder *Verrucae vulgares* kann als sehr störend empfunden werden (Wollenberg et al. 2003). Unter den Dermatomykosen spielen vor allem *Trichophyton rubrum* und *Malassezia species* eine herausragende Rolle (Übersicht bei Werfel et al. 2016; Glatz et al. 2015).

1.2 Epidemiologie

Seit den 50er Jahren tritt das AE vor allem in den industrialisierten Ländern mit stark zunehmender Prävalenz auf (Kay 2001a; Kay 2001b; Bieber 2010). Auch die Entwicklungsländer

sind immer mehr von einer ansteigenden Prävalenz betroffen (Zar et al. 2007; Asher et al. 2006; Williams et al. 2008).

Das AE erweist sich gegenwärtig als eine der häufigsten Hauterkrankungen im Kindesalter (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Die Ursachen für die steigende Prävalenz sind bislang noch nicht eindeutig geklärt. Große Bedeutung wird jedoch dem allgemeinen Lebenswandel und verstärkter Belastung durch exogene Provokationsfaktoren in den Industriestaaten sowie verminderter frühkindlicher Antigenexposition zugesprochen (Spergel und Paller 2003; Martin Fernandez-Mayoralas et al. 2004; Song et al. 2011).

Im Rahmen der KiGGS-Studie zur „Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland“, an der 12.368 Kinder und Jugendliche teilnahmen, wurden eine Lebenszeitprävalenz (im Alter von 0 – 17 Lebensjahren) des AE von 14 % sowie eine Periodenprävalenz der letzten zwölf Monate von 6 % bei den Teilnehmern festgestellt (Schmitz et al. 2014). Im weltweiten Vergleich der 12-Monats-Prävalenzdaten von 56 Staaten bei Kindern zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr zeigte sich eine große Spannbreite von 0,3 % bis 20,5 % (ISAAC Steering Committee 1998). Das AE weist im frühen Kindesalter die höchste Prävalenz auf von bis zu 20 % in Nordeuropa (Schultz Larsen et al. 1996; Broberg et al. 2000) und kann bis ins Erwachsenenalter persistieren. Bis zum jungen Erwachsenenalter bildet sich die Erkrankung in 40 % - 60 % der Fälle zurück. Selten manifestiert sie sich erstmalig im Erwachsenenalter (Ozkaya 2005; Szegedi 2015; Napolitano et al. 2015). Die Prävalenz im Erwachsenenalter beträgt weltweit insgesamt zwischen 2,1 % (in Japan) und 4,9 % (in den USA) (Barbarot et al. 2018). Eine Untersuchung an 9949 Teilnehmern im Saarland/Deutschland ergab eine Lebenszeitprävalenz des AE unter Erwachsenen von 4,3 % (Wolkewitz et al. 2007). Diese Angabe gleicht den Prävalenzdaten innerhalb der Europäischen Union mit 4,4 % (Barbarot et al. 2018).

1.3 Morphologie und Verteilungsmuster

Zu den klinischen Leitsymptomen zählen Hauttrockenheit (Xerosis cutis), Beugeneckzeme und quälender Juckreiz (Pruritus) (Bieber 2010; Fölster-Holst 2011). Akute Hautläsionen präsentieren sich charakteristischer Weise als erythematöse Papeln oder Plaques, die sich bis zur Erythrodermie ausweiten und mit Ödemen, Krusten und Exkoriationen verbunden sein können

(Spergel und Paller 2003; Leung et al. 2004). Häufig gehen akute Exazerbationen in einen chronischen Status über. Die Vergrößerung des Hautfeldes (Lichenifikation) stellt ein charakteristisches Merkmal chronischer Entzündungsvorgänge dar (Bieber 2010). Außerdem können im Rahmen chronischer Verläufe auch De- oder Hyperpigmentierungen als Ausdruck postinflammatorischer Reaktionen auftreten (Spergel und Paller 2003).

Kennzeichnend für das AE ist ein altersabhängiges Verteilungsmuster. Im Säuglings- und Kleinkindalter stehen vor allem das Gesicht, das Kapillitium und die Streckseiten der Extremitäten im Vordergrund. Im weiteren Verlauf der Erkrankung stellen sich die klinischen Merkmale zunehmend in ihrer charakteristischen Morphologie dar: Beugeneckzeme der Extremitäten und Lichenifikationen als Ausdruck chronischer Entzündungen gehören zur klassischen Erscheinungsform im Erwachsenenalter. Teilweise treten Exazerbationen in Abhängigkeit von hautbelastenden Tätigkeiten auf (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Neben den klassischen Manifestationsformen sind weitere atypische Varianten bekannt, zu denen unter anderem die Prurigoform des Ekzems, das Handekzem, die Pulpitis sicca oder andere lokal begrenzte Minimalvarianten zählen (Übersicht bei Werfel et al. 2016).

1.4 Atopie und Subtypen des atopischen Ekzems

Das AE gehört neben der allergischen Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) und dem Asthma bronchiale zum Formenkreis der atopischen Erkrankungen (Kay 2001a; Kay 2001b). Der Begriff „Atopie“ umschreibt die genetisch bedingte Neigung von Personen, an einer oder mehreren dieser Krankheitsformen zu leiden (Novak und Bieber 2003). Derartige Zustände sind assoziiert mit einer IgE-vermittelten gesteigerten Allergiebereitschaft. Das bedeutet, dass normalerweise harmlose Allergene bei Atopiepatienten eine überschießende Produktion von IgE-Antikörpern auslösen, wodurch es konsekutiv zur atopischen Entzündungsreaktion kommt (Novak und Bieber 2003). Im Serum dieser Patienten lassen sich sowohl erhöhte Konzentrationen der Gesamt-IgE-Antikörper als auch der allergenspezifischen IgE-Antikörper nachweisen (Novak und Bieber 2003).

Die Mehrheit der Patienten mit AE weist erhöhte Konzentrationen der Gesamt- und spezifischen IgE-Antikörper auf (Wuthrich 1999). Diese IgE-assoziierte Form des AE wird als

extrinsischer Typ bezeichnet. Er prädisponiert zum Auftreten weiterer atopischer Krankheiten und stellt den Beginn des sogenannten atopischen Marsches dar. Darunter ist das aufeinanderfolgende Auftreten atopischer Erkrankungen zu verstehen, wobei die atopischen Respirationserkrankungen von Asthma und allergischer Rhinitis dem AE folgen.

Vom extrinsischen AE lässt sich eine nicht-allergische Form abgrenzen, bei welcher der Konzentrationsspiegel der Gesamt-IgE-Antikörper im Normbereich liegt und keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Umweltallergene festgestellt werden (Novak und Bieber 2003; Fölster-Holst et al. 2006). In Anlehnung an die Definition des extrinsischen versus des intrinsischen Asthma bronchiale wurde für diese Form der Begriff des intrinsischen AE eingeführt. Der Anteil der Patienten mit intrinsischem AE bezüglich aller Erkrankten wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht (Akdis et al. 1999; Wuthrich 1999; Ingordo et al. 2002; Novak et al. 2002; Choi et al. 2003; Kerschenlohr et al. 2003; Rho et al. 2004). Die Angaben zur Prävalenz der intrinsischen Form variieren zwischen 10 und 42 %. Die große Spannweite der Ergebnisse lässt sich auf die meist mangelhafte Definition der Auswahlkriterien in den verschiedenen Studien zurückführen (Fölster-Holst et al. 2006). Das morphologische Erscheinungsbild des intrinsischen Typs ist nicht vom extrinsischen Typ zu unterscheiden (Schmid-Grendelmeier et al. 2001). Die Zuordnung zum extrinsischen oder intrinsischen Typ ist altersabhängig. Während in der frühen Kindheit viele Kinder noch normale IgE-Serumkonzentrationen aufweisen und keine spezifischen IgE-Antikörper gegen nutritive und inhalative Allergene zeigen, ist der weitere Verlauf bei der Mehrheit durch erhöhte IgE-Serumkonzentrationen sowie den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen nutritive und inhalative Allergene gekennzeichnet (Fölster-Holst et al. 2006). Damit assoziiert stellen sich Asthma, allergische Rhinitis sowie orale Allergiesyndrome durch Nahrungsmittel ein.

1.5 Ätiologie

Die Genese des AE ist multifaktoriell geprägt. Seine diversen synonymen Bezeichnungen wie zum Beispiel atopische oder intrinsische allergische Dermatitis, Neurodermitis, endogenes oder konstitutionelles Ekzem sind Ausdruck verschiedener pathophysiologischer Aspekte, von denen in der Vergangenheit angenommen wurde, dass sie der Entstehung des AE ursächlich zugrunde liegen (Sulzberger 1983; Schmid-Grendelmeier et al. 2001). Heutzutage geht man von

einem Beziehungsgeflecht diverser Faktoren aus, die individuell unterschiedliche Bedeutung für die Genese des AE haben. Einerseits konnten verschiedene genetische Mutationen identifiziert werden, die für ein AE prädisponieren (Paternoster et al. 2011; Morar et al. 2006). Andererseits spielen Provokationsfaktoren aus der Umwelt, aber auch psychosoziale Bedingungen eine entscheidende Rolle für die Ausprägung des Krankheitsbildes (Leung, et al. 2004; Übersicht bei Werfel et al. 2016; Ring et al. 2009; Bieber 2010). Im komplexen Zusammenspiel der Verstärkung und Ergänzung aktivieren die Faktoren immunologische Reaktionen, die Entzündungsprozesse unterhalten und schließlich zur Exazerbation des AE führen (Leung et al. 2004; Übersicht bei Werfel et al. 2016).

Als wichtigste Provokationsfaktoren gelten IgE-vermittelte Allergien gegenüber Aeroallergenen, Nahrungsmittelallergenen einschließlich der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergene, Hautirritationen durch berufliche Tätigkeiten, Textilien aus z. B. Wolle, falsche Hautreinigung oder Tabakrauch, mikrobielle Dysbalancen, extreme klimatische Bedingungen, hormonelle und emotionale Faktoren sowie psychischer Stress (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Die klinische Relevanz der Provokationsfaktoren variiert unabhängig vom Lebensalter der Patienten individuell stark.

1.6 Pathogenese

Im Wesentlichen sind zwei entscheidende Ursachen für die Pathogenese des AE verantwortlich:

- a) eine defekte epidermale Barriere und
- b) eine Dysregulation des Immunsystems.

Die gesunde Epidermis stellt einen Schutzmantel dar, der das interne Milieu der Haut von der Umwelt trennt. Die epidermale Barriere ist im Stratum corneum lokalisiert und besteht aus den Korneozyten sowie dem lipidangereicherten Interzellulärraum (Proksch et al. 2008; Proksch et al. 2009). Als funktionelle Einheit bilden sie eine Permeabilitätsbarriere, die einerseits einen übermäßigen Wasserverlust über die Epidermis verhindert (Inside-Outside-Barriere) und andererseits den Eintritt von schädigenden Umweltstoffen wie etwa Allergenen, Mikroorganismen und anderen Irritantien hemmt (Outside-Inside-Barriere) (Proksch et al. 2016, Elias und

Steinhoff 2008; Proksch et al. 2009). Die Korneozyten unterliegen im Rahmen ihrer Differenzierung strukturellen Veränderungen, die für die intakte Barrierefunktion von unabdingbarer Bedeutung sind. Am Ende der epidermalen Differenzierung liegen die Korneozyten als flache, kernlose Zellen vor, die gefüllt sind mit Keratinfilamenten und umgeben von einem protektiven Mantel, dem Cornified Envelope, das aus quervernetzten Proteinen und kovalent gebundenen Lipiden besteht (Proksch et al. 2008). Das Cornified Envelope ist das Resultat der Korneozyten-Differenzierung und stellt eine charakteristische Struktur des Stratum corneum dar (Fritsch 2004).

Der proteinreiche Anteil des Cornified Envelope wird unterhalb der Plasmamembran geformt. Als wichtige Strukturproteine geben Involukrin und Lorikrin sowie Trichohyalin den Zellen durch ihre Quervernetzungen eine rigide Stabilität. Außerdem ist die zelluläre Resistenz gegenüber Keratolytika und organischen Lösungsmitteln auf diese Proteine zurückzuführen (Fritsch 2004). Weitere Bestandteile des Cornified Envelope sind kleine prolinreiche Proteine, die durch Disulfid- und Isopeptidbrücken verbunden sind. Das Resistenzspektrum der Zellen wird durch die Isopeptidbrücken auch gegenüber den meisten proteolytischen Enzymen erweitert (Nemes und Steinert 1999; Candi et al. 2005).

Der lipidhaltige Anteil des Cornified Envelope – auch als Lipid Envelope bezeichnet – umgibt die Proteinhülle von außen. Er ist einerseits kovalent mit den Strukturproteinen verbunden, interagiert andererseits aber auch mit den interzellulären Lipidlamellen (Swartzendruber et al. 1987; Marekov und Steinert 1998; Nemes und Steinert 1999; Descargues et al. 2005). Die Lipide des Interzellulärraums werden von den Keratinozyten synthetisiert. Diese speichern sie während der Differenzierungsprozesse im oberen Stratum spinosum und im Stratum granulosum in Form der sogenannten Lamellar Bodies, die auch als Odland-Körperchen bezeichnet werden. Erst im Übergang zum Stratum corneum setzen die Lamellar Bodies ihren Inhalt durch Exozytose in den Interzellulärraum frei. Hier werden die Lipide nachfolgend modifiziert und ordnen sich parallel zu den Zelloberflächen in Lipidlamellen an. Die wichtigsten Lipidklassen des Stratum corneum kennzeichnen Cholesterole, freie Fettsäuren und Ceramide (Sphingolipide) (Elias und Friend 1975; Downing et al. 1987; Proksch und Jensen 2008).

Eine Schlüsselrolle für die epidermale Barrierefunktion spielt das Protein Filaggrin, welches als ein Bestandteil des Cornified Envelope angesehen wird (Simon et al. 1996). Es stellt einen

wesentlichen Faktor für die Differenzierungsprozesse der Korneozyten dar (Palmer et al. 2006). Im Zytosol der Korneozyten interagiert Filaggrin mit den keratinhaltigen Strukturfilamenten des Zytoskeletts. Durch die Wechselwirkungen aggregieren die Keratinfilamente und kondensieren (Sandilands et al. 2009). Hierdurch erhalten die Korneozyten ihre charakteristische flache Form. Mutationen im Filaggrin-Gen (1q21) sind mit verantwortlich für eine trockene, rissige Haut und bei 50 % der Patienten mit einem schweren AE nachweisbar (Palmer et al. 2006; Weidinger et al. 2008).

Ergänzend tragen Bestandteile des angeborenen und adaptiven Immunsystems und die Zellkontakte der lebenden Epidermis (Tight junctions, Gap junctions, Adhaerens junctions und Desmosomen) zur Aufrechterhaltung der Hautbarriere bei. Von besonderer Relevanz erscheinen in diesem Zusammenhang die Tight junctions, da sie einerseits die Interzellulärräume unterhalb des Stratum corneum versiegeln und andererseits auch über ihre Beteiligung an der Zusammensetzung der Lipidschichten diskutiert wird (Proksch et al. 2008; De Benedetto et al. 2011).

1.7 Hypothesen über die Pathogenese des atopischen Ekzems

Das AE ist eine multifaktorielle Erkrankung. Neben einer genetischen Disposition beeinflussen auch exogene Faktoren in individuell unterschiedlichem Ausmaß die Ausprägung des Krankheitsbildes. Die Entschlüsselung relevanter immunologischer Mechanismen in der Vergangenheit trug maßgeblich zum Verständnis der pathogenetischen Abläufe bei. Dennoch gelang es bisher nicht, die Komplexität der Pathogenese mit letzter Eindeutigkeit aufzudecken (Kamann und Ruzicka 2007). Derzeit existieren zwei Ursachenmodelle, die eine Erklärung der Pathogenese bieten.

1.7.1 Inside-Outside-Hypothese

Die Konzepte zur Pathogenese basierten lange Zeit auf der Annahme, dass den Entzündungsreaktionen in der Haut mit AE ursächlich lediglich eine Immundysregulation zugrunde läge. Diese Annahme basierte auf den Beobachtungen zahlreicher Studien zur Pathophysiologie, die eine Zellverschiebung der Immunzellen zugunsten der Th2-Zell-Population im peripheren Blut

während einer Akutphase zeigten (Biedermann et al. 2004; Fiset et al. 2006; Ong und Leung 2006). Die Th2-Zellen (Typ 2-T-Helfer-Zellen), deren Vorkommen vor allem in der Dermis nachgewiesen wurde, produzieren während der akuten Exazerbationsphase sowohl in läsionaler als auch in nicht-läsionaler Haut Zytokine, von denen vor allem die Interleukine 4, 5 und 13 eine herausragende Rolle spielen (Bieber 2010). Sie sind als Entzündungsmediatoren wirksam und halten ein proinflammatorisches Milieu aufrecht, das reaktiv zu Veränderungen der Epidermis führt (Fölster-Holst und Weißmantel 2011; Hatano et al. 2013). Diese Beobachtungen führten zu der Hypothese, dass charakteristische epidermale Symptome, die im Rahmen entzündlicher Prozesse eintreten, als Folgeerscheinung primär dermalen Ereignisse zu betrachten sind (Schellander und Marks 1973; Bos et al. 2010).

1.7.2 Outside-Inside-Hypothese

Im Rahmen pathogenetischer Ursachenforschung rückte auch der Aspekt einer primär epidermalen Barrierestörung als richtungsweisendes Ereignis näher in den Fokus der Untersuchungen. Inzwischen wurde auf der Basis jüngerer Erkenntnisse von einer Bewertung der Epidermis als lediglich inaktives Endprodukt der Differenzierungsprozesse abgerückt. Nach dem aktuellen Kenntnisstand funktioniert sie vielmehr als bedeutsame Permeabilitätsbarriere und empfindlicher Biosensor gegenüber exogenen Provokationsfaktoren (Elias et al. 1999; Wolf und Wolf 2012). Es ist bekannt, dass die Schädigung des Epithels metabolische Vorgänge in der Epidermis auslöst, die zu einer Regulation und Reparatur des Epithelschadens führen (Loden und Barany 2000). Im Rahmen dieser Prozesse erfolgt die Freisetzung zahlreicher Signalmoleküle, worunter Wachstumsfaktoren und andere Zytokine sowie diverse Lipidmediatoren zu finden sind (Nickoloff und Naidu 1994). Sie tragen zur Wiederherstellung der Integrität der Barriere bei, lösen darüber hinaus aber auch Reaktionskaskaden aus, die am entzündlichen Geschehen beteiligt sind (Elias et al. 1999; Elias und Feingold 2001). Infolge der Entzündungsprozesse findet eine gesteigerte Rekrutierung und Proliferation von Th2-Zellen statt, sodass die oben beschriebene Th2-Prädominanz im peripheren Blut während der Phase des akuten Ekzems als eine Folgeerscheinung der Signalketten einzuordnen ist (Elias und Feingold 2001). Entsprechend führten diese Erkenntnisse zu der Hypothese, dass – anders als bei der Inside-Outside-Hypothese – erst die primäre Schädigung der Hautbarriere sekundär eine Aktivierung der

Immunantwort mit Th2-Zell-Stimulation und eine Infiltration der Haut mit Entzündungszellen verursacht (Ogawa und Yoshiike 1993; Traidl-Hoffmann et al. 2005).

1.7.3 Outside-Inside-back-to-Outside-Hypothese

Die Klärung der kausalen Zusammenhänge zwischen der Immundysregulation und dem epidermalen Barrieredefekt lässt allen Nachforschungen zum Trotz eine dogmatische Antwort nicht zu. Am umfassendsten wird wahrscheinlich das komplexe Prinzip der Pathogenese durch die Interaktion der multiplen Prozesse erklärt (Elias und Schmuth 2009). Hiernach verursacht eine Schädigung der epidermalen Barriere die Aktivierung diverser Signalwege, wodurch die Einwanderung sämtlicher Entzündungszellen in die Haut erfolgt.

So konnten in der Haut akuter Läsionen vor allem perifollikulär vermehrte Anreicherungen von antigenpräsentierenden Zellen nachgewiesen werden. Unter ihnen dominieren Langerhanszellen, die auch in gesunder Haut nicht erkrankter Menschen vorkommen, und inflammatorische dendritische epidermale Zellen (Novak et al. 2004). Die antigenpräsentierenden Zellen exprimieren einen hochaffinen IgE-Rezeptor und unterliegen vermutlich einem komplexen Regelkreis, der mit den gesteigerten IgE-Konzentrationen korreliert (Moresi und Horn 1997; Spergel und Paller 2003; Leung et al. 2004; Bieber 2010).

Sie erkennen Antigene und Allergene, die die Haut penetrieren, nehmen sie auf und präsentieren sie den T-Helfer-Zellen (Th-Zellen) Durch diese Stimulation beginnen die Th-Zellen mit der Sekretion von Entzündungsmediatoren und unterhalten dadurch ein proinflammatorisches Milieu, welches wiederum die epidermale Barriere beeinträchtigt (Proksch et al. 1991; Ogawa und Yoshiike 1993; Denda et al. 1996; Elias und Schmuth 2009). Die Wechselwirkung der Ereignisse führt zu einem typischen Erkrankungsbild, das durch Entzündungszeichen und eine Schädigung der Epidermis gekennzeichnet ist. In der Akutphase des AE sind maßgeblich die Th2-Zellen an den Prozessen beteiligt, während im chronischen Verlauf eine Verschiebung zugunsten der Th1-Zellen (Typ 1-T-Helfer-Zellen) festzustellen ist (Spergel und Paller 2003; Leung et al. 2004; Bieber 2010).

1.8 Indikatoren für die Barrierefunktion der Haut

Beim AE ist die Differenzierung der Korneozyten gestört (Arikawa et al. 2002; Cork et al. 2006; Palmer et al. 2006; McGrath und Uitto 2008), sodass strukturelle und funktionelle Fehlorganisationen der Epidermis entstehen. Zum einen ist die Speicherkapazität der Haut für Feuchtigkeit herabgesetzt und zum anderen ist die Permeabilität der Epidermis gleichzeitig stark erhöht (Werner und Lindberg 1985; Rawlings et al. 1994). Unter diesen Umständen gerät der epidermale Wasserhaushalt in ein Ungleichgewicht. Es ist gekennzeichnet durch

- a) verminderte Hauthydratation sowie durch
- b) gesteigerten transepidermalen Wasserverlust.

Schwankungen dieser Parameter spiegeln sich in dem klinischen Erscheinungsbild des AE wider, wobei eine Beeinträchtigung der Hydratation in einem direkten Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad des AE (gemessen am Scord-Indexwert) gesehen wird (Sugarman et al. 2003). Darüber hinaus korreliert eine Minderung der Hydratation beim AE unmittelbar mit einer Steigerung des transepidermalen Wasserverlusts (Thune 1989; Berardesca et al. 1990). Beide Phänomene lassen sich durch biophysikalische Messverfahren erfassen und objektivieren, sodass sie sich als verlässliche Indikatoren für die Bewertung der epidermalen Barriere eignen.

1.9 Therapeutische Optionen vor dem Hintergrund der pathogenetischen Entstehungsmodelle

Die Anwendung von Pflegepräparaten stellt heutzutage die Basis jeglicher Therapie des AE dar. Die Pflegemaßnahmen tragen zur Stabilisation der epidermalen Barriere bei und sind daher in jedem Stadium der Erkrankung zu empfehlen (Übersicht bei Werfel et al. 2016).

Auf der Grundlage des historisch älteren Erklärungskonzepts, bei dem die fehlregulierte Immunreaktion als entscheidendes Ereignis der Pathogenese galt, kamen bei der Behandlung des AE in der Vergangenheit vor allem Therapeutika zum Einsatz, die modulierend auf die immunologischen Prozesse wirken. Inzwischen haben sich zur lokalen Therapie des leichten bis

mittelschweren Ekzems in erster Linie topische Glukokortikosteroide sowie Calcineurininhibitoren etabliert.

Therapieerfolge werden jedoch vor allem durch gesundheitsgefährdende Nebenwirkungen limitiert. Ein besonderes Risiko birgt die Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden, deren unerwünschte Nebenwirkungen die Patienten in ihrer Lebensqualität beträchtlich einschränken und belasten können. Die Leitlinien zur Behandlung des Akutekezems empfehlen daher zeitlich begrenzte Intervalltherapien, für die nach Ergebnissen von kontrollierten Studien bisher keine Evidenz schwerwiegender Nebenwirkungen bei ordnungsgemäßem Gebrauch vorliegen (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Hiermit lassen sich Entzündungen wirkungsvoll entgegenwirken und Therapieerfolge relativ schnell erzielen.

Nicht selten erhöht sich jedoch bei vorschriftswidriger Anwendung durch die Patienten selber das Risiko unerwünschter Begleiterscheinungen. Gefährdet sind vor allem Kinder, da sie eine verhältnismäßig große Körperoberfläche und somit auch Resorptionsfläche im Vergleich zum Körpervolumen haben und die epidermale Barriere bei ihnen noch nicht vollständig ausgebildet ist (Lukas et al. 2006). Neben einer Verdünnung der Haut (Atrophie) treten unter langfristiger Kortisonbehandlung auch vermehrt Hautinfektionen auf sowie Teleangiektasien, Striae distensae, Perioraldermatitiden, steroidinduzierte Rosazea und Kontaktallergien gegenüber Glukokortikosteroiden (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Entgegen der erwünschten Heilwirkung mindert der atrophische Umbau der Haut, der unter einer langfristigen Therapie mit Glukokortikosteroiden einsetzt, die Barrierefunktion der Epidermis erheblich. Die Verwendung von Glukokortikosteroiden birgt daher in der Langzeittherapie immer die Gefahr, dass Patienten in einen Teufelskreis gezwungen werden, indem die Therapeutika zwar eine akute Linderung der Symptome herbeiführen, aber gleichzeitig die epidermale Barriere schädigen (Sheu et al. 1997, Fölster-Holst et al. 2012). Hierdurch wird wiederum der Eintritt von exogenen Provokationsfaktoren in die Epidermis erleichtert und das Risiko eines erneuten Exazerbationsschubs erhöht.

Im Rahmen nachhaltiger Therapiekonzepte mit antiinflammatorischen Wirkstoffen bieten topische Calcineurininhibitoren gegenüber den Glukokortikosteroiden wesentliche Vorteile, da sie mit geringeren Nebenwirkungen einhergehen (Daehnhardt-Pfeiffer et al. 2013). Im Vergleich zu den Kortikosteroiden treten bei ihnen keine Hautatrophien auf (Luger et al. 2015). Daher wird ihre Anwendung vor allem in Bereichen favorisiert, die besonders atrophiegefährdet sind

wie zum Beispiel im Gesicht, am Hals, am Nacken sowie in den Intertriginen (Kircik 2010). Nach dem bisherigen Stand der Kenntnisse sind noch nicht alle wesentlichen Effekte der Langzeittherapie erfasst. Daher ist ihre dauerhafte Verträglichkeit noch nicht eindeutig zu bewerten (Übersicht bei Werfel et al. 2016). In jedem Fall erfordert die Anwendung der topischen Calcineurininhibitoren einen wirksamen Sonnenschutz.

Es besteht die Möglichkeit, die Therapie gegebenenfalls durch weitere antientzündliche (Zink, Schieferöl u. a.) sowie antipruriginöse (Polidocanol, Gerbstoffe u. a.) Externa zu ergänzen. Antimikrobielle und antiseptische Maßnahmen können die Behandlungserfolge unterstützen. Außerdem nimmt die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) im Rahmen atopischer Erkrankungen einen hohen Stellenwert ein. Sie kann bei Patienten mit AE bei gleichzeitig bestehender, klinisch relevanter Sensibilisierung und Erkrankung entsprechend der derzeitigen Zulassung (d. h. allergischer Rhinitis, Asthma oder Insektengiftallergie) durchgeführt werden. Nach Auffassung der Autoren der deutschen s2K-Leitlinie Neurodermitten kann bei Verdacht auf ein aerogetriggertes AE der Einsatz der spezifischen Immuntherapie außerhalb der Zulassung erwogen werden (Übersicht bei Werfel et al. 2016).

Bei Patienten mit besonders schweren Formen des AE lassen sich mit der Standardtherapie zum Teil keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen. Diese Personen bedürfen einer systemischen Therapie. Ihnen bleibt bei schweren Krankheitsverläufen eine Behandlung mit Immomodulatoren oder –suppressiva vorbehalten (orale Glukokortikosteroide zur Unterbrechung des akuten Exazerbationsschubs, Ciclosporin bei schwerem und chronischem AE, bei Versagen von Ciclosporin auch Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Alitretinoin) (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Systemische Therapieverfahren erfordern stets die regelmäßige Kontrolle wichtiger Blutparameter, um potentielle Schädigungen anderer Organe unter der Therapie auszuschließen (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Bei der Behandlung des AE rücken auch Biologika näher in den Fokus der Beobachtungen, da sie in der Vergangenheit bereits erfolgreich zur Therapie anderer Hauterkrankungen oder atopischer Erkrankungen eingesetzt wurden und Studienergebnisse zur Therapie des AE vielversprechende Ergebnisse aufweisen (Beck et al. 2014; Simpson et al. 2016). Alternativ kann bei mittelgradiger bis schwerer Erkrankung eine Phototherapie in Erwägung gezogen werden. In Ausnahmefällen kann bei schwerer Symptomatik und Therapieresistenz gegenüber Systemtherapeutika auch eine Behandlung durch Immunapherese oder extrakorporale Photopherese durchgeführt werden.

In Abgrenzung zu den immunmodulierenden Therapieoptionen und unter Berücksichtigung der jüngeren Erkenntnisse zum Stellenwert der Hautbarriere bei der Pathogenese des AE gewinnt derzeit die Behandlung mit basistherapeutischen Präparaten zunehmend an Bedeutung (Fölster-Holst et al. 2012). Basispflegemittel stabilisieren die epidermale Barriere und fördern die Regeneration von Hautdefekten, indem sie abhängig von der Art der Inhaltsstoffe Einfluss auf strukturelle und funktionelle Bestandteile der Hautschichten nehmen (Daehnhardt-Pfeiffer et al. 2012; Loden 1997; Mortz et al. 1997; Zettersten et al. 1997; Held und Agner 1999). Sie senken die Permeabilität und verhindern den Eintritt exogener Provokationsfaktoren in die Haut (Meinke et al. 2011). Dadurch kann dem Krankheitsprozess bereits vor der Aktivierung des Immunsystems durch exogene Provokationsfaktoren entgegengewirkt werden, da die Stimulation der Immunzellen durch Entzündungsmediatoren unterbleibt. Diese Form der Therapie bietet Patienten mit AE die Möglichkeit, eigenständig und ohne wesentliche gesundheitliche Risiken die körpereigene Abwehr gegen exogene Provokationsfaktoren präventiv zu stärken und im Krankheitsverlauf die Heilprozesse der Haut zu unterstützen.

1.10 Stellenwert einer zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführten Basisbehandlung

Ein epidermaler Barrieredefekt erlaubt nicht nur einen gesteigerten Wasserverlust aus der Epidermis hinaus (Inside-Outside-Barriere), sondern ermöglicht in umgekehrter Richtung auch den Eintritt exogener Provokationsfaktoren in die Haut hinein (Outside-Inside-Barriere) (Fölster-Holst et al. 2015; Meinke et al. 2011; Proksch et al. 2006). Diese Störungen der Barrierefunktion verschärfen sich, wenn durch ein Defizit der Hydratation die Keratinozyten des Stratum corneum schrumpfen und der Zellverband weiteren Schaden nimmt (Fölster-Holst et al. 2015; Rhein et al. 1986). Dadurch können exogene Irritantien in die Haut eindringen.

Bei der Aufrechterhaltung chronischer Beschwerden spielt insbesondere auch der bisweilen quälende Juckreiz (Pruritus) eine wesentliche Rolle, unter dem Patienten mit AE leiden. Als Ursache des Juckreizes gilt neben einer Störung der epidermalen Barriere auch eine bestimmte neurologische und neuroimmunologische Konstitution. Es ist bekannt, dass die erhöhte Dichte und Hyperreagibilität peripherer Nervenfasern in atopischer Haut die Juckreizschwelle senken (Urashima und Mihara 1998; Raap und Kapp 2005). Daneben belegen andere Studien, dass

bestimmte Juckreizmediatoren die Fähigkeit besitzen, nicht nur die Funktion der Nervenfasern, sondern auch die Immunzellen selbst zu modulieren. Zu diesen Mediatoren zählen Interleukine IL-2, IL-8, IL-31, Neuropeptide, Acetylcholin, Tryptase, plättchenaktivierender Faktor und Leukotriene (Buddenkotte und Steinhoff 2010; Sokolowska-Wojdylo et al. 2013). Im Rahmen der angestoßenen immunologischen Entzündungsprozesse werden außerdem weitere Zytokine sezerniert, welche Juckreiz erzeugen (Homey et al. 2006).

Ein beständiger Juckreiz führt bei Patienten mit AE zu einem verstärkten Leidensdruck, auf den sie mit einem zwanghaften Kratzen reagieren. Die mechanische Schädigung durch das Kratzen verursacht wiederum eine Entzündungsreaktion. Es entsteht ein „Teufelskreis“ (s. Abb. 1).

Juckreizerhaltende Faktoren und Mechanismen – ein „Teufelskreis“

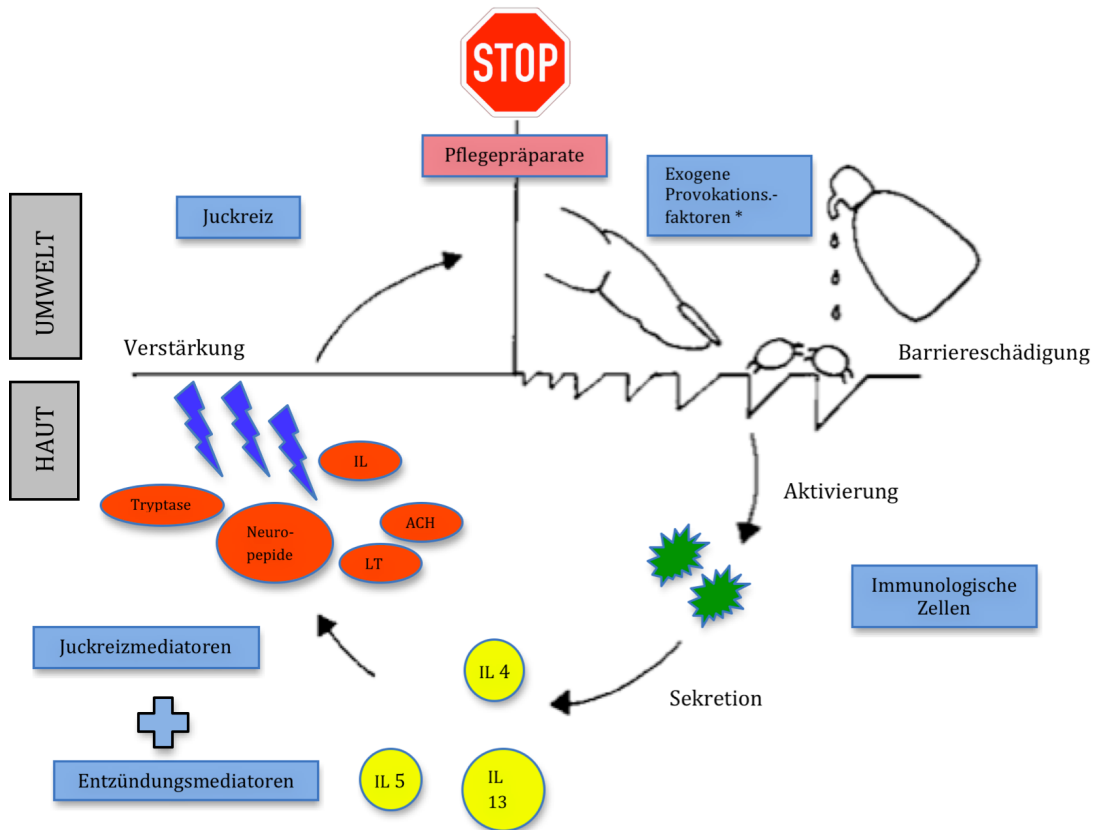


Abb. 1

Mechanische Schädigung und exogene Provokationsfaktoren aktivieren immunologische Prozesse in der Dermis, im Rahmen derer juckreizfördernde Zytokine ausgeschüttet werden. Diese Juckreiz- und Entzündungsmediatoren unterhalten und verstärken den Juckreiz. Dadurch sinkt wiederum die Aktionsschwelle, sodass Betroffene eher dazu geneigt sind, mit mechanischer Manipulation (z. B. Kratzen) auf den Juckreiz zu reagieren. Dieser „Teufelskreis“ kann durch den hautbarrierestärkenden Einsatz von Pflegepräparaten durchbrochen werden.

*Exogene Provokationsfaktoren:

- Mechanische Irritation (z. B. Kratzen)
- Mikroorganismen und Superantigene
- Irritantien

Hauttrockenheit (Xerosis cutis) und eine chronische Entzündung der Haut führen letztendlich zur Reduktion der Juckreizschwelle (Hong et al. 2011). Infolge der Insuffizienz der Outside-Inside-Barriere (welche unterhalten wird durch mechanische Irritationen wie Kratzen) erhöht sich des Weiteren das Risiko für bakterielle Hautinfektionen sowie für allergische Sensibilisierungen (Fölster-Holst et al. 2006; Ring und Darsow 2007).

Um den „Teufelskreis“ zu durchbrechen und die epidermale Barrierefunktion langfristig zu stabilisieren, gilt es, eine angemessene Therapie vorzunehmen, bei der Pflegemaßnahmen einen hohen Stellenwert einnehmen (Fölster-Holst und Christophers 2001). Die Rekonstitution der epidermalen Barriere sollte dabei als grundlegendes Therapieziel im Vordergrund stehen. Im Einklang mit dem therapeutischen Stufenschema stellen daher hydratisierende Emollentien in Abgrenzung zu immunmodulierenden Dermatika die tragende Säule der Behandlung in jedem Stadium der Erkrankung dar (Übersicht bei Werfel et al. 2016).

1.11 Bedeutung und Fragestellung der Arbeit

Die Studie sollte ursprünglich die Frage beantworten, ob eine Exazerbation des Krankheitsbildes während der Birkenpollensaison verhindert oder reduziert werden kann, wenn zusätzlich zur Standardtherapie (Pflegemaßnahmen zweimal täglich sowie bei Exazerbation Anwendung topisch antiinflammatorischer Externa) weitere lipidhaltige und hydratisierende Emollentien appliziert werden.

Basierend auf der Kenntnis, dass die Birkenpollen jährlich alternierend hohe und geringe Werte der Luftkonzentrationen aufweisen, wurde nach einem Dürrejahr 2009 für das Jahr 2010 ein Mastjahr mit sehr hohen Pollenkonzentrationen erwartet. Witterungsbedingt fiel jedoch der Birkenpollenflug ungewöhnlich gering aus. Die Beurteilung des Hautstatus in Korrelation zum Pollenflug war damit nicht möglich.

Da sich jedoch bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Studie augenscheinliche Effekte der zusätzlichen Intervention mit Pflegecremes einstellten, wurden alle Untersuchungen wie geplant fortgeführt. Der Fokus lag jetzt jedoch nicht länger auf der Korrelation des Hautstatus unter zusätzlichen Pflegemaßnahmen zum Pollenflug, sondern auf der Beurteilung zusätzlicher

Pflegemaßnahmen in Ergänzung zur Standardtherapie in Bezug auf den Hautzustand der Patienten mit AE. Die vorliegende Untersuchung sollte daher die Frage beantworten, ob eine zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführte Applikation von Pflegemitteln auf der Haut vor der Exposition gegenüber der Luft im Freien den Hautstatus gemessen an Scorad, Juckreiz, Schlaflosigkeit, Lebensqualität, Hydratation und transepidermalen Wasserverlust (TEWL) verbessert. Das ursprünglich geplante Studiendesign bedurfte dabei keiner größeren Änderung. Die Anpassung der Fragestellung rechtfertigte die Durchführung der Studie trotz der unvorhersehbaren, veränderten klimatischen Bedingungen, um Zusammenhänge zwischen den offensichtlichen Veränderungen des klinischen Hautstatus sowie anderer Messparameter und der Intervention mit dem Studienpräparat beurteilen zu können.

2 Studienplanung, Material und Methoden sowie statistische Analyse

2.1 Studienplanung

2.1.1 Studienziele

Die primären Ziele der Studie bestanden darin,

1. die Effekte zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführter Pflegemaßnahmen auf den Krankheitsverlauf zu erfassen und
2. den Einfluss zusätzlicher Pflegemaßnahmen auf die Begleitmedikation zu untersuchen.

Sekundäre Ziele der Dissertation stellen die Messungen biophysikalischer Parameter, die Bestimmung klinischer Symptome sowie die Identifikation des Bedarfs an zusätzlichen Pflegepräparaten und therapeutisch wirksamen Produkten dar. Folgende Zielgrößen wurden geprüft:

- a) Hautstatus
- b) Hydratation der Haut
- c) Transepidermaler Wasserverlust
- d) Juckreiz
- e) Schlafverlust,
- f) Lebensqualität
- g) Anwendung zusätzlicher Pflegeprodukte
- h) Anwendung antiinflammatorischer Medikamente

2.1.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte und kontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit einer zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführten Basisbehandlung. Die Untersuchungen wurden prospektiv an 86 Patienten mit AE durchgeführt. Die Studiendauer erstreckte sich vom 23. März 2010 bis zum 17. Juni 2010. Eine Screening-Visite (V0) erfolgte vor Beginn des Pollenfluges (23. März 2010 – 11. April 2010). Die Patienten stellten sich zu fünf Folgevisiten vor (V1 – V5). Die letzte Visite (V5) fand nach Ende des Pollenfluges statt. Während des gesamten Zeitraumes wurde die lokale Pollenbelastung täglich in Zusammenarbeit mit dem Polleninformationsdienst Schleswig-Holstein erfasst (Fölster-Holst und Kietzmann 1987) (s. Abb. 2).

Visiten und Zeiträume

- Screening-Visite (V0): 23.03.2010 – 11.04.2010
- Folgevisiten*
 - Visite 1 (V1): 12.04.2010 – 20.04.2010
 - Visite 2 (V2): 21.04.2010 – 02.05.2010
 - Visite 3 (V3): 03.05.2010 – 23.05.2010
 - Visite 4 (V4): 24.05.2010 – 06.06.2010
 - Visite 5 (V5): 07.06.2010 – 17.06.2010

**Die Zeiträume sind von unterschiedlicher Dauer, da die zeitlichen Bedingungen der Studie mit jenen der Patienten abgestimmt werden mussten.*

Durchschnittlich lag folgende Anzahl an Tagen zwischen den Visiten:

- V0 – V1: 17,2
- V1 – V2: 9,3
- V2 – V3: 18,3
- V3 – V4: 16,7
- V4 – V5: 13,0

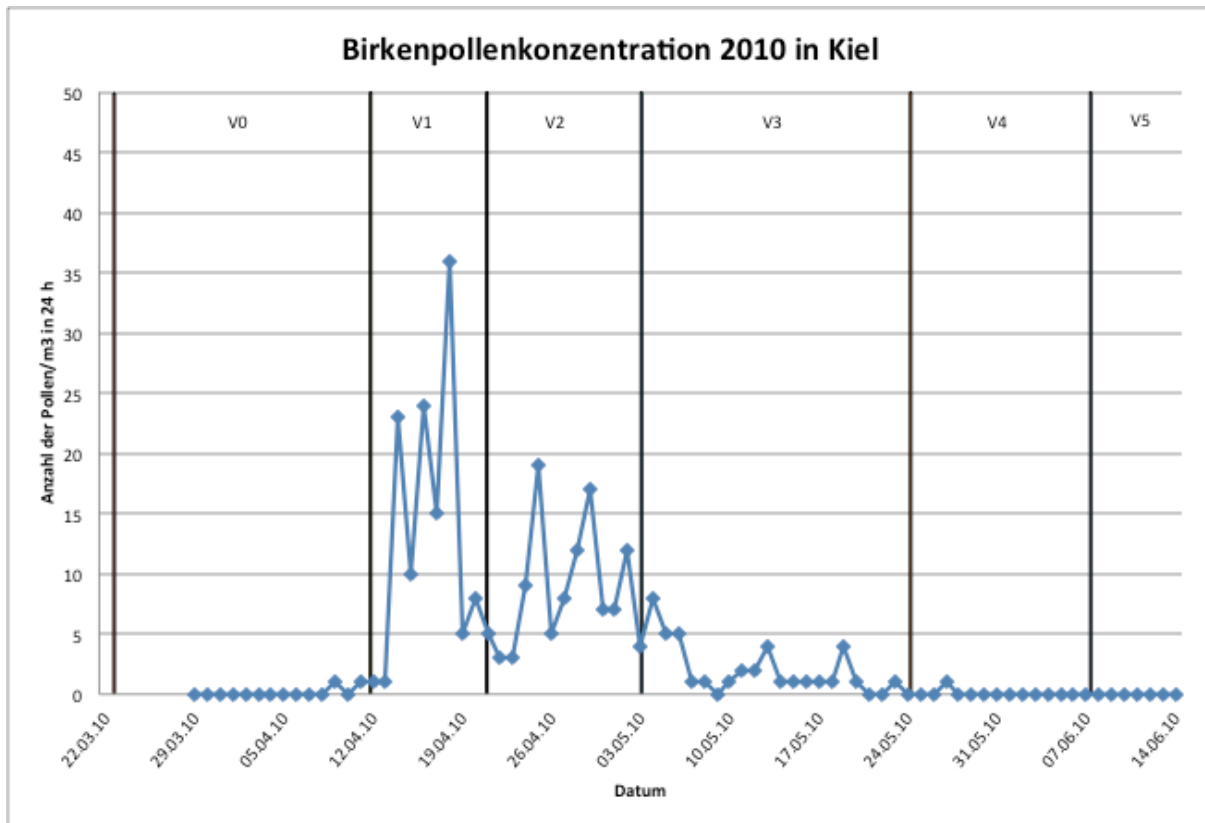


Abb. 2

Die Birkenpollenkonzentration [Pollen/m³ in 24 h] wurde während des Untersuchungszeitraums vom 29.03.2010 bis zum 17.06.2010 dokumentiert.

2.1.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 86 Teilnehmer (n = 86). Die Rekrutierung erfolgte aus einem Teilkollektiv derjenigen Patienten, die sich gegenwärtig oder in der Vergangenheit in ambulanter Behandlung der Neurodermitis-Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Kiel befanden. Bei einer angenommenen zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit alpha von 5 % sowie einer Irrtumswahrscheinlichkeit beta von 20 %, einer Schätzung für die Standardabweichung sigma von 10,0 und einer minimalen relevanten Differenz delta von 10,0 wurde eine Fallzahlberechnung von n=17,0 pro Gruppe erstellt. Es wurde eine Rücklaufquote bei der Rekrutierung von 25 % angenommen. Insgesamt wurden 482 Patienten kontaktiert, von denen 86 zur Teilnahme an der Studie bereit waren. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das ärztlich bestätigte Vorliegen eines AE nach den Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka (Hanifin und Rajka 1992 Suppl.). Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Kinder und Jugendliche sowie schwangere und stillende Frauen, ebenso Patienten mit bekannter

Unverträglichkeit gegenüber den Inhaltsstoffen des Pflegepräparats (Inhaltsstoffe des Studienpräparats Eucerin pH 5 Lotion F: s. Anhang 1). Schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen, die nicht im Zusammenhang zum AE standen und die bei einigen Patienten während der Studie eintraten, führten zum Abbruch der Studienteilnahme. Weiterhin fanden die Umfragedaten der Patienten nur dann Berücksichtigung, wenn sie nach der Screening-Visite mindestens zu zwei Folgevisiten erschienen. Aus den genannten Gründen schieden sieben Teilnehmer der *Gruppe 1* sowie vier Teilnehmer der *Gruppe 2* im Studienverlauf aus, sodass die Daten von 37 *Gruppe 1*-Patienten sowie 38 *Gruppe 2*-Patienten in die Auswertung einfließen.

2.1.4 Randomisierung und Hinweise für die Anwendung von Pflegepräparaten

Die Zuteilung der Studienteilnehmer in eine *Gruppe 1* und eine *Gruppe 2* erfolgte randomisiert. Patienten der *Gruppe 1* erhielten das Studienpräparat „pH 5 Lotion F“ der Firma Beiersdorf AG Eucerin, welches sie zusätzlich zu ihrer üblichen Standardtherapie den Vorgaben entsprechend applizieren sollten. Patienten der *Gruppe 2* erhielten keine zusätzlichen Pflegepräparate und führten ihre Standardtherapiemaßnahmen wie gewohnt fort. Die Teilnehmer wählten nach Studieneinschluss einen verschlossenen Briefumschlag, der die Information über eine individuelle Studiennummer sowie die Zuweisung zu einer der beiden Patientengruppen enthielt. Die randomisierte Zuteilung von Studiennummer und Gruppenzugehörigkeit lag im Verantwortungsbereich eines Arztes aus der Universitäts-Hautklinik Kiel, der in die weitere Durchführung der Studie nicht eingebunden war. Da ursprünglich eine Fallzahl von 100 Patienten angestrebt worden war, erfolgte die Einteilung in die zwei Studiengruppen zufällig im Verhältnis von 44 *Gruppe 1*-Patienten zu 42 *Gruppe 2*-Patienten. Das endgültige Verhältnis von 37 *Gruppe 1*-Patienten zu 38 *Gruppe 2*-Patienten ergab sich durch unvorhergesehene Patientenausfälle (Patienten sind ohne Angabe von Gründen zu den festgelegten Visiten nicht erschienen).

Die Patienten beider Gruppen führten ihre täglichen Pflegemaßnahmen mit den vor Studienbeginn individuell eingesetzten Produkten leitliniengerecht fort. Den *Gruppe 1*-Patienten wurde zusätzlich ein Pflegepräparat zur Verfügung gestellt. In Ergänzung zu ihrer gewohnten Pflege sollten sie dieses stets vor einem über 30 Minuten dauernden Aufenthalt an der freien Luft anwenden und auf jene Körperareale applizieren, die nicht von Kleidung bedeckt und damit

potentiellen Umweltallergenen exponiert waren. In der Regel betraf diese Maßnahme das Gesicht, den Hals/Nacken, die Hände und ggf. die Unterarme.

2.1.5 Studienablauf

Ein positives Votum der Ethikkommission zur Durchführung der Studie lag ab dem 18. März 2010 vor. Die Studie bestand aus einer Voruntersuchung (Screening-Visite/V0) und fünf Folgeuntersuchungen (V1 – V5). Während einer 20-tägigen Screening-Phase erfolgte der Einschluss der Patienten in die Studie. Zuvor wurden alle Patienten ausführlich über die Durchführung, die Zielsetzung, die Risiken und den Nutzen der Studie sowie über die Aufzeichnung ihrer Daten und die anonymisierte Weitergabe zur wissenschaftlichen Bearbeitung aufgeklärt. Jegliche Daten unterlagen den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Die Studienteilnehmer gaben ihre Einverständniserklärung in schriftlicher Form ab. Während der Screening-Visite (V0) erfolgte die Randomisierung der Teilnehmer in die *Gruppe 1* beziehungsweise *Gruppe 2*.

Während der Voruntersuchung wurde eine umfassende Anamnese erhoben, ebenso erfolgte bei der Mehrheit der Patienten eine Blutentnahme zur Bestimmung der gesamten und spezifischen IgE-Antikörper. Der Studienplan beinhaltete zu den verschiedenen Visiten der Studie biophysiological Untersuchungen und zusätzliche Datenerhebungen, deren zeitliche Zuordnung dem unten stehenden Ablaufplan zu entnehmen ist (s. Tab. 1). Alle erhobenen Anamnesedaten und Untersuchungsergebnisse wurden im Studientagebuch (Case Report Form, CRF) dokumentiert.

Bei der Screening-Visite erhielten alle Teilnehmer ein Patiententagebuch, dessen Einträge bei allen Folgevisiten auf Regelmäßigkeit und Vollständigkeit kontrolliert wurden. Den Teilnehmern der *Gruppe 1* wurde außerdem das Pflegepräparat der Studie („pH 5 Lotion F“ der Firma Beiersdorf AG Eucerin) in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt. Die Patienten begannen zeitnah nach dem Erhalt des Produkts mit der Anwendung gemäß dem Anwendungsplan (s. Anhang 2).

Tab. 1: Ablaufplan

Die Darstellung bietet einen Überblick über die Zuordnung sämtlicher durchgeführter Erhebungen zu den verschiedenen Vorstellungsterminen/Visiten.

X Durchführung/Anwendung bei der entsprechenden Visite

— Keine Durchführung/Anwendung bei der entsprechenden Visite

* Erhebung im Zusammenhang mit dem Scorad

Visite (V)	V 0	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5
Gesamte IgE-Antikörper	X	—	—	—	—	—
Spezifische IgE-Antikörper gegen Pollenantigene	X	—	—	—	—	—
Allgemeiner Fragebogen	X	—	—	—	—	—
Fragebogen während der Studie	—	X	X	X	X	X
Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen	X	X	X	X	X	X
Tagebuch-Kontrolle	—	X	X	X	X	X
Hautstatus/Scorad	X	X	X	X	X	X
Visuelle Analogskalen für Juckreiz und Schlafver- lust*	X	X	X	X	X	X
Hydratation	X	—	X	X	X	—
Transepidermaler Wasserverlust	X	—	X	X	X	—
Fotodokumentation	X	—	X	X	X	—

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Bestimmung der Immunglobulin E-Antikörper

Während der Screening-Phase (23. März 2010 – 11. April 2010) wurde von 33 Studienteilnehmern eine Blutprobe entnommen und die Konzentrationen der gesamten Immunglobulin E-Antikörper (IgE-Antikörper) sowie der allergenspezifischen IgE-Antikörper gegen Birkenpollen bestimmt. Bei 24 Studienteilnehmern wurde die Blutprobe aus organisatorischen Gründen erst im Verlauf der Studie entnommen, was für die Ergebnisse nicht von Relevanz ist. Wenn die Ergebnisse der Gesamt-IgE-Antikörper und der spezifischen IgE-Antikörper aus Untersuchungen innerhalb des letzten Jahres bekannt waren, wurden diese Werte hinzugezogen und keine weiteren Blutproben entnommen. Das traf für 17 Patienten zu. Eine Person lehnte die Blutentnahme ab.

Die Serumkonzentration des Gesamt-IgE wird in kU/l definiert. Der Normbereich für Erwachsene liegt zwischen 20 und 100 kU/l. Ab Werten von ≥ 100 kU/l wird von einer allgemein erhöhten allergischen Reaktionsbereitschaft ausgegangen. Im Zuge einer weiteren Differenzierung wurde die Konzentration des birkenpollenspezifischen IgE bestimmt. Sie wird

in der Einheit kUA/l angegeben und konzentrationsabhängig den sechs Stufen der CAP-Klassifikation zugeordnet (Pharmacia-Upjohn CAP-System) (s. Tab. 2). Nach eigener Definition liegt eine schwach positive Sensibilisierung ab einer CAP-Klasse ≥ 2 beziehungsweise ab einer IgE-Konzentration von $\geq 0,7$ kUA/l vor. Werte, die unterhalb dieser Konzentration liegen, gelten als grenzwertig positiv. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Sensibilisierung ab einer CAP- Klasse ≥ 2 angenommen.

Tab. 2: CAP-Klassifikation

Die Einteilung der CAP-Klassen von 0 – 6 erfolgt in Abhängigkeit von der allergenspezifischen IgE-Konzentration [kUA/l]. (Pharmacia-Upjohn CAP-System).

CAP-Klasse	Allergenspezifische IgE-Konzentration [kUA/l]
0	< 0,35
1	0,35 – 0,69
2	0,70 – 3,49
3	3,50 – 17,49
4	17,50 – 49,99
5	50,00 – 100,00
6	> 100,00

2.2.2 Fragebögen

Bei der Screening-Visite (Visite 0) diente ein allgemeiner Fragebogen der Exploration der allgemeinen und aktuellen Kranken- sowie Medikamentenanamnese. Hinsichtlich der Datenerhebung wurden insbesondere die Aspekte der atopischen Krankengeschichte sowie Nahrungsmittelunverträglichkeiten als auch eine familiäre Prädisposition gegenüber atopischen Erkrankungen berücksichtigt (Allgemeiner Fragebogen: s. Anhang 3). Im Rahmen der Folgevisiten kamen Fragebögen zum Einsatz, in denen vorrangig Veränderungen der Hautbefunde sowie der Begleitmedikation dokumentiert wurden. Die *Gruppe 1*-Patienten bewerteten zusätzlich das Studienpräparat hinsichtlich seiner Verträglichkeit. Eine Beurteilung des Eincremens mit dem Studienpräparat in Bezug auf die darauffolgende Pollenbelastung konnte nicht ausgewertet werden, da der Pollenflug zu gering ausfiel. Zu allen Visiten wurde außerdem ein dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen (DLQI) eingesetzt (s. Anhang 4).

2.2.2.1 Fragebogen im Verlauf der Studie

Der im Studienverlauf eingesetzte Fragebogen erfasste bei den Visiten 1 – 5 Informationen zum aktuellen Hautbefund, zur Begleitmedikation und zum Pflegeverhalten. Die Patienten schätzten ihren Hautstatus entsprechend den Vorgaben subjektiv ein und beurteilten gegebenenfalls Veränderungen zur vorherigen Visite in den ordinalen Kategorien „stark verschlechtert“, „etwas verschlechtert“, „etwas verbessert“ und „stark verbessert“. Diese Beurteilungen wurden für die Regionen Gesicht, Hals und Nacken, Unterarme sowie Hände vorgenommen. Die Gesichtshaut wurde weiter differenziert in Stirn, Augenlider, Nase, Mund und Wangen. Zudem wurde die Anwendung antiinflammatorischer und antiallergischer Medikation abgefragt, die Kortisoncremes/-salben, Kortisontabletten, Pimecrolimus-Creme, Tacrolimus-Salbe und Antihistaminika beinhaltete. Die Fragen bezogen sich weiterhin auf die Anwendung von allgemeinen Pflegeprodukten in der *Gruppe 2* sowie des Studienpräparats in der *Gruppe 1*. Letztere bewertete zudem die Verträglichkeit des Studienpräparates anhand ordinaler Kategorien von „sehr schlecht“ bis „sehr gut“. Für den Fall einer negativen Bewertung wurde eine Differenzierung vorgenommen: Rötung, Juckreiz/Kribbeln, trockene Haut, Verschlechterung des AE (Fragebogen (FB) für Neurodermitis-Patienten während der Studie (Patienten, die Pflegelotion zur Verfügung gestellt bekommen): s. Anhang 5; Fragebogen (FB) für Neurodermitis-Patienten während der Studie (Patienten, die ihre üblichen Pflegecremes benutzen): s. Anhang 6).

2.2.2.2 Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen

Zu allen Visiten nahmen die Studienteilnehmer eine Einschätzung ihrer aktuellen Lebensqualität anhand eines standardisierten dermatologischen Lebensqualitätsfragebogens (DLQI) nach Finlay und Khan vor (Finlay und Khan 1994, Finlay et al. 2017, Finlay 2004). Die Patienten evaluierten mittels definierter Fragen und ordinaler Antwortmöglichkeiten, ob das AE Einschränkungen in den Lebensbereichen Beruf, Freizeit sowie Privates verursachte. Die Antworten entsprachen bestimmten Punktwerten, die eine Endsumme zwischen 0 und 30 Punkte ergaben. Der Stand der Lebensqualität wurde umso geringer eingeschätzt, je höher das Ergebnis der Endsumme ausfiel (Finlay und Khan 1994) (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen: s. Anhang 4).

2.2.3 Patiententagebuch

Während der gesamten Studiendauer führten die Patienten ein Beschwerdetagebuch in Anlehnung an das Modell der Firma ALK-SCHERAX Arzneimittel GmbH. Darin dokumentierten sie täglich, wie viele Stunden sie an der freien Luft zubrachten und ob sie sich eher in feuchtem oder trockenem Klima aufhielten. Sie gaben an, welche Pflegeprodukte und Medikamente sie wie häufig und an welchen Körperstellen einsetzten. Außerdem schätzten sie den aktuellen Schweregrad des AE, der allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) und des allergischen Asthmas jeweils auf der Grundlage vorgegebener Rangplätze zwischen 0 und 3 ein (Patiententagebuch: s. Anhang 7).

2.2.4 Erhebung des Schweregrads von Juckreiz und Schlaflosigkeit

Um die durch Juckreiz und Schlaflosigkeit verursachte subjektive Belastung der Patienten darzustellen, wurden die Teilnehmer der Studie gebeten, ihr Beschwerdeempfinden auf einer visuellen Analogskala einzutragen. Diese stellt ein semiquantitatives Messverfahren dar, bei dem die Betroffenen die Stärke ihrer persönlichen Belastung selber auf einer Skala zwischen 0 (Beschwerdelosigkeit) und 10 (schlimmste vorstellbare Beschwerden) angeben (Visuelle Analogskala Juckreiz/Schlaflosigkeit: s. Anhang 8).

2.2.5 Erhebung des Scorad

Der Scorad (Scoring atopic dermatitis) ist ein standardisiertes Instrument zur klinischen Beurteilung des AE (European Task Force on Atopic Dermatitis 1993). Er diente bei allen Visiten als Hilfsmittel, um den aktuellen Schweregrad des Ekzems zu bestimmen. Die Methode umfasst die drei Bewertungskomponenten A, B und C:

A Beurteilung der flächigen Ausbreitung mithilfe der Neunerregel in Prozent (s. Abb. 3),

- B Ordinale Bewertung der Intensität der klinischen Symptome unter Einbeziehung sechs typischer morphologischer Veränderungen (Erythem, Ödeme/Papeln, Nässen/Krusten, Exkorationen, Lichenifikation und Trockenheit) jeweils mit den Rangzahlen zwischen 0 und 3 Punkten (0 = keine Ausprägung – 3 = starke Ausprägung) und

- C Einschätzung der subjektiven Symptome Pruritus und Schlafverlust auf einer visuellen Analogskala in dem Bereich von 0 – 10 (0 = Beschwerdelosigkeit; 10 = maximal vorstellbare Beschwerden).

Grafische Darstellung der Neunerregel

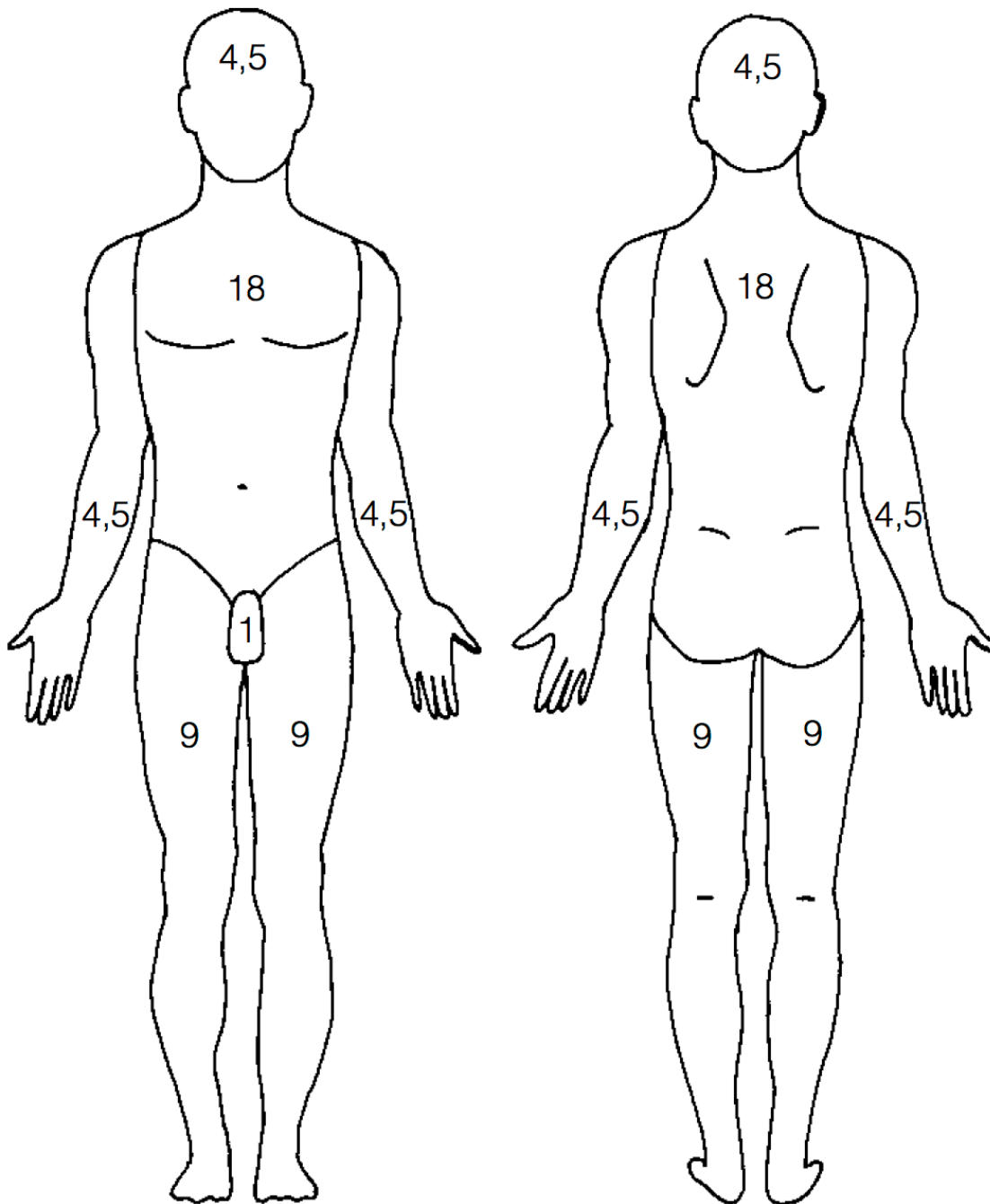


Abb. 3

Der prozentuale Anteil einzelner Körperteile an der Gesamtkörperoberfläche wird in Vielfachen der Zahl 9 geschätzt.

- Kopf insgesamt 9 %
- Arme 9 % (je Arm)
- Beine 18 % (je Bein)
- Rumpf insgesamt 36 %
- Genital 1 %

Die Ermittlung der Scorad-Punktzahl erfolgt anhand der Formel

$$A/5 + 7B/2 + C.$$

Daraus ergeben sich Gesamtwerte in einem Spektrum von

0 bis 103 Punkten.

Der Schweregrad des AE korreliert dabei mit der Höhe der ausgewiesenen Punktzahl (Kunz et al. 1997). Mithilfe des beschriebenen Schemas wurden einerseits eine Punktzahl in Bezug auf den gesamten Körper (Gesamt-Scorad) und andererseits die Punktzahlen für vier einzelne Areale (lokale Scorad) – Gesicht, Hals/Nacken, Unterarme und Hände – berechnet.

2.2.6 Messung der Hydratation und des transepidermalen Wasserverlusts

Der epidermale Barrieredefekt ist das charakteristische Merkmal für Patienten mit AE. Aus dieser Störung resultieren zum einen ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust und zum anderen eine geminderte Speicherkapazität der Epidermis. Infolgedessen entsteht ein Ungleichgewicht des Wasserhaushalts, was mit einer verminderten Hauthydratation einhergeht.

2.2.6.1 Messverfahren der Hydratation

Der Feuchtigkeitsgehalt (Hydratation) des Stratum corneum ist ein bedeutender Indikator für die Barrierefunktion der Haut. Zur Messung der Hydratation wurde ein Corneometer® CM 820 des Herstellers Courage und Khazaka Electronic GmbH eingesetzt. Das Prinzip der Datengewinnung ist ein kapazitives Messverfahren und basiert auf der Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten von Wasser. Diese ist im Vergleich zu den Dielektrizitätskonstanten der meisten anderen Stoffe verhältnismäßig hoch und variiert in Abhängigkeit vom Wassergehalt der Haut ($\epsilon=80,1$ bei 20 °C beziehungsweise $\epsilon=78,0$ bei 32 °C) (Pardeike und Müller 2009; Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010b).

In dem Messkopf des Corneometers befindet sich ein Messfühler. Dieser enthält einen Messkondensator, in dessen Streubereich das Stratum corneum während der Untersuchung liegt. In

Abhängigkeit vom Wassergehalt der Haut reagiert der Messkondensator mit unterschiedlichen Kapazitätsänderungen. Die Änderungen werden in digitale Werte umgewandelt, die in Corneometer-Einheiten definiert sind. Die erfassten Werte bewegen sich zwischen 0 und 130 Corneometer-Einheiten. Sie entsprechen proportional der Hydratation und korrelieren positiv mit der Funktionsfähigkeit der Hautbarriere (Pardeike und Müller 2009; Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010b) (s. Tab. 3).

Die Interpretation der Messwerte orientiert sich am Herstellerbeispiel für Messungen am Unterarm unter optimalen Raumbedingungen von 20 °C und 40 – 60 % Luftfeuchtigkeit. Abweichungen von diesen Richtwerten können unter anderen Umweltbedingungen oder bei Messungen anderer Körperareale eintreten und müssen kritisch beurteilt werden. Die empfohlenen Richtwerte wurden bei der Ausführung der Untersuchungen in der vorliegenden Studie allesamt eingehalten.

Tab. 3: Referenzwerte zur Interpretation der Corneometer-Einheiten

Die Hydratation wird anhand der Corneometer-Einheiten [relative Einheiten] unter optimalen Raumbedingungen (Temperatur 20 °C, relative Luftfeuchtigkeit 40 – 60 %) bewertet (Pardeike und Müller 2009; Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010b).

Corneometer-Einheiten [relative Einheiten]	Interpretation (Unterarm/Innenseite)
< 30	Sehr trockener Hautzustand
30 – 45	Trockener Hautzustand
> 45	Ausreichend feuchter Hautzustand

Das Gerät registriert die Dielektrizitätskonstante bis zu einer Eindringtiefe von 10 – 20 µm, wodurch verhindert wird, dass tiefergelegene kapilläre Blutgefäße Einfluss auf die Messungen nehmen. Außerdem misst es die relative Luftfeuchtigkeit und die Raumtemperatur, sodass eine Konstanz der Umgebungsbedingungen und Vergleichbarkeit der Messdaten gewährleistet sind (Proksch et al. 2008; Pardeike und Müller 2009; Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010b).

2.2.6.2 Messverfahren des transepidermalen Wasserverlusts

Die Haut gibt durch passive Diffusion ständig Feuchtigkeit an ihre Umgebung ab. Dieser Vorgang wird als transepidermaler Wasserverlust (TEWL) bezeichnet. Mikroläsionen der Haut können einen erhöhten Feuchtigkeitsverlust über die Hautoberfläche verursachen. Im Umkehrschluss weist ein erhöhter TEWL auf eine mögliche Funktionsstörung der Hautbarriere hin. Der TEWL wurde durch ein Tewameter® CM 210 des Herstellers Courage und Khazaka Electronic GmbH ermittelt.

Die Messung beruht auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz. Im Inneren des Messzylinders befindet sich in zwei unterschiedlichen Abständen zur Hautoberfläche jeweils ein Sondenpaar. Die zwei Sonden einer Ebene erfassen jeweils die relative Luftfeuchtigkeit beziehungsweise die Temperatur und messen den Partialdruck des Wasserdampfes. Der resultierende Gradient des Partialdrucks zwischen den Messergebnissen der zwei Ebenen ist dem Verdunstungsgrad direkt proportional. Aus den Ergebnissen kalkuliert das Gerät den TEWL in der Einheit g/h/m^2 (transportierte Wassermenge in [g]; Zeit in [h]; Fläche in $[\text{m}^2]$) (Pardeike und Müller 2009; Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010a). Laut Herstellerangaben sind die Ergebnisse wie in Tabelle 4 dargestellt zu bewerten.

Tab. 4: Referenzwerte zur Interpretation der TEWL-Werte

Der transepidermale Wasserverlust wird anhand der TEWL-Werte $[\text{g/h/m}^2]$ unter optimalen Raumbedingungen (Temperatur $20\text{ }^\circ\text{C}$, relative Luftfeuchtigkeit 40 – 60 %) bewertet.

TEWL-Werte $[\text{g/h/m}^2]$	Interpretation
00 – 10	Sehr gesunder Hautzustand
10 – 15	Gesunder Hautzustand
15 – 25	Normaler Hautzustand
25 – 30	Belasteter Hautzustand
> 30	Kritischer Hautzustand

2.2.6.3 Allgemeine Messbedingungen

Die Bestimmung der Hauthydratation und des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) erfolgte bei der Screening-Visite (Visite 0) sowie zu den Folgevisiten 2, 3 und 4. Beide Prüfwerte sind bedeutende Parameter, um die Funktionalität der Hautbarriere einzuschätzen. Dabei korrelieren hohe TEWL-Werte in der Regel mit niedrigen Hydratationswerten und umgekehrt (Proksch et al. 2008). Die Messungen wurden jeweils an der Stirn und auf einem Handrücken gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zuvor gebeten worden, mindestens eine halbe Stunde vor der Untersuchung keine Cremes auf die entsprechenden Hautpartien aufzutragen, um Messfehler durch Verdunstung aus den angewandten Cremes zu vermeiden. Vor der Durchführung der Messungen konnten sich die Teilnehmer mindestens eine halbe Stunde lang an die äußeren Bedingungen akklimatisieren. Vergleichbare Konditionen hinsichtlich Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit wurden gemäß den Herstellerangaben (Raumtemperatur 20 – 24 °C bei einem Referenzwert von ~ 20 °C, relative Luftfeuchtigkeit zwischen 40 und 60 % bei Referenzwerten zwischen 40 und 60 %) bei allen Teilnehmern eingehalten (Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010a; Courage&Khazaka-Electronic-GmbH 2010b).

2.2.7 Fotodokumentation

Die Fotodokumentation der Hautzustände im Gesicht und an den Handrücken bei der Screening-Visite (Visite 0) sowie den Folgevisiten 2, 3 und 4 diente unterstützend als visuelles Zeugnis der Hautbefunde neben der Beurteilung durch Scorad, Fragebögen und biophysikalischen Messergebnissen (Hydratation und TEWL).

2.3 Statistische Analyse

Die von den Patienten beider Gruppen erhaltenen Daten und Werte unterlagen grundsätzlich vor der Auswertung einer programmgesteuerten Plausibilitätsprüfung und Vollständigkeitskontrolle. Die Auswertung dieser Studie erfolgte unter Einsatz des Programms SAS (Statistical Analysis System), Version 8.2 für Windows. Zur Erstellung der Grafiken wurde das Programm

Microsoft Excel (Version 2011) angewandt sowie die Python-basierte Softwarebibliothek Matplotlib (Version 2.2.3) genutzt.

Die deskriptive Statistik erfolgte anhand des arithmetischen Mittels mit Standardabweichung und des Medians mit Quartilsrange und Minimal-/Maximalwert. Für kategorielle Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Es zeigten sich bei sämtlichen Ergebnissen signifikante Abweichungen von der Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test), sodass nicht-parametrische Tests zur Signifikanzbestimmung angewandt wurden. Da die Stichproben abhängig voneinander waren, kam zum einen der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Zum anderen wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt, um die Unabhängigkeit beobachteter Häufigkeiten zu überprüfen. Im Einzelnen wurden folgende Zielgrößen getestet und zwischen der *Gruppe 1* und der *Gruppe 2* verglichen: Die tägliche Anwendungshäufigkeit von Standardpflegeprodukten im Gesicht, am Hals, an den Armen und an den Händen (Wilcoxon-Test), die Anzahl der Patienten, die antiinflammatorische Begleitmedikation anwandten, sowie derer, die Kortisoncremes/-salben anwandten (exakter Test nach Fisher), die tägliche Anwendungshäufigkeit von antiinflammatorischer Begleitmedikation sowie von Kortisoncremes/-salben (Wilcoxon-Test), die Differenzwerte zur Baseline des Gesamt-Scorad sowie der lokalen Scorad-Werte von Gesicht, Hals/Nacken, Unterarmen und Händen (Wilcoxon-Test), der Juckreiz (Wilcoxon-Test), die Schlaflosigkeit (Wilcoxon-Test), die Lebensqualität (Wilcoxon-Test), die Differenzwerte zur Baseline der Hydratation (Wilcoxon-Test) sowie des TEWL (Wilcoxon-Test). Die Tests waren alle zweiseitig bei einem angenommenen Signifikanzniveau von 5 %. Darüber hinaus wurde eine Bonferroni-Holm-Korrektur angewandt, um einer Alphafehlerkumulierung beim multiplen Testen entgegenzuwirken.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

In der Vorbereitungsphase der Studie wurden insgesamt 86 Patienten rekrutiert. Elf Teilnehmer schieden krankheitsbedingt oder aus persönlichen Gründen frühzeitig aus der Studie aus und fanden daher in den Analysen keine Berücksichtigung. Die Auswertungen der Ergebnisse be- ziehen sich somit auf die Daten von 75 Studienteilnehmern. Die demografischen Angaben zu kategorischen und kontinuierlichen Parametern werden in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Tab. 5: Demografie der Studienteilnehmer – Kategorische Parameter

		Gruppe 1		Gruppe 2	
		N	%	N	%
Geschlecht	Männlich	14	36.8	17	45.9
	Weiblich	24	63.2	20	54.1
Allergisches Asthma	Ja	16	42.1	14	37.8
	Nein	22	57.9	23	62.2
Allergische Rhinokonjunktivitis	Ja	22	57.9	17	45.9
	Nein	16	42.1	20	54.1
Birkenpollenallergie (subjektive Symptome)	Ja	18	47.4	18	48.6
	Nein	20	52.6	19	51.4
Atopische Familienanamnese	Ja	21	55.3	18	48.6
	Nein	17	44.7	19	51.4
Orales Allergiesyndrom nach Verzehr von Nüssen, Karotten, Stein-, Kernobst oder Sellerie	Ja	15	39.5	14	37.8
	Nein	23	60.5	23	62.2
Orales Allergiesyndrom nach Verzehr von Soja	Ja	2	5.3	2	5.4
	Nein	36	94.7	35	94.6
Total		38	100.0	37	100.0

Tab. 6: Demografie der Studienteilnehmer – Kontinuierliche Parameter

	Gruppe 1						Gruppe 2					
	N	Mittelwert	SD	Min.	Med.	Max.	N	Mittelwert	SD	Min.	Med.	Max.
Alter (Lebensjahre)	38	35.5	12.58	18	35	63	37	34.9	12.62	18	36	58
Bestanddauer des AE (Jahre)	38	26.6	14.83	1	27	63	36	25.1	14.11	2	24	54
Bestanddauer des allergischen Asthmas (Jahre)	15	22.1	15.45	1	23	51	14	20.3	14.56	1	19	50
Bestanddauer der allergischen Rhinokonjunktivitis (Jahre)	20	19.5	13.28	2	16	47	16	16.6	13.82	2	10	50

Die Erstmanifestation des AE fand zwischen dem 1. und 61. Lebensjahr statt (in der *Gruppe 1* zwischen dem 1. und 61. Lebensjahr und in der *Gruppe 2* zwischen dem 1. und 54. Lebensjahr). In den meisten Fällen stellte ein Kinderarzt die Erstdiagnose (45 % in der *Gruppe 1*, 57 % in der *Gruppe 2*), seltener ein Hautarzt (42 % in der *Gruppe 1*, 24 % in der *Gruppe 2*) oder ein Hausarzt (10,5 % in der *Gruppe 1*, 16,2 % in der *Gruppe 2*).

Alle Patienten nahmen zu Beginn der Studie eine Bewertung ihrer Krankheitsaktivität vor. Sie wurde im Vergleich zu den Beschwerden des Vorjahres von den Patienten etwas geringer eingestuft (durchschnittliche Angaben auf der visuellen Analogskala; *Gruppe 1*: 4,6 im Vorjahr, 4,4 aktuell; *Gruppe 2*: 5,2 im Vorjahr, 4,3 aktuell). Darüber hinaus dokumentierten die Studienteilnehmer Verschlechterungen im jahreszeitlichen Ablauf an bestimmten Hautarealen. Insbesondere beschrieben die Patienten etwaige Veränderungen der Gesichtshaut beim Übergang vom Winter zum Frühling. Hierzu lieferte die Auswertung die folgenden Ergebnisse, dargestellt in Tabelle 7.

Tab. 7: Subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich Veränderungen der Gesichtshaut beim Übergang vom Winter zum Frühling

Bei der Mehrzahl aller Patienten geht der Klimawechsel beim Übergang vom Winter zum Frühling mit einer Befundänderung der Gesichtshaut einher.

Bewertung	Anteil der Gruppe 1	Anteil der Gruppe 2
Starke Verbesserung	11 %	8 %
Geringe Verbesserung	26 %	11 %
Geringe Verschlechterung	40 %	24%
Starke Verschlechterung	5 %	14 %

Aufgrund von Begleiterkrankungen nahmen 42 % der *Gruppe 1*- und 22 % der *Gruppe 2*-Patienten mindestens ein Medikament regelmäßig ein. Dieses hatte jedoch keinen Einfluss auf die Untersuchungen der Studie.

29 % der *Gruppe 1*-Patienten sowie 27 % der *Gruppe 2*-Patienten hatten sich in der Vergangenheit bereits einer spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) unterzogen, unter der sich das AE in der *Gruppe 1* bei zwei von elf Patienten gebessert, bei dreien verschlechtert und bei fünf nicht verändert hätte. In der *Gruppe 2* sei bei sieben von zehn Patienten eine Verbesserung, bei einem Patienten eine Verschlechterung und bei zwei Patienten keine Veränderung eingetreten. Ein orales Allergiesyndrom habe sich unter der genannten Therapie lediglich bei einem *Gruppe 2*-Patienten verbessert und bei einem *Gruppe 1*-Patienten verschlechtert.

3.2 Pollenkonzentration

Ab dem 29. März 2010 wurden täglich sowohl die Belastung durch Birkenpollen als auch die gesamte Pollenbelastung ausgewertet. Das Fehlen früherer Messwerte ist für die Auswertung der Studienergebnisse irrelevant, da ein Pollenflug erst ab dem 30. März 2010 nachgewiesen wurde.

Die Birkenpollenkonzentration blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums extrem gering. Zwischen dem 9. April 2010 und dem 27. Mai 2010 konnten Birkenpollen in der Luft nachgewiesen werden. Die maximale Birkenpollenbelastung ergab 36 Pollen/m³, gemessen am 28. April 2010.

Auch die Gesamtpollenbelastung resultierte in einem ähnlichen Verteilungsmuster wie die Birkenpollenbelastung mit insgesamt sehr niedrigen Werten. Zusätzlich zur Birke wurden 15 Pollenarten erfasst (Alnus, Brassica, Corylus, Cupressaceae, Fraxinus, Pinus, Platanus, Poaceae, Populus, Quercus, Rumex, Salix, Secale, Tilia und Varia). Die tägliche Pollenbelastung für jede dieser Spezies verblieb jeweils unterhalb von 20 Pollen/m³. In der Gesamtzusammensetzung dominierten zwischen dem 13. April 2010 und dem 13. Mai 2010 fast ausschließlich die Birkenpollen (Betula), danach erreichte die Eiche (Quercus) bis zum 26. Mai 2010 die höchsten Konzentrationen und ab dem 27. Mai 2010 bis zum Studienende am 17. Juni 2010 bestimmte die Kiefer (Pinus) den Pollenflug. Die Gesamtpollenbelastung erreichte mit 38 Pollen/m³ am

18. April 2010 ihren Spitzenwert. Dieses entspricht einer sehr geringen Belastung. Einen Vergleich zum Pollenflug aus dem „Mastjahr“ 2012 bilden die unten stehenden Grafiken ab (s. Abb. 4 und Abb. 5).

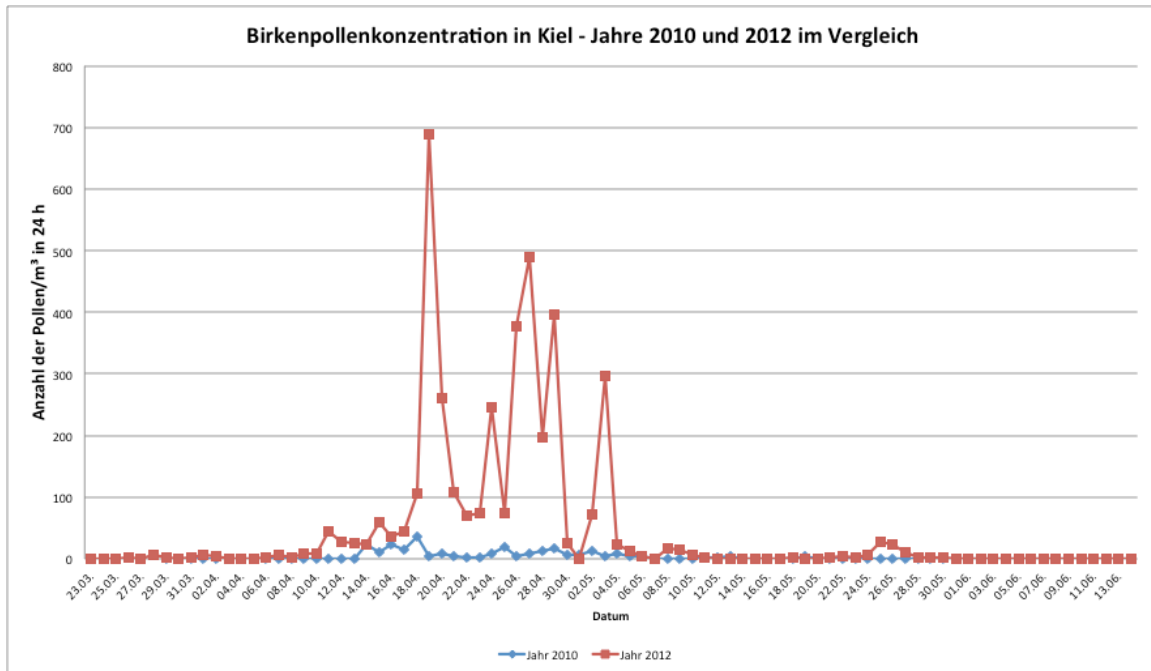


Abb. 4

Trotz eines erwarteten Mastjahres im Jahr 2010 blieb die Belastung durch Birkenpollen aufgrund außerordentlich kalter Witterungsverhältnisse ungewöhnlich gering. Im Vergleich zum Mastjahr 2012 mit Maximalwerten von 689 Pollen/m³ in 24 Stunden am 19.04.2012 erreichten die Messungen im Jahr 2010 Maximalwerte von nur 36 Pollen/m³ in 24 Stunden am 18.04.2010.

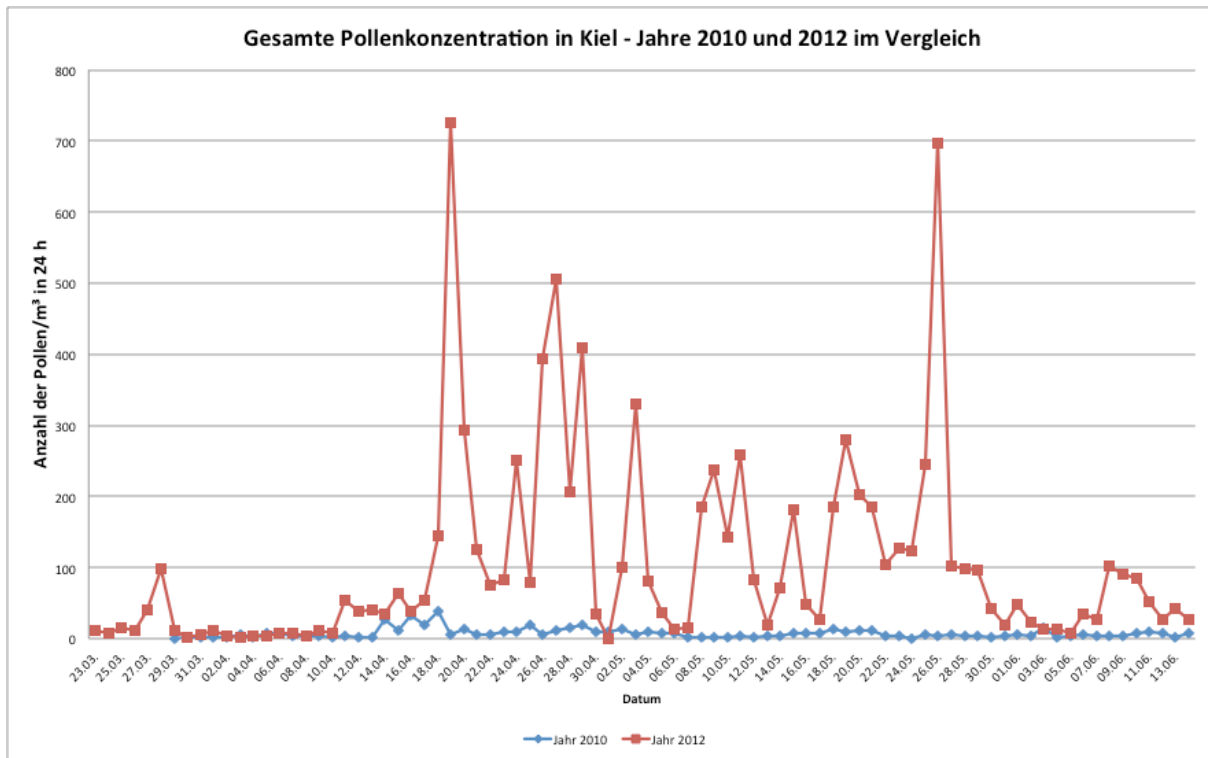


Abb. 5

Noch deutlicher wird die niedrige Pollenkonzentration im Jahr 2010 bei der Betrachtung der gesamten Pollenbelastung im Vergleich zum Jahr 2012, in welchem insbesondere im Zeitraum zwischen dem 18.04.2012 und dem 29.05.2012 beinahe durchgängig erhöhte Belastungswerte mit einem Maximalwert von 726 Pollen/m³ in 24 Stunden am 19.04.2012 nachgewiesen wurden, während die Pollenkonzentration im Jahr 2010 nicht die Grenze von 38 Pollen/m³ in 24 Stunden am 18.04.2010 überschritt.

3.3 Immunglobulin E-Antikörper

Die gemessenen Gesamt-IgE-Werte der Patienten lagen zwischen 3 und 27.838 kU/l mit vergleichbaren Medianwerten in beiden Gruppen (*Gruppe 1* 245 kU/l, *Gruppe 2* 246 kU/l). In der *Gruppe 1* befand sich der Gesamt-IgE-Wert bei 25 Patienten (67,6 %) oberhalb der Grenze von 100 kU/l, in der *Gruppe 2* bei 23 Patienten (60,5 %). Eine spezifische Sensibilisierung gegen Birkenpollenantigene (in der Studie definiert durch das Vorliegen der CAP-Klasse 2 oder höher) lag bei 18 *Gruppe 1*-Patienten (48,6 %) und 20 *Gruppe 2*-Patienten (54,1 %) vor. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p-Wert 0,81; zweiseitiger exakter Test nach Fisher).

3.4 **Produktanwendungen**

3.4.1 **Standardpflegeprodukte**

Bei der Auswertung der täglichen Anwendung der Standardpflegeprodukte kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Es wurden zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2* keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen (s. Abb. 6 – 9 und Tab. 8 - 15). In beiden Gruppen kamen die persönlichen Pflegeprodukte mit vergleichbarer Frequenz zum Einsatz. Die *Gruppe 1*-Patienten sollten die Anwendung eigener Standardpflegeprodukte zusätzlich zum Studienpräparat wie gewohnt fortsetzen. Der Verbrauch der eigenen Pflegeprodukte reduzierte sich während der Studie aber geringfügig, da sie die Produkte wahrscheinlich durch das zur Verfügung gestellte Pflegepräparat ersetzten (im Gesicht Reduktion um 26,7 % von durchschnittlich 0,9273-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 0,68-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5; am Hals Reduktion um 32,6 % von durchschnittlich 0,6273-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 0,4229-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5; an den Armen Reduktion um 24,0 % von durchschnittlich 0,7818-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 0,5943-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5; an den Händen Reduktion um 21,2 % von durchschnittlich 1,0697-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 0,8429-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5). In der *Gruppe 2* nahm der Verbrauch im Gesicht, am Hals und den Händen zu, während er an den Armen minimal abnahm (im Gesicht Anstieg um 21,5 % von durchschnittlich 0,9735-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 1,1824-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5; am Hals Anstieg um 14,8 % von durchschnittlich 0,3971-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 0,4559-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5; an den Armen Reduktion um 5,2 % von durchschnittlich 0,6235-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 0,5912-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5; an den Händen Anstieg um 21,3 % von durchschnittlich 0,8706-mal täglich zwischen Visite 0 und Visite 1 auf 1,0559-mal täglich zwischen Visite 4 und Visite 5).

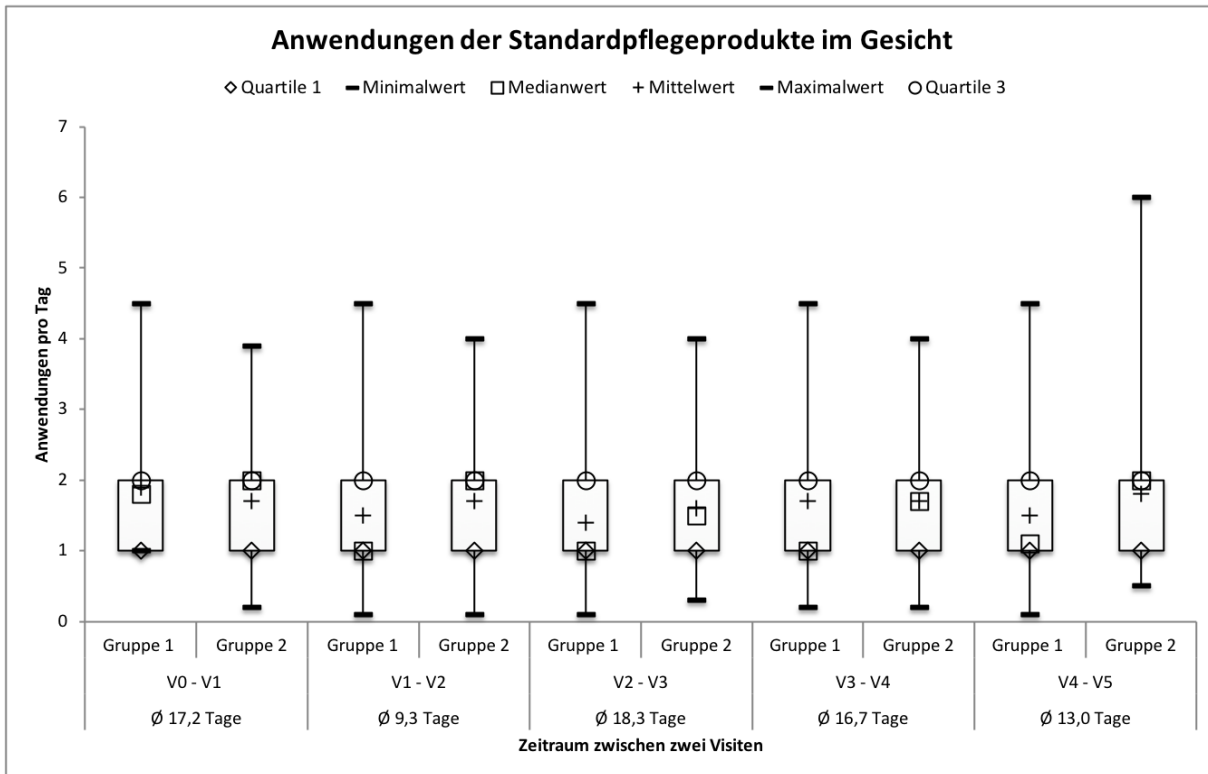


Abb. 6

In der *Gruppe 1* reduzierte sich die durchschnittliche Häufigkeit der täglichen Anwendungen von Standardpflegeprodukten im Gesicht um 26,7 % bis zur Visite 5, während sie in der *Gruppe 2* in demselben Zeitraum um 21,5 % anstieg.

Tab. 8: Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten im Gesicht

Gruppe	Zeit- raum zw. zwei Visiten	Mittel- wert	SD	Min.	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	Max.
Gr. 1	V0 – V1	1.9	1.08	1	1	1.8	2	4.5
	V1 – V2	1.5	1.14	0.1	1	1	2	4.5
	V2 – V3	1.4	1.14	0.1	1	1	2	4.5
	V3 – V4	1.7	1.19	0.2	1	1	2	4.5
	V4 – V5	1.5	1.11	0.1	1	1.1	2	4.5
Gr. 2	V0 – V1	1.7	1	0.2	1	2	2	3.9
	V1 – V2	1.7	1.04	0.1	1	2	2	4
	V2 – V3	1.6	0.89	0.3	1	1.5	2	4
	V3 – V4	1.7	0.92	0.2	1	1.7	2	4
	V4 – V5	1.8	1.16	0.5	1	2	2	6

Tab. 9: Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten im Gesicht – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Zeitraum zw. zwei Visiten	p-Werte
V0 – V1	0,4866
V1 – V2	0,0819
V2 – V3	0,1503
V3 – V4	0,0288
V4 – V5	0,0620

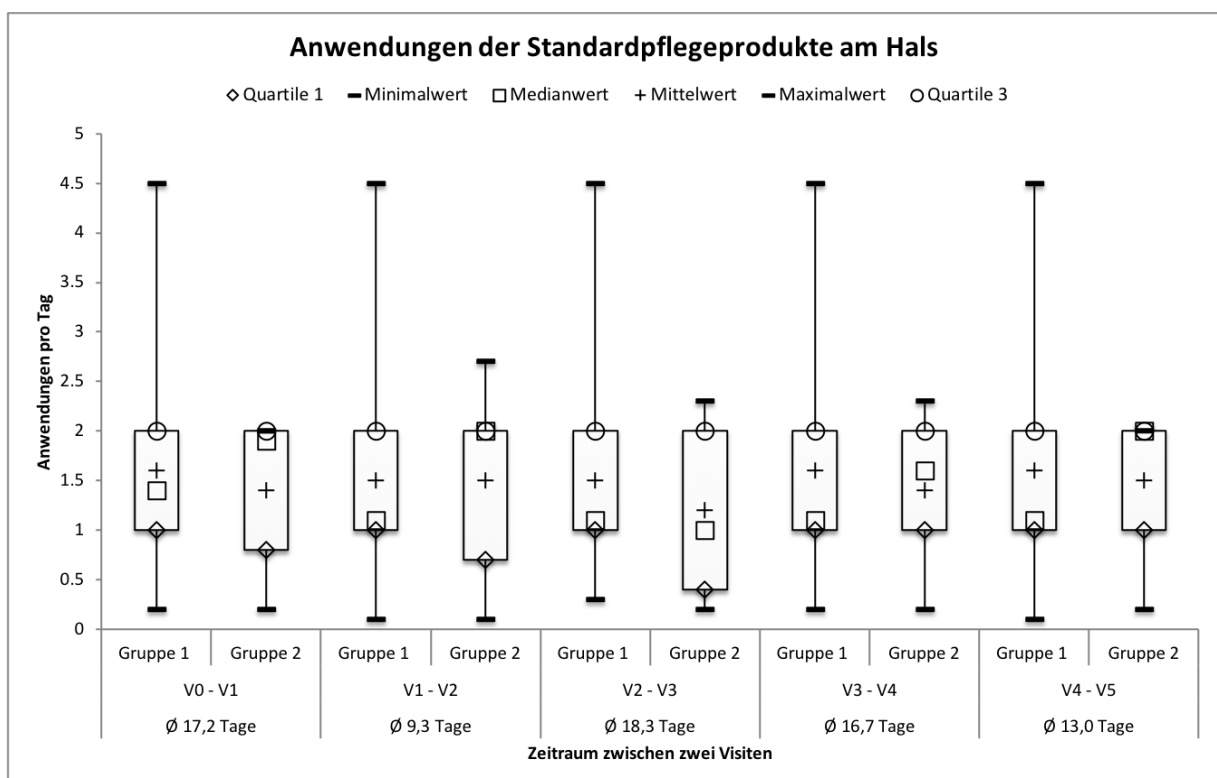


Abb. 7

In der *Gruppe 1* reduzierte sich die durchschnittliche Häufigkeit der täglichen Anwendungen von Standardpflegeprodukten am Hals um 32,6 % bis zur Visite 5, während sie in der *Gruppe 2* in demselben Zeitraum um 14,8 % anstieg.

Tab. 10: Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten am Hals

Gruppe	Zeit- raum zw. zwei Visiten	Mittel- wert	SD	Min.	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	Max.
Gr. 1	V0 - V1	1.6	1.08	0.2	1	1.4	2	4.5
	V1 - V2	1.5	1.2	0.1	1	1.1	2	4.5
	V2 - V3	1.5	1.13	0.3	1	1.1	2	4.5
	V3 - V4	1.6	1.18	0.2	1	1.1	2	4.5
	V4 - V5	1.6	1.19	0.1	1	1.1	2	4.5
Gr. 2	V0 - V1	1.4	0.72	0.2	0.8	1.9	2	2
	V1 - V2	1.5	0.85	0.1	0.7	2	2	2.7
	V2 - V3	1.2	0.75	0.2	0.4	1	2	2.3
	V3 - V4	1.4	0.72	0.2	1	1.6	2	2.3
	V4 - V5	1.5	0.71	0.2	1	2	2	2

Tab. 11: Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten am Hals – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Zeitraum zw. zwei Visiten	p-Werte
V0 - V1	0,1376
V1 - V2	0,5
V2 - V3	0,4039
V3 - V4	0,2751
V4 - V5	0,4138

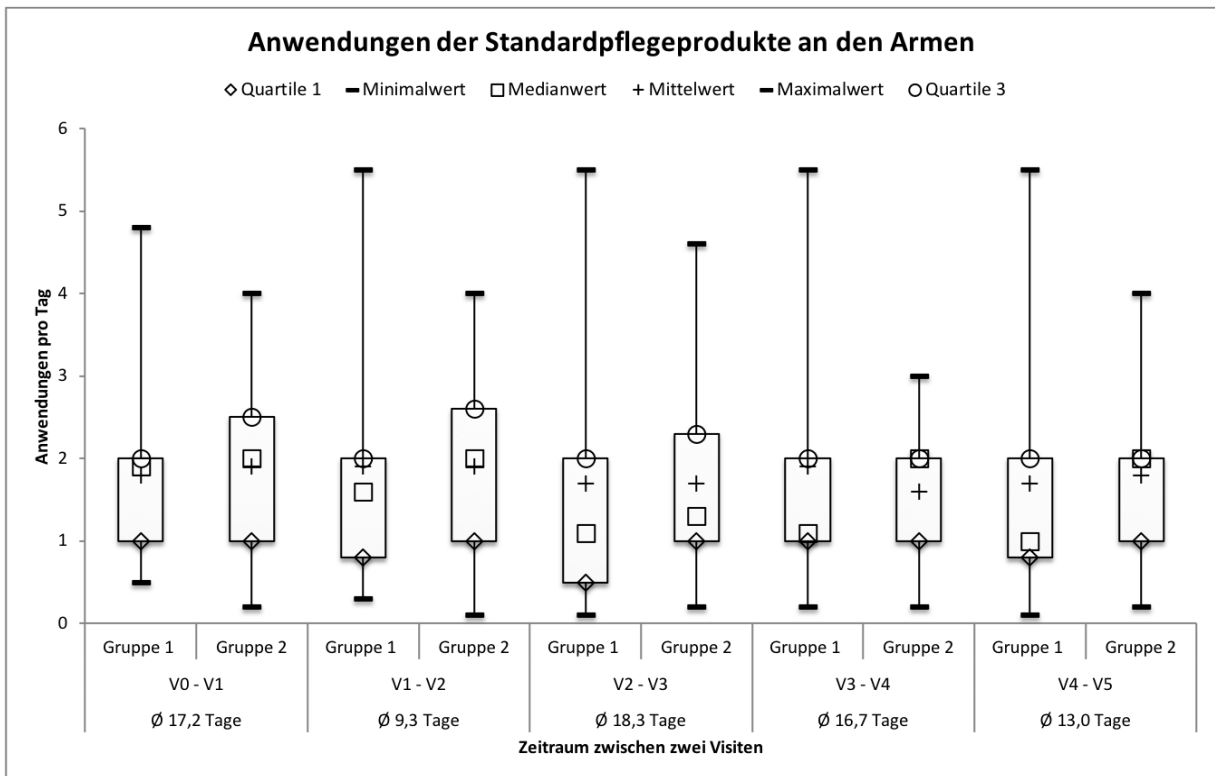


Abb. 8

In der *Gruppe 1* reduzierte sich die durchschnittliche Häufigkeit der täglichen Anwendungen von Standardpflegeprodukten an den Armen um 24,0 % bis zur Visite 5 sowie in der *Gruppe 2* um 5,2 %.

Tab. 12: Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Armen

Gruppe	Zeit- raum zw. zwei Visiten	Mittel- wert	SD	Min.	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	Max.
Gr. 1	V0 - V1	1.8	1.35	0.5	1	1.9	2	4.8
	V1 - V2	1.9	1.63	0.3	0.8	1.6	2	5.5
	V2 - V3	1.7	1.58	0.1	0.5	1.1	2	5.5
	V3 - V4	1.9	1.66	0.2	1	1.1	2	5.5
	V4 - V5	1.7	1.67	0.1	0.8	1	2	5.5
Gr. 2	V0 - V1	1.9	1.17	0.2	1	2	2.5	4
	V1 - V2	1.9	1.18	0.1	1	2	2.6	4
	V2 - V3	1.7	1.25	0.2	1	1.3	2.3	4.6
	V3 - V4	1.6	0.8	0.2	1	2	2	3
	V4 - V5	1.8	1.03	0.2	1	2	2	4

Tab. 13: Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Armen – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Zeitraum zw. zwei Visiten	p-Werte
V0 - V1	0,3460
V1 - V2	0,2651
V2 - V3	0,3896
V3 - V4	0,2576
V4 - V5	0,4299

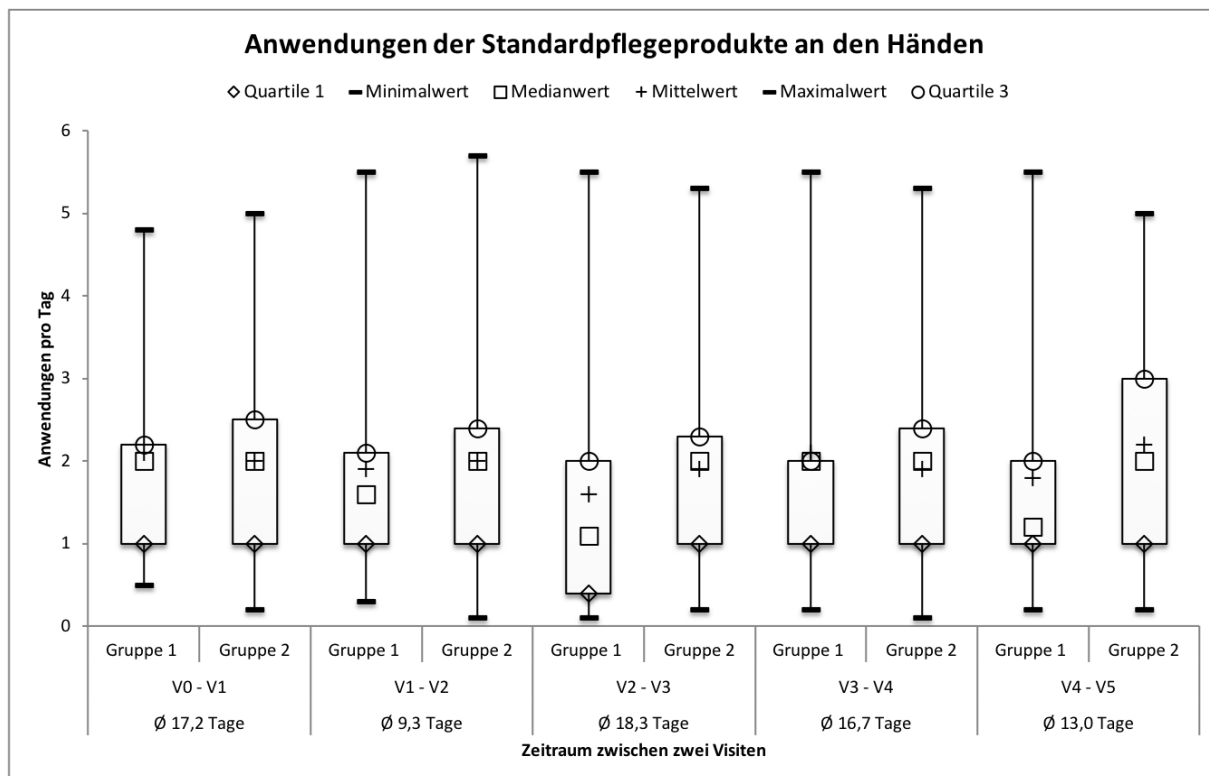


Abb. 9

In der Gruppe 1 reduzierte sich die durchschnittliche Häufigkeit der täglichen Anwendungen von Standardpflegeprodukten an den Händen um 21,2 % bis zur Visite 5, während sie in der Gruppe 2 in demselben Zeitraum um 21,3 % anstieg.

Tab. 14: Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Händen

Gruppe	Zeit- raum zw. zwei Visiten	Mittel- wert	SD	Min.	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	Max.
Gr. 1	V0 - V1	2.1	1.41	0.5	1	2	2.2	4.8
	V1 - V2	1.9	1.49	0.3	1	1.6	2.1	5.5
	V2 - V3	1.6	1.51	0.1	0.4	1.1	2	5.5
	V3 - V4	2.1	1.47	0.2	1	2	2	5.5
	V4 - V5	1.8	1.48	0.2	1	1.2	2	5.5
Gr. 2	V0 - V1	2	1.22	0.2	1	2	2.5	5
	V1 - V2	2	1.34	0.1	1	2	2.4	5.7
	V2 - V3	1.9	1.25	0.2	1	2	2.3	5.3
	V3 - V4	1.9	1.32	0.1	1	2	2.4	5.3
	V4 - V5	2.2	1.32	0.2	1	2	3	5

Tab. 15: Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Standardpflegeprodukten an den Händen – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Zeitraum zw. zwei Visiten	p-Werte
V0 - V1	0,2846
V1 - V2	0,3205
V2 - V3	0,4828
V3 - V4	0,3968
V4 - V5	0,2973

3.4.2 Zusätzliches Pflegepräparat

Die Teilnehmer der *Gruppe 1* wandten das zusätzlich zur Verfügung gestellte Pflegepräparat regelmäßig den Anweisungen entsprechend an. Lediglich bei zwei Visiten räumte jeweils ein Teilnehmer unregelmäßigen Gebrauch ein. Da die Rahmenbedingungen (Aufenthalt an der freien Luft länger als 30 Minuten) nicht täglich für alle Individuen zutrafen, ergaben sich im Zeitraum zwischen zwei Untersuchungen für einzelne Patienten Mittelwerte der täglichen Anwendung, welche kleiner waren als einmal täglich. In Bezug auf die Hände konnte eine

maximale Applikation bis zu neunmal täglich registriert werden. Während des gesamten Beobachtungszeitraums stieg der tägliche Einsatz der Lotion für alle Körperbereiche leicht an. Die Häufigkeit der täglichen Anwendung des zusätzlichen Pflegepräparats an definierten Körperarealen ist den folgenden Abbildungen zu entnehmen (s. Abb. 10 – 13).

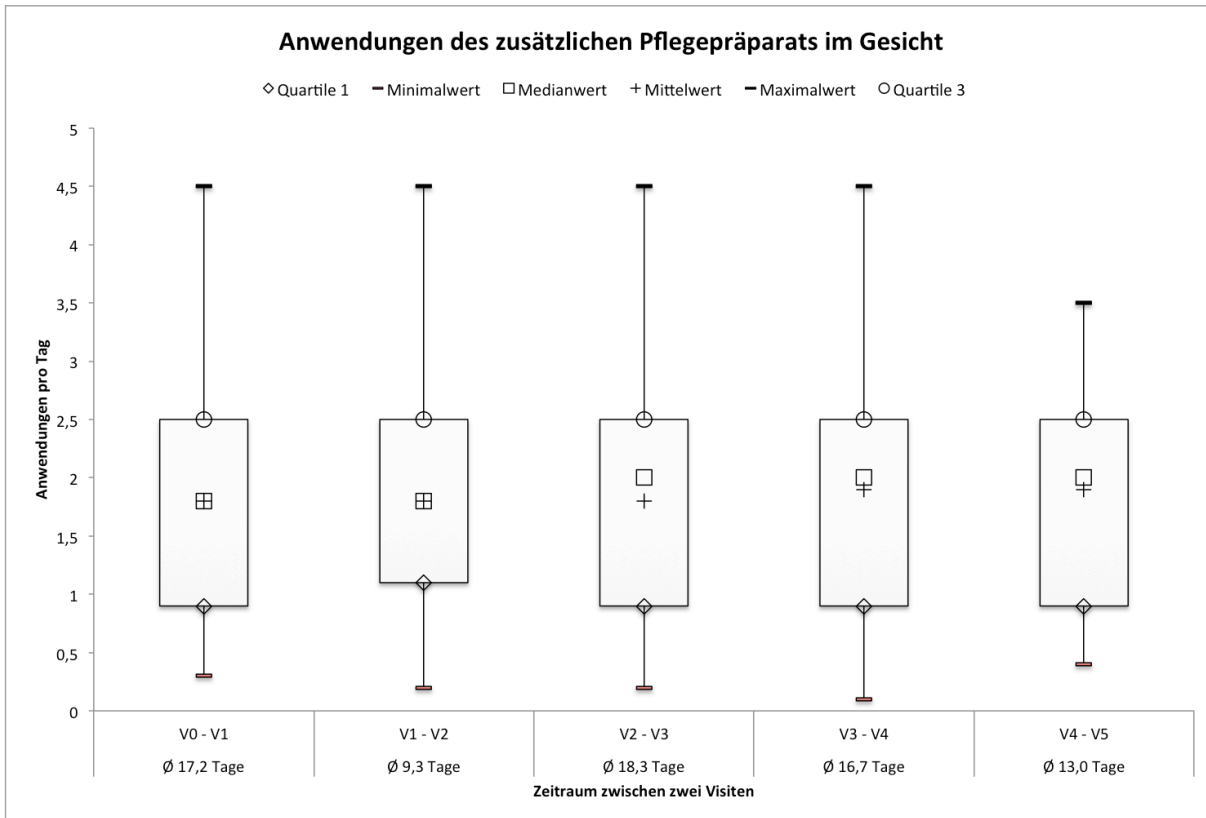


Abb. 10

Von den *Gruppe 1*-Patienten wurde das zusätzliche Pflegepräparat im Gesicht durchschnittlich 1,8-mal täglich zwischen den Visiten 0 und 1, 1 und 2 sowie 2 und 3 angewandt und bis zu durchschnittlich 1,9-mal täglich zwischen den Visiten 3 und 4 sowie 4 und 5. Der Minimalwert lag bei 0,1-mal täglich bei einem Patienten zwischen Visite 3 und Visite 4. Das bedeutet, dass sich dieser Patient in dem genannten Zeitraum an einigen Tagen gar nicht länger als die vorgegebene Mindestzeit von 30 Minuten an der freien Luft aufhielt und das Studienpräparat daher an diesen Tagen überhaupt nicht einsetzte. Maximal cremten Patienten 4,5-mal täglich das Gesicht zwischen den Visiten 0 und 1, Visiten 1 und 2, Visiten 2 und 3 sowie Visiten 3 und 4 ein.

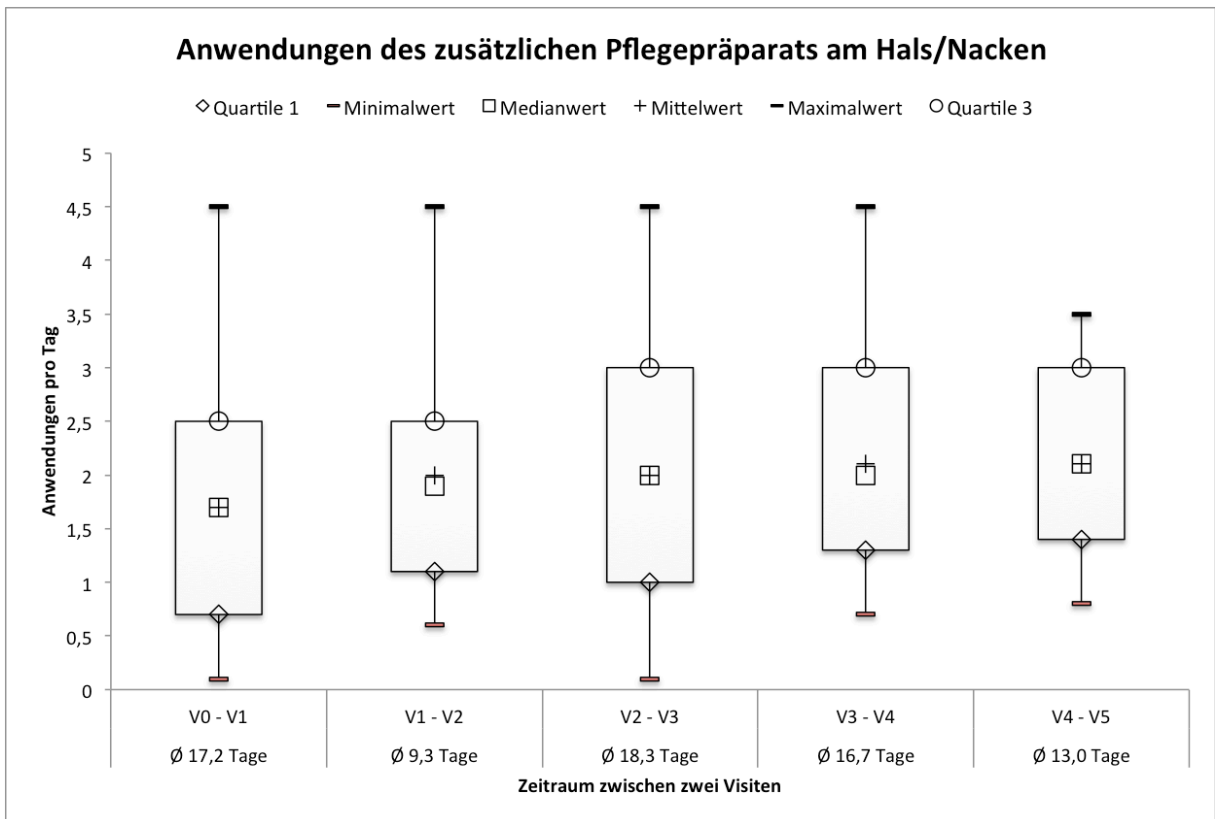


Abb. 11

Von den *Gruppe 1*-Patienten wurde das zusätzliche Pflegepräparat am Hals und Nacken durchschnittlich 1,7-mal täglich zwischen den Visiten 0 und 1, durchschnittlich zweimal täglich zwischen den Visiten 1 und 2 sowie 2 und 3 und durchschnittlich 2,1-mal täglich zwischen den Visiten 3 und 4 sowie 4 und 5 angewandt. Der Minimalwert lag bei 0,1-mal täglich bei einem Patienten zwischen Visite 0 und Visite 1 sowie zwischen Visite 2 und Visite 3. Maximal cremten Patienten 4,5-mal täglich den Hals und den Nacken zwischen den Visiten 0 und 1, 1 und 2, 2 und 3 sowie 3 und 4 ein.

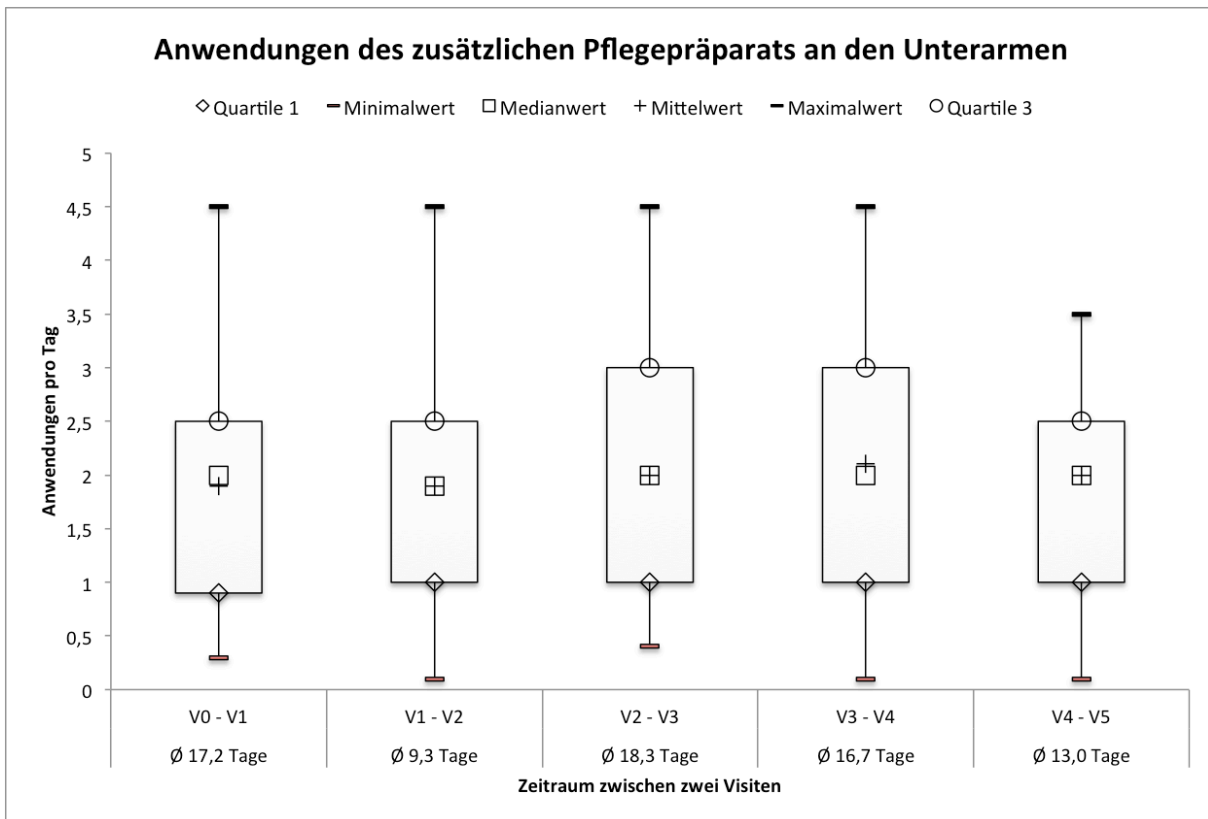
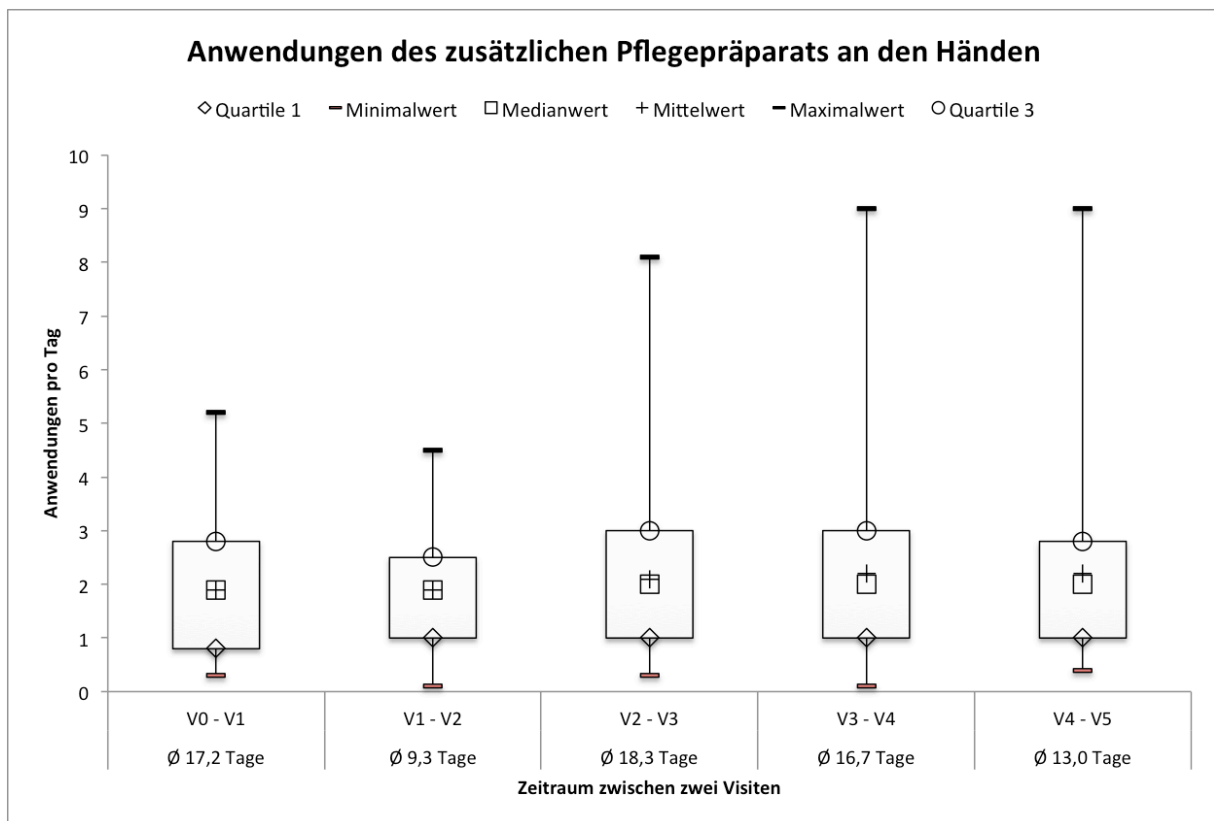


Abb. 12

Von den *Gruppe 1*-Patienten wurde das zusätzliche Pflegepräparat an den Unterarmen durchschnittlich 1,9-mal täglich zwischen den Visiten 0 und 1 sowie 1 und 2, durchschnittlich zweimal täglich zwischen den Visiten 2 und 3 sowie 4 und 5 und durchschnittlich 2,1-mal täglich zwischen den Visiten 3 und 4 angewandt. Der Minimalwert lag bei 0,1-mal täglich bei einem Patienten zwischen den Visiten 1 und 2, Visiten 3 und 4 sowie Visiten 4 und 5. Maximal cremten Patienten 4,5-mal täglich die Unterarme zwischen den Visiten 0 und 1, 1 und 2, 2 und 3 sowie 3 und 4 ein.

**Abb. 13**

Von den *Gruppe 1*-Patienten wurde das zusätzliche Pflegepräparat an den Händen durchschnittlich 1,9-mal täglich zwischen den Visiten 0 und 1 sowie 1 und 2, durchschnittlich 2,1-mal täglich zwischen den Visiten 2 und 3 und durchschnittlich 2,2-mal täglich zwischen den Visiten 3 und 4 sowie 4 und 5 angewandt. Der Minimalwert lag bei 0,1-mal täglich bei einem Patienten zwischen den Visiten 1 und 2 sowie Visiten 3 und 4. Maximal cremten Patienten 9-mal täglich die Hände zwischen den Visiten 3 und 4 sowie 4 und 5 ein.

3.4.3 Begleitmedikation

Mehrere Patienten benutzten neben der Basispflege zusätzliche Präparate zur Behandlung ihres AE. Bei der Auswertung der Anwendung von Begleitmedikation kam ein exakter Test nach Fisher zur Anwendung (Verteilung nicht-parametrisch), um die Unabhängigkeit der beobachteten Häufigkeiten zu überprüfen. Am häufigsten kamen in absteigender Reihenfolge Kortisoncremes/-salben, Antihistaminika, Tacrolimus-Salbe, Pimecrolimus-Creme und Kortisontabletten zur Anwendung. Insgesamt benötigten durchgängig ca. zwei Drittel (durchschnittlich 63 %) der *Gruppe 2*-Patienten Begleitmedikamente (Visite 0 – Visite 1: 56,8 %; Visite 1 – Visite 2: 67,6 %; Visite 2 – Visite 3: 67,6 %; Visite 3 – Visite 4: 59,5 %; Visite 4 – Visite 5: 64,9 %). In der *Gruppe 1* waren es 76 % zwischen Visite 0 und Visite 1 und im weiteren Verlauf der Studie

durchschnittlich 51 % (Visite 1 – Visite 2: 50,0 %; Visite 2 – Visite 3: 47,4 %; Visite 3 – Visite 4: 55,3 %; Visite 4 – Visite 5: 50,0 %).

Kortisoncremes/-salben sowie die Calcineurininhibitoren Tacrolimus-Salbe und Pimecrolimus-Creme wurden für die folgenden Auswertungen als antiinflammatorische Begleitmedikation zusammengefasst. Diese Präparate nutzten über den gesamten Beobachtungszeitraum 78 % der *Gruppe 2*-Patienten und 55 % der *Gruppe 1*-Patienten. Die Differenz zwischen den Patientengruppen ist nach Anwendung der Bonferroni-Holm-Korrektur nicht signifikant (p-Wert: 0,0497). *Gruppe 2*-Patienten applizierten die antiinflammatorischen Externa außerdem häufiger als *Gruppe 1*-Patienten. Der Medianwert für die Anwendung in der *Gruppe 1* lag bei 2,4-mal täglich und in der *Gruppe 2* bei 3,3-mal täglich (p-Wert: 0,5356).

Bezüglich der Anwendung von Kortisoncremes/-salben zeigte sich, dass 70 % der *Gruppe 2*-Patienten darauf zurückgriffen, während dies 55 % der *Gruppe 1*-Patienten taten (p-Wert: 0,2342). Zwischen zwei Visiten applizierten *Gruppe 2*-Patienten die Präparate durchschnittlich 1,1-mal täglich (V0 – V1 sowie V4 – V5) bis 1,8-mal täglich (V1 – V2), *Gruppe 1*-Patienten 0,5-mal täglich (V3 – V4) bis einmal täglich (V1 – V2 sowie V4 – V5). Der Mittelwert der kumulativen Anwendungsfrequenz lag in der *Gruppe 1* bei 2,2-mal täglich und in der *Gruppe 2* bei 4,6-mal täglich. Die Differenz zwischen den Patientengruppen ist nicht signifikant (p-Wert: 0,6003) (s. Abb. 14, Tab. 16 und 17).

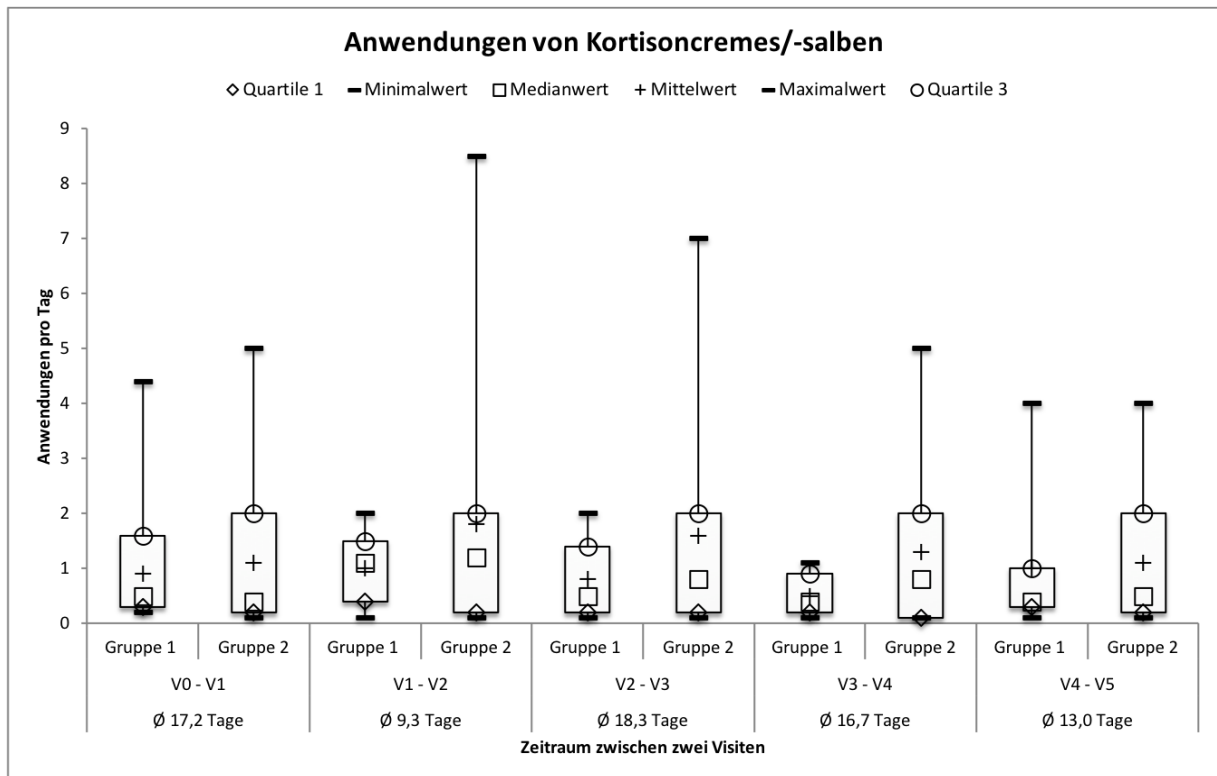


Abb. 14

Innerhalb der *Gruppe 2* waren es 70 % der Patienten, welche Kortisonpräparate aufgrund ihrer starken Symptomatik einsetzen mussten. In der *Gruppe 1* bedurften 55 % der Patienten der Begleitmedikation. Darüber hinaus wandten *Gruppe 2*-Patienten die Kortisonpräparate zusätzlich häufiger (1,1-mal bis 1,8-mal täglich) an als *Gruppe 1*-Patienten (0,5-mal bis einmal täglich).

Tab. 16: Häufigkeit der täglichen Anwendung von Kortisoncremes/-salben

Gruppe	Zeit- raum zw. zwei Visiten	Mittel- wert	SD	Min.	Q _{0,25}	Median	Q _{0,75}	Max.
Gr. 1	V0 - V1	0.9	1.08	0.2	0.3	0.5	1.6	4.4
	V1 - V2	1	0.68	0.1	0.4	1.1	1.5	2
	V2 - V3	0.8	0.71	0.1	0.2	0.5	1.4	2
	V3 - V4	0.5	0.36	0.1	0.2	0.4	0.9	1.1
	V4 - V5	1	1.2	0.1	0.3	0.4	1	4
Gr. 2	V0 - V1	1.1	1.47	0.1	0.2	0.4	2	5
	V1 - V2	1.8	2.35	0.1	0.2	1.2	2	8.5
	V2 - V3	1.6	1.93	0.1	0.2	0.8	2	7
	V3 - V4	1.3	1.45	0.1	0.1	0.8	2	5
	V4 - V5	1.1	1.26	0.1	0.2	0.5	2	4

Tab. 17: Ergänzende p-Werte zur Häufigkeit der täglichen Anwendung von Kortisoncremes/-salben – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Zeitraum zw. zwei Visiten	p-Werte
V0 - V1	0,6291
V1 - V2	0,5816
V2 - V3	0,5948
V3 - V4	0,4687
V4 - V5	1,0000

3.5 Patientenbewertung des zusätzlichen Pflegepräparats

Das zusätzliche Studienpräparat „pH 5 Lotion F“ der Firma Beiersdorf AG Eucerin enthält die folgenden Inhaltsstoffe: Aqua, Citric Acid, Glycerin, Isopropyl Stearate, Magnesium Sulfate, Methylparaben, Panthenol, Paraffinum Liquidum, Phenoxyethanol, Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate, Polyglyceryl-3 Diisostearate, Propylparaben, Sodium Citrate, Tocopheryl Acetate. Die subjektive Bewertung des Studienpräparats hinsichtlich seiner Verträglichkeit nahmen die Patienten anhand einer Ordinalskala vor. Das Pflegeprodukt wurde von der Mehrheit der Patienten „gut“ bis „sehr gut“ vertragen. Nur 11 % - 16 % der Patienten gaben zu verschiedenen Zeitpunkten der Studiendauer eine „mittelmäßige“ Verträglichkeit an, lediglich drei Patienten bewerteten einmalig zu unterschiedlichen Zeitpunkten (bei Visite 1, Visite 3 und Visite 5) die Verträglichkeit der Creme „schlecht“ aufgrund von Rötung, Juckreiz, Hauttrockenheit und einer Verschlechterung des AE.

3.6 Hautstatus von Gruppe 1- und Gruppe 2-Patienten

Neben der Beurteilung des Hautstatus nach dem Prinzip des Scrad-Punktesystems fand auch die subjektive Bewertung des Krankheitszustandes durch den Patienten und deren Dokumentation in den Fragebögen besondere Berücksichtigung in der Auswertung.

Bei der Auswertung der Scrad-Werte kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Die Punktzahl des Gesamt-Scrad bei Beginn der Studie (Baseline)

variierte zwischen 4 und 62 Punkten mit einem Medianwert von 26,9 Punkten in der *Gruppe 1* und 26,2 Punkten in der *Gruppe 2*. In der *Gruppe 1* trat eine deutliche Verbesserung des Medianwerts bis zur Visite 5 ein, die sich im Vergleich zur Baseline in einer drastischen Reduktion der Punktzahl um einen Medianwert von 7,4 Punkten widerspiegelte. Die *Gruppe 2* erfuhr dagegen nur eine geringfügige Verbesserung des Hautzustands, was sich in den Scorad-Werten abzeichnete (Reduktion der Punktzahl im Vergleich zur Baseline um 0,3 Punkte bei Visite 5) (s. Abb. 15, Tab. 18 und 19).

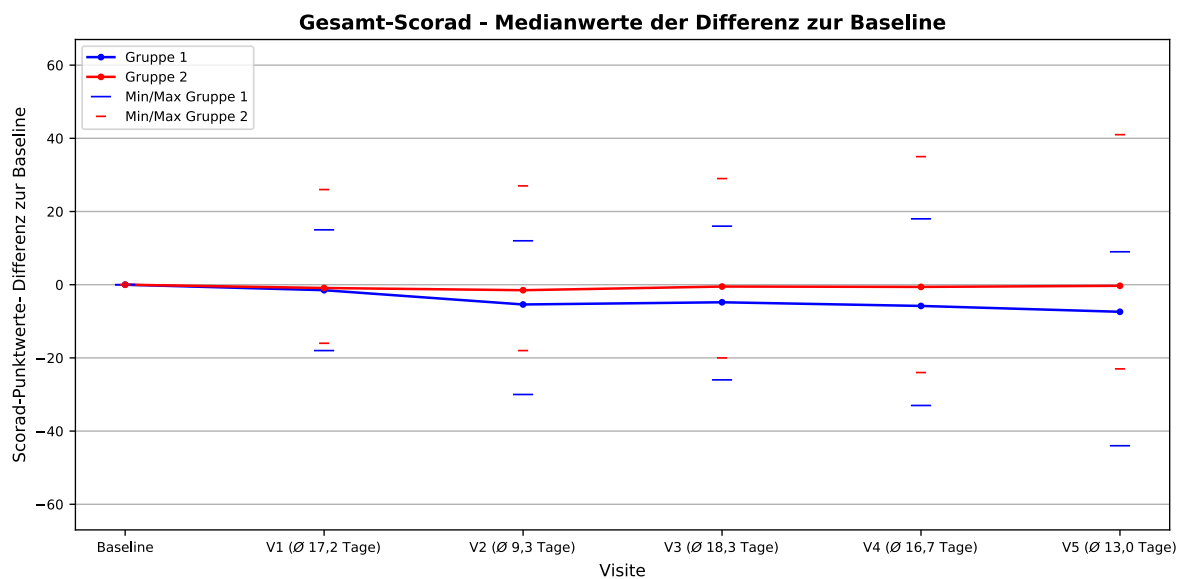


Abb. 15

Die Ausgangswerte für den Gesamt-Scorad waren in beiden Gruppen vergleichbar (*Gruppe 1*: 26,9 Punkte (Medianwert); *Gruppe 2*: 26,2 Punkte (Medianwert)). Obwohl in beiden Gruppen tendenziell eine Verbesserung des Schweregrads (Gesamt-Scorad) eintrat, reduzierte sich im Verlauf der Untersuchungen der Scorad in der *Gruppe 1* wesentlich stärker als in der *Gruppe 2*.

Tab. 18: Gesamt-Scorad-Werte – Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	-1.2	6.58	-18	-1.5	15
	V2	-5.6	9.37	-30	-5.4	12
	V3	-4.3	9.17	-26	-4.8	16
	V4	-6.4	10.19	-33	-5.8	18
	V5	-8.9	10.49	-44	-7.4	9
Gr. 2	V1	0.6	11.22	-16	-0.9	26
	V2	0.4	10.63	-18	-1.5	27
	V3	-0.1	10.38	-20	-0.5	29
	V4	0.5	10.96	-24	-0.6	35
	V5	1.3	12.15	-23	-0.3	41

Tab. 19: Ergänzende p-Werte der Gesamt-Scorad-Werte – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,7730
V2	0,0602
V3	0,0767
V4	0,0091
V5	0,0009

Der lokale Scorad des Gesichts ergab zu Studienbeginn Werte zwischen 0 und 53 Punkten. Der Median der *Gruppe 1* lag bei 19,9 Punkten, der Median der *Gruppe 2* bei 19,1 Punkten. In beiden Gruppen verringerten sich die Werte im Verlauf der Studie mit einer stärkeren Besserungstendenz in der *Gruppe 1* (s. Abb. 16, Tab. 20 und 21).

Ähnliche Verläufe wurden auch für die Hals-Nacken-Region (s. Abb. 17, Tab. 22 und 23) und die Hände (s. Abb. 19, Tab. 26 und 27) dokumentiert, wobei in der *Gruppe 2* an den Händen sogar eine Verschlechterung des Schweregrads (Scorad) im Studienverlauf eintrat. Signifikante Differenzen wurden bezüglich des lokalen Scorad an den Händen bei den Visiten 4 und 5

nachgewiesen. An den Unterarmen waren während der gesamten Studiendauer keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar (s. Abb. 18, Tab. 24 und 25).

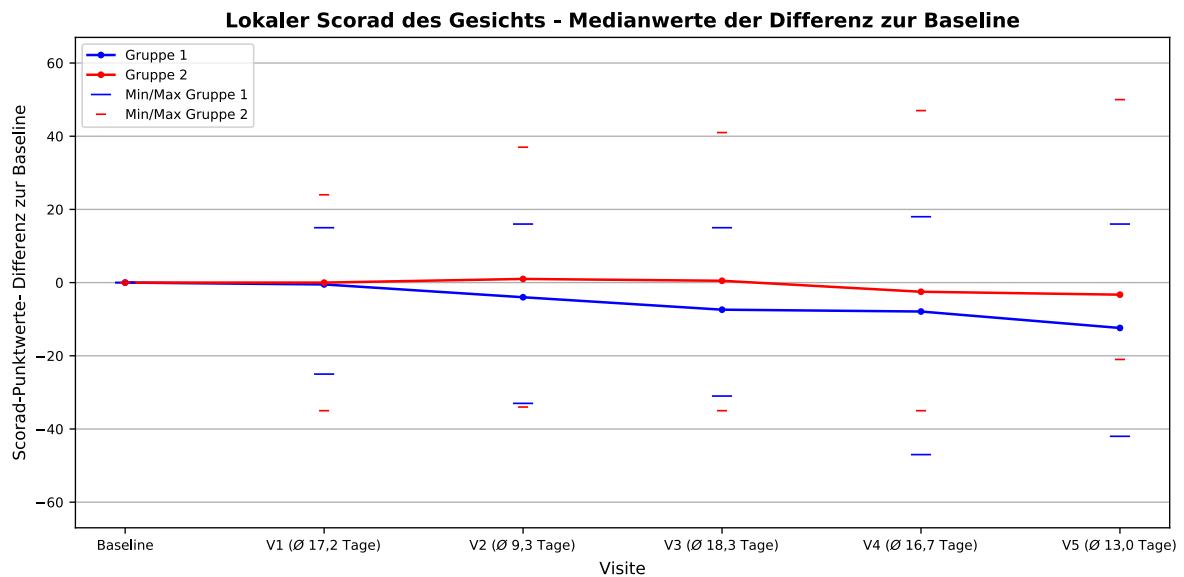


Abb. 16

Die Ausgangswerte für den lokalen Scorad im Gesicht waren in beiden Gruppen vergleichbar (*Gruppe 1*: 19,9 Punkte (Medianwert); *Gruppe 2*: 19,1 Punkte (Medianwert)). Im Verlauf der Untersuchungen trat in beiden Gruppen eine Verbesserung des Schweregrads (Scorad) bis zur Abschlussuntersuchung bei Visite 5 ein. In der *Gruppe 1* zeigte sich diese im Vergleich zur *Gruppe 2* besonders deutlich (*Gruppe 1*: Reduktion um 12,4 Punkte (Medianwert) bis Visite 5; *Gruppe 2*: Reduktion um 3,3 Punkte (Medianwert) bis Visite 5).

Tab. 20: Lokale Scorad-Werte des Gesichts – Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	-2.2	9.08	-25	-0.5	15
	V2	-7.4	11.74	-33	-4.0	16
	V3	-8.7	11.84	-31	-7.4	15
	V4	-10.7	12.18	-47	-7.9	18
	V5	-13.9	14.26	-42	-12.4	16
Gr. 2	V1	-0.1	12.46	-35	0.0	24
	V2	-0.2	15.66	-34	1.0	37
	V3	-2.8	15.67	-35	0.5	41
	V4	-2.1	15.94	-35	-2.5	47
	V5	-0.1	16.41	-21	-3.3	50

Tab. 21: Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte des Gesichts – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,3971
V2	0,0392
V3	0,0595
V4	0,0181
V5	0,0021

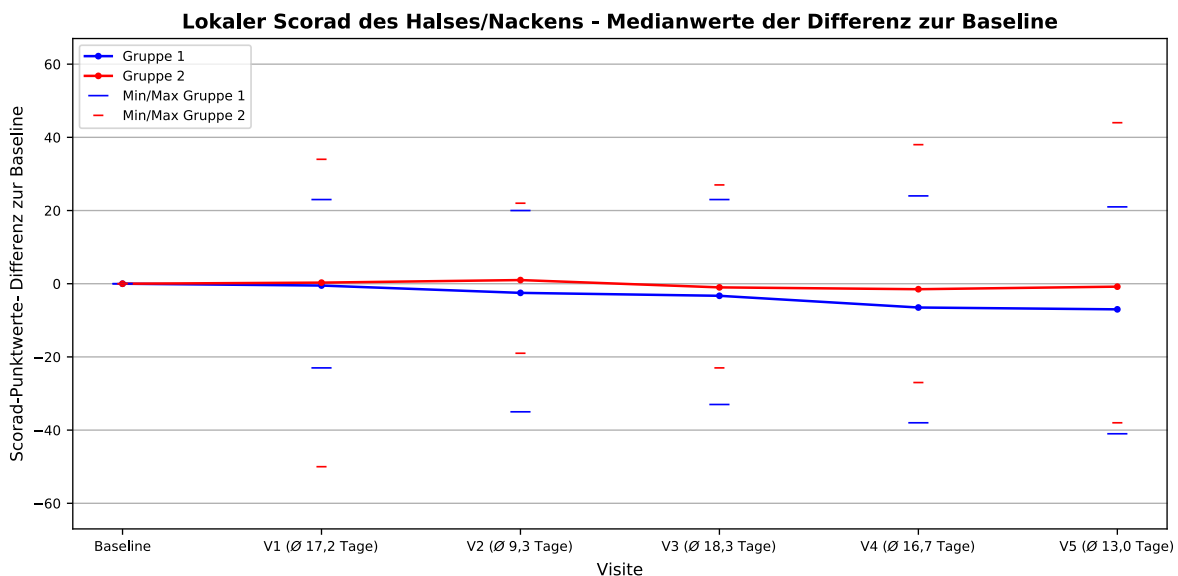


Abb. 17

Die Ausgangswerte für den lokalen Scorad des Halses/Nackens waren in beiden Gruppen vergleichbar (*Gruppe 1*: 19,5 Punkte (Medianwert); *Gruppe 2*: 23,0 Punkte (Medianwert)). Im Verlauf der Untersuchungen trat in beiden Gruppen eine Verbesserung des Schweregrads (Scorad) bis zur Abschlussuntersuchung bei Visite 5 ein. In der *Gruppe 1* zeigte sich diese im Vergleich zur *Gruppe 2* besonders deutlich (*Gruppe 1*: Reduktion um 7,0 Punkte (Medianwert) bis Visite 5; *Gruppe 2*: Reduktion um 0,8 Punkte (Medianwert) bis Visite 5).

Tab. 22: Lokale Scrad-Werte des Halses/Nackens – Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	0.7	11.57	-23	-0.5	23
	V2	-5.4	12.25	-35	-2.5	20
	V3	-6.2	12.59	-33	-3.3	23
	V4	-9.2	14.25	-38	-6.5	24
	V5	-11.4	15.20	-41	-7.0	21
Gr. 2	V1	1.5	14.37	-50	0.3	34
	V2	1.1	10.06	-19	1.0	22
	V3	-1.3	12.23	-23	-1.0	27
	V4	-0.7	12.40	-27	-1.5	38
	V5	1.1	17.26	-38	-0.8	44

Tab. 23: Ergänzende p-Werte der lokalen Scrad-Werte des Halses/Nackens – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,5983
V2	0,0349
V3	0,1514
V4	0,0091
V5	0,0041

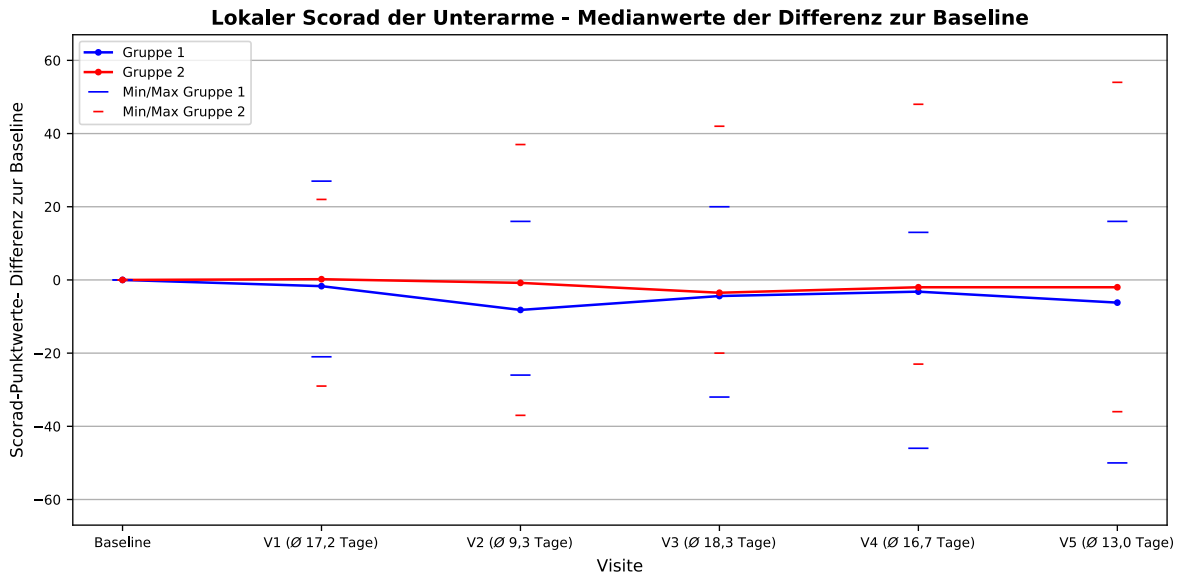


Abb. 18

Die Ausgangswerte für den lokalen Scorad der Unterarme waren in beiden Gruppen vergleichbar (*Gruppe 1*: 8,7 Punkte (Medianwert); *Gruppe 2*: 12,2 Punkte (Medianwert)). Im Verlauf der Untersuchungen trat in beiden Gruppen eine Verbesserung des Schweregrads (Scorad) bis zur Abschlussuntersuchung bei Visite 5 ein. Im Vergleich und in Bezug auf die übrigen ausgewerteten Körperareale waren die Differenzen der Schweregrade (Scorad) an den Unterarmen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nicht richtungsweisend (*Gruppe 1*: Reduktion um 8,2 Punkte (Medianwert) bis Visite 2, danach Steigerung auf -3,2 Punkte zur Baseline bis Visite 4 und erneute Reduktion auf -6,2 Punkte zur Baseline bis Visite 5; *Gruppe 2*: Zunahme um 0,2 Punkte (Medianwert) bis Visite 1, danach Reduktion auf -3,5 Punkte zur Baseline bis Visite 3 und erneute Steigerung auf -2 Punkte zur Baseline bis Visite 5).

Tab. 24: Lokale Scorad-Werte der Unterarme – Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	-3.6	11.84	-21	-1.7	27
	V2	-5.7	11.59	-26	-8.2	16
	V3	-3.7	11.25	-32	-4.4	20
	V4	-7.7	13.04	-46	-3.2	13
	V5	-7.2	11.88	-50	-6.2	16
Gr. 2	V1	0.3	11.07	-29	0.2	22
	V2	-1.3	13.13	-37	-0.8	37
	V3	-1.2	12.78	-20	-3.5	42
	V4	-0.6	14.59	-23	-2.0	48
	V5	0.6	16.36	-36	-2.0	54

Tab. 25: Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte der Unterarme – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,0689
V2	0,1075
V3	0,5091
V4	0,1112
V5	0,0244

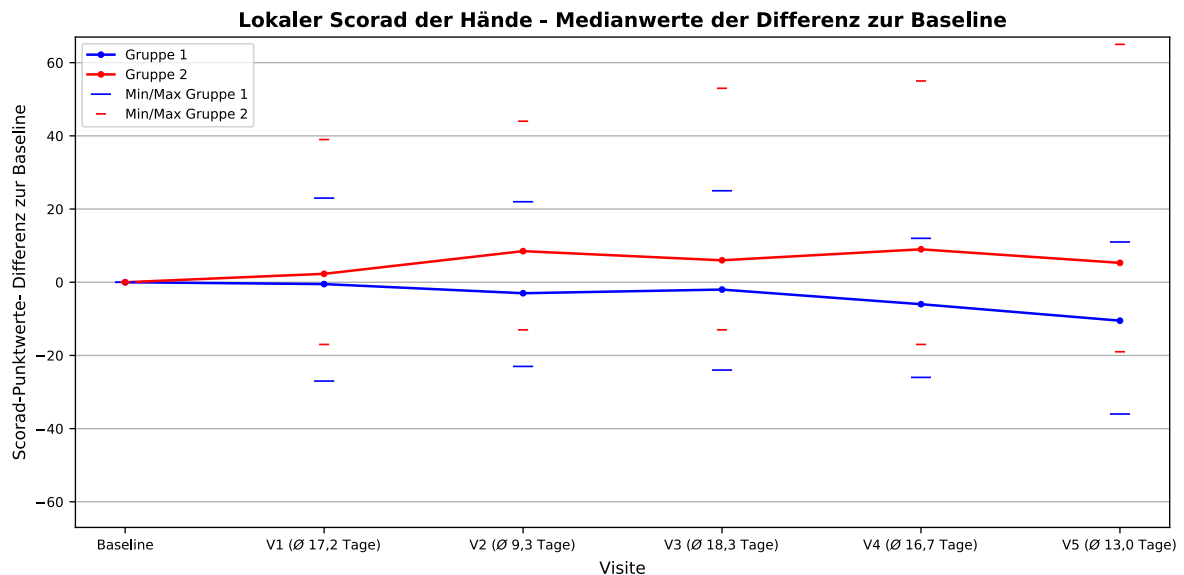


Abb. 19

Die Ausgangswerte für den lokalen Scorad der Hände waren in beiden Gruppen vergleichbar (*Gruppe 1*: 26,5 Punkte (Medianwert); *Gruppe 2*: 28,8 Punkte (Medianwert)). Im Verlauf der Untersuchungen verschlechterte sich der Schweregrad (Scorad) in der *Gruppe 2*, während er sich in der *Gruppe 1* bis zu den Visiten 4 und 5 signifikant verbesserte (*Gruppe 1*: Reduktion um 6,0 Punkte zur Baseline (Medianwert) bis Visite 4 und um insgesamt 10,5 Punkte zur Baseline bis Visite 5; *Gruppe 2*: Anstieg um 9,0 Punkte zur Baseline (Medianwert) bis Visite 4 und um insgesamt 5,3 Punkte zur Baseline bis Visite 5).

Tab. 26: Lokale Scorad-Werte der Hände– Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	-0.3	10.88	-27	-0.5	23
	V2	-2.7	11.07	-23	-3.0	22
	V3	-2.3	11.75	-24	-2.0	25
	V4	-7.0	10.47	-26	-6.0	12
	V5	-11.4	10.37	-36	-10.5	11
Gr. 2	V1	4.6	13.27	-17	2.3	39
	V2	6.7	12.62	-13	8.5	44
	V3	5.4	12.76	-13	6.0	53
	V4	6.8	14.05	-17	9.0	55
	V5	5.3	15.76	-19	5.3	65

Tab. 27: Ergänzende p-Werte der lokalen Scorad-Werte der Hände – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind mit Asterisk gekennzeichnet.

Visite	p-Werte
V1	0,2166
V2	0,0041
V3	0,0148
V4	<0,0001*
V5	<0,0001*

Zu jeder Visite waren die Patienten dazu angehalten, ihren Hautstatus im Gesicht, am Hals/Nacken, an den Unterarmen sowie den Händen im Vergleich zur vorherigen Visite zu bewerten. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist den unten stehenden Abbildungen (Abb. 20 – 23) zu entnehmen (Statistik der Bewertung diverser Hautareale durch die Patienten: s. Anhang 9).

In der *Gruppe 1* dokumentierten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zwischen 29 % und 55 % Veränderungen ihres Hautbefundes im Gesicht; bei der *Gruppe 2* waren es zwischen 38 % und 46 %. Die *Gruppe 1* zeigte grundsätzlich häufiger Verbesserungen als Verschlechterungen des Hautstatus (außer bei Visite 3: zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu Visite 2 mehr Hautverschlechterungen). In der *Gruppe 2* war das Gegenteil der Fall (außer bei

Visite 4: im Vergleich zu Visite 3 gleich häufig Verbesserungen und Verschlechterungen) (s. Abb. 20).

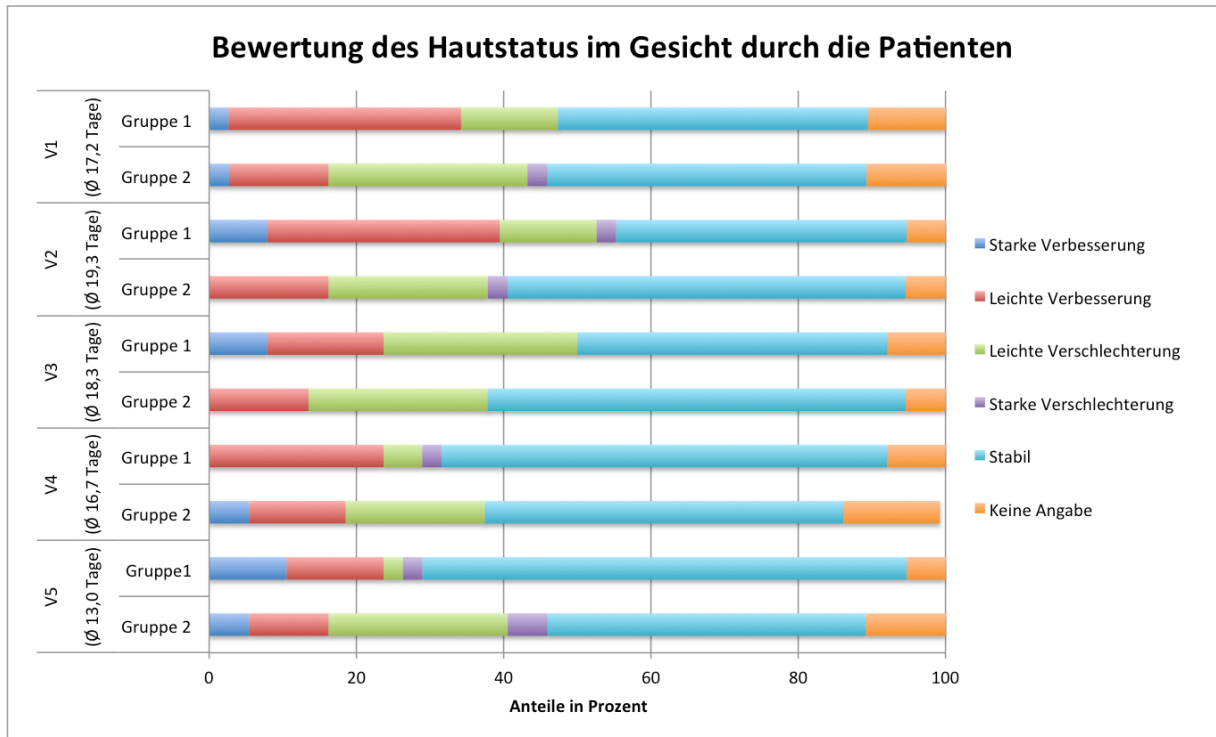


Abb. 20

Insgesamt kam es in der *Gruppe 1* häufiger zu Hautverbesserungen und in der *Gruppe 2* häufiger zu Hautverschlechterungen mit Ausnahmen bei Visite 3 (52,6 % Verschlechterungen, 47,4 % Verbesserungen in der *Gruppe 1*) sowie Visite 4 (gleich viele (50,0 %) Verschlechterungen wie Verbesserungen in der *Gruppe 2*).

Im Hals- und Nackenbereich nahmen zu den verschiedenen Visiten 29 % bis 37 % der *Gruppe 1*-Patienten und 32 % bis 41 % der *Gruppe 2*-Patienten Hautveränderungen wahr. In der *Gruppe 1* fiel die Beurteilung des Hautstatus im Vergleich zum Zeitpunkt der vorherigen Visite bei Visite 1, 2 sowie 4 schlechter aus, bei Visite 3 gleich häufig besser wie schlechter und bei Visite 5 überwiegend besser. Bei der *Gruppe 2* wurde der Hautbefund bei Visite 2 und Visite 3 meist besser und bei den Visiten 1, 4 und 5 schlechter eingeschätzt (s. Abb. 21).

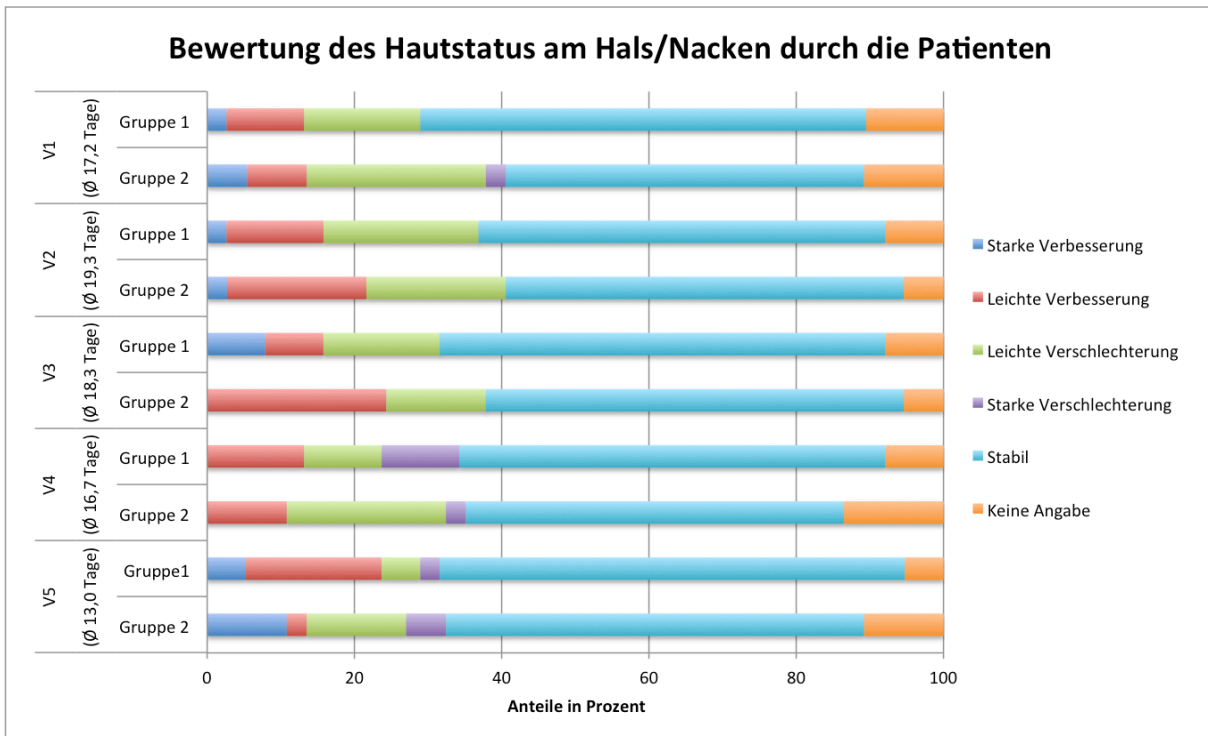


Abb. 21

Der Hautstatus am Hals und Nacken wurde von beiden Gruppen inhomogen bewertet (s. Text). Zum Ende der Studie sahen *Gruppe 1*-Patienten bei Visite 5 im Vergleich zur vorherigen Visite überwiegend eine Verbesserung (75,0 %), während *Gruppe 2*-Patienten vorrangig eine Verschlechterung angaben (58,3 %).

An den Unterarmen bemerkten 26 % bis 34 % der *Gruppe 1*-Patienten Hautveränderungen und 24 % bis 38 % der *Gruppe 2*-Patienten. Während bei Visite 1 noch 61,5 % der *Gruppe 1*-Patienten Verschlechterungen zur Vorvisite angaben, gab die Mehrzahl der Patienten bei den folgenden Visiten Verbesserungen des Hautbildes an. Die *Gruppe 2*-Patienten beschrieben fast durchgängig Verschlechterungen des Hautstatus während des gesamten Beobachtungszeitraums. Lediglich bei Visite 4 wurden gleich viele positive wie negative Bewertungen geäußert (s. Abb. 22).

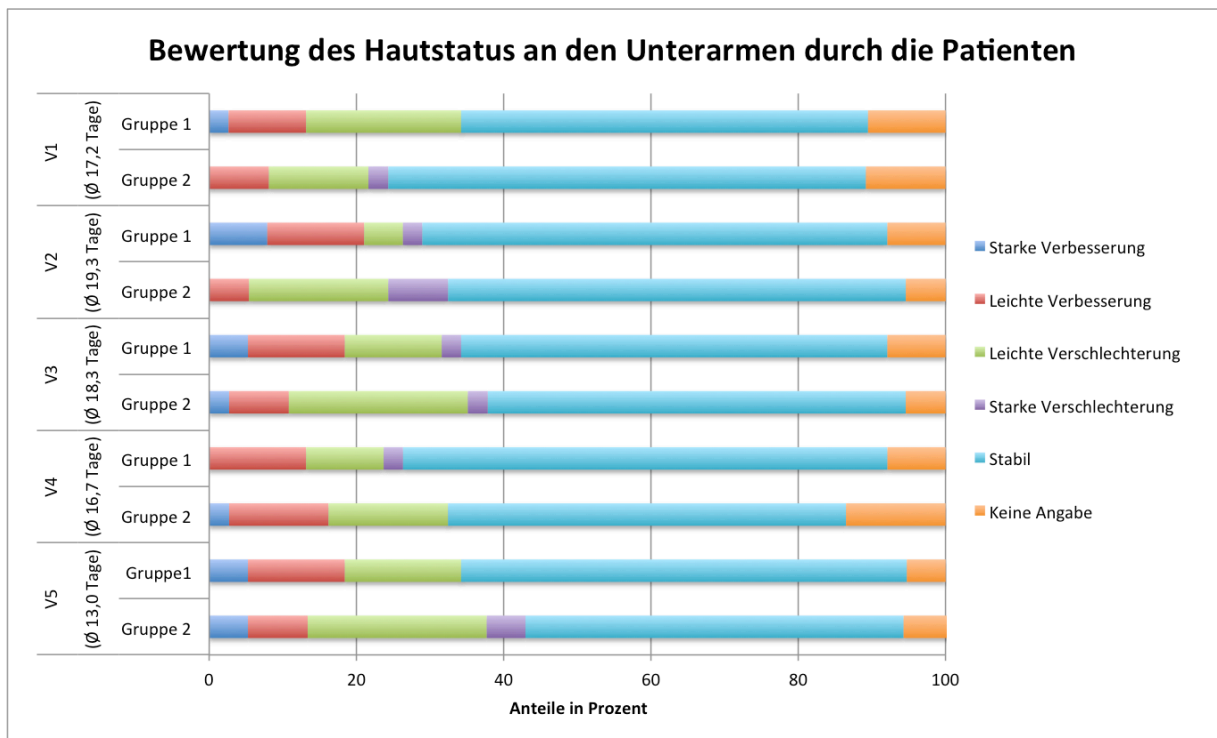


Abb. 22

Bei der Beurteilung des Hautstatus an den Unterarmen gaben *Gruppe 1*-Patienten - abgesehen von der Visite 1, bei der 61,5 % eine Verschlechterung zum Vorbefund beschrieben - hauptsächlich Befundverbesserungen an. *Gruppe 2*-Patienten nannten vorwiegend Verschlechterungen (außer bei Visite 4: 50,0 % Verbesserungen als auch 50,0 % Verschlechterungen).

In der *Gruppe 1* registrierten 21 % bis 50 % der Patienten Hautveränderungen an den Händen; bei den *Gruppe 2*-Patienten waren es 30 % bis 41 %. Bei Visite 1 sowie Visite 5 bemerkte eine Mehrzahl der *Gruppe 1*-Patienten eine Besserung des Hautstatus, bei den übrigen Untersuchungszeitpunkten überwogen Befundverschlechterungen. In der *Gruppe 2* nahmen die Patienten vorwiegend Hautverschlechterungen wahr (s. Abb. 23).

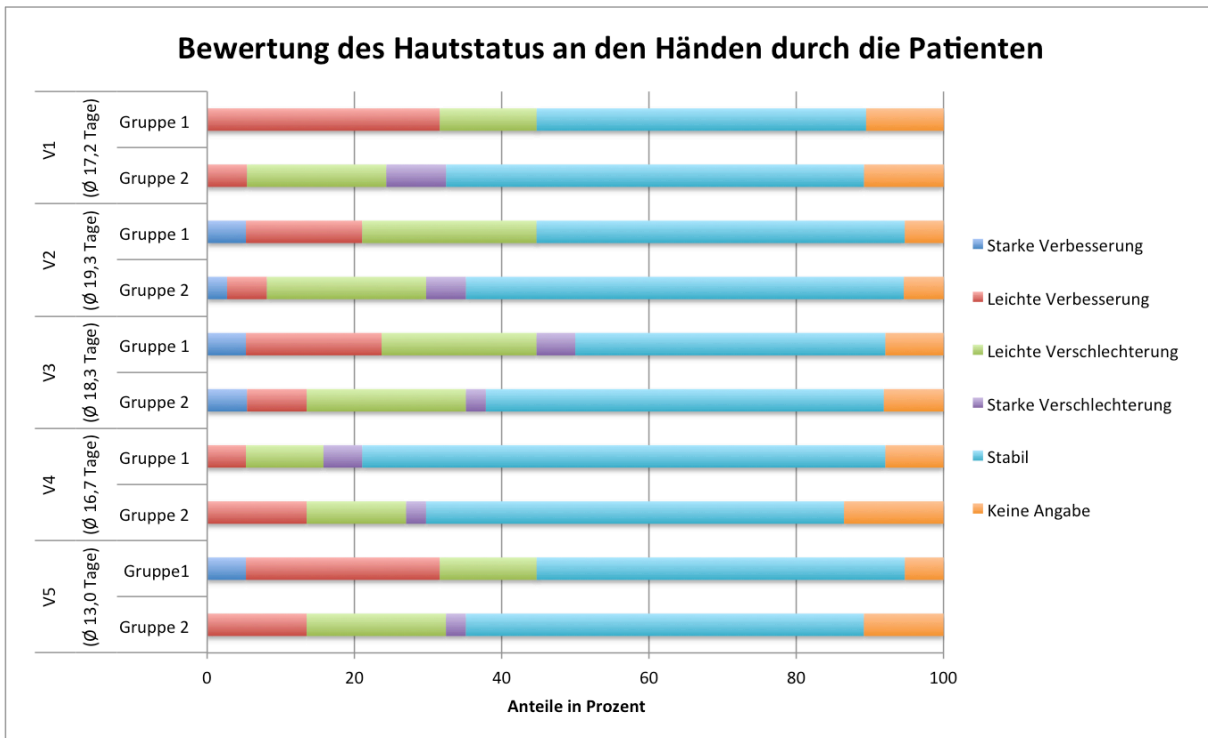


Abb. 23

Subjektiv erschien den *Gruppe 1*-Patienten bei Visite 1 (70,6 %) sowie Visite 5 (70,6 %) eine Hautverbesserung eingetreten zu sein, während in den dazwischenliegenden Visiten 2 (52,9 %), 3 (52,6 %) und 4 (75 %) Verschlechterungen wahrgenommen wurden. In der *Gruppe 2* kam es nach Einschätzung der Patienten konstant zu Verschlechterungen (Visite 1: 83,3 %; Visite 2: 76,9 %; Visite 3: 60,0 %; Visite 4: 54,5 %; Visite 5: 61,5 %).

3.7 Juckreiz

Bei der Auswertung des Juckreizes kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Bei Studienbeginn variierten die Angaben zur Stärke des Juckreizes auf der visuellen Analogskala zwischen 0 und 10. Der Medianwert lag zur Baseline bei 4 Punkten in beiden Untersuchungsgruppen. Die *Gruppe 1* dokumentierte eine Reduktion des Juckreizes von Behandlungsbeginn an bis zur Visite 2. Nach einer geringen Steigerung bei Visite 3 sank der Juckreiz bis zum Studienende um 1 Punkt. In der *Gruppe 2* stieg der Juckreiz zunächst an und sank erst ab Visite 4 auf Werte unterhalb der Baseline-Werte. Die Differenz zur Baseline bei Studienende betrug in der *Gruppe 2* -0,5 Punkte auf der visuellen Analogskala (s. Abb. 24, Tab. 28 und 29).

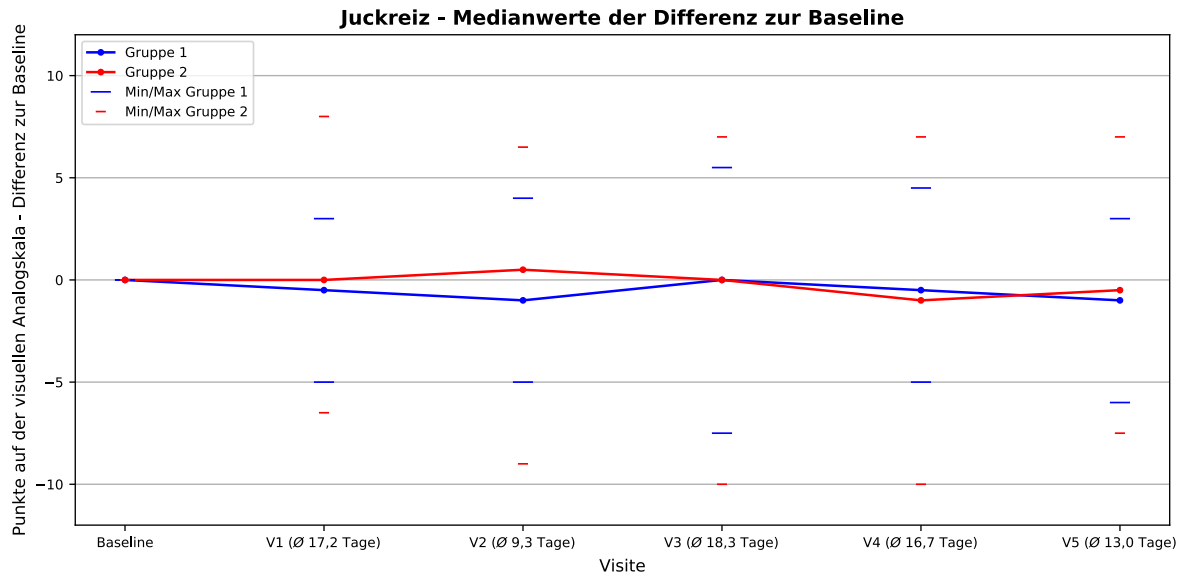


Abb. 24

Während in der *Gruppe 1* eine Reduktion des Juckreizes von Beginn der Studie bis zur Visite 5 um 1 Punkt dokumentiert wurde, verzeichnete die *Gruppe 2* bei Visite 1 zunächst einen Anstieg und erst im Verlauf der Untersuchungen eine Reduktion des Juckreizes um 0,5 Punkte zur Baseline bis Visite 5.

Tab. 28: Punktwerte auf der visuellen Analogskala zum Juckreiz – Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	-0.2	1.7	-5.0	-0.5	3.0
	V2	-0.5	2.2	-5.0	-1.0	4.0
	V3	-0.4	2.5	-7.5	0.0	5.5
	V4	-0.4	2.3	-5.0	-0.5	4.5
	V5	-1.1	2.2	-6.0	-1.0	3.0
Gr. 2	V1	0.5	3.3	-6.5	0.0	8.0
	V2	0.3	3.2	-9.0	0.5	6.5
	V3	0.1	3.3	-10.0	0.0	7.0
	V4	-0.8	3.8	-10.0	-1.0	7.0
	V5	-0.6	3.1	-7.5	-0.5	7.0

Tab. 29: Ergänzende p-Werte der Punktwerte auf der visuellen Analogskala zum Juckreiz – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,2654
V2	0,1157
V3	0,6868
V4	0,5252
V5	0,5150

3.8 Schlaflosigkeit

Bei der Auswertung der Schlaflosigkeit kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Zu Beginn der Studie variierten die Angaben zur Schlaflosigkeit zwischen 0 und 8,5 Punkten auf der visuellen Analogskala. Der Medianwert der *Gruppe 1* lag bei 0 Punkten, der Medianwert der *Gruppe 2* bei 1 Punkt. Weder in der *Gruppe 1* noch in der *Gruppe 2* trat im Untersuchungsverlauf eine Änderung der Schlaflosigkeit ein (s. Abb. 25, Tab. 30 und 31).

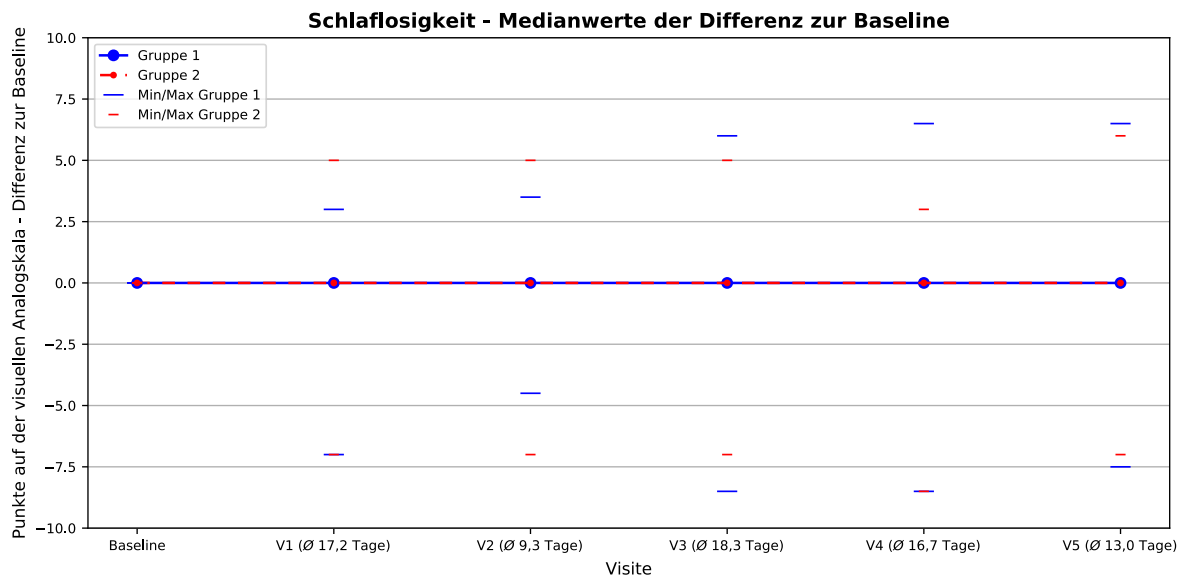


Abb. 25

In keiner der beiden Untersuchungsgruppen trat eine Änderung der Schlaflosigkeit ein.

Tab. 30: Punktwerte auf der visuellen Analogskala zur Schlaflosigkeit – Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V1	-0.5	1.9	-7.0	0.0	3.0
	V2	-0.4	1.6	-4.5	0.0	3.5
	V3	-0.3	2.5	-8.5	0.0	6.0
	V4	-0.8	2.9	-8.5	0.0	6.5
	V5	-0.6	2.9	-7.5	0.0	6.5
Gr. 2	V1	0.2	2.3	-7.0	0.0	5.0
	V2	-0.3	2.4	-7.0	0.0	5.0
	V3	-0.4	2.1	-7.0	0.0	5.0
	V4	-1.0	2.5	-8.5	0.0	3.0
	V5	-0.6	2.5	-7.0	0.0	6.0

Tab. 31: Ergänzende p-Werte der Punktwerte auf der visuellen Analogskala zur Schlaflosigkeit – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,2640
V2	1,0000
V3	0,6897
V4	0,7412
V5	0,9142

3.9 Lebensqualität

Bei der Auswertung der Lebensqualität kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Die Baseline-Werte basierend auf dem dermatologischen Lebensqualitätsfragebogen lagen zwischen 0 und 27 Punkten. In der *Gruppe 1* betrug der Medianwert 0,4 Punkte und in der *Gruppe 2* 3,0 Punkte. Im Verlauf der Studie waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Tendenziell verbesserten sich die Werte für die Lebensqualität in beiden Gruppen während des gesamten Beobachtungszeitraumes auf 2,5 Punkte in der *Gruppe 1* und 2,0 Punkte in der *Gruppe 2* (s. Abb. 26, Tab. 32 und 33).

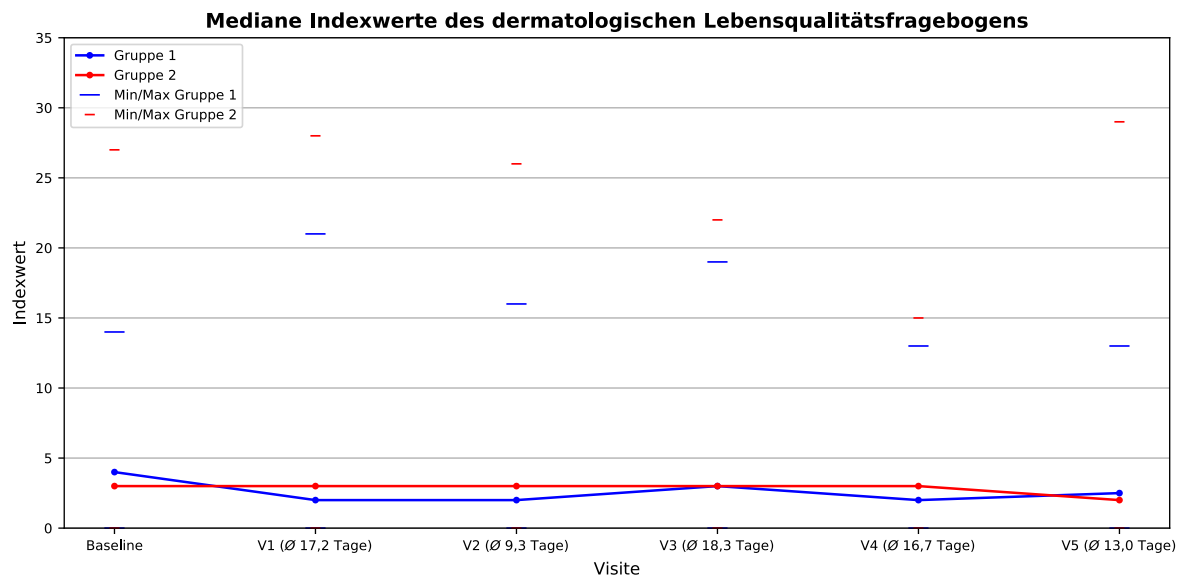


Abb. 26

In beiden Gruppen zeichnete sich eine tendenzielle Optimierung der Lebensqualität ab. Signifikante Unterschiede wurden nicht ersichtlich.

Tab. 32: Indexwerte des dermatologischen Lebensqualitätsfragebogens

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V0	5.1	3.99	0	4	14
	V1	4.7	4.67	0	2	21
	V2	4.4	4.47	0	2	16
	V3	4.3	4.14	0	3	19
	V4	3.8	3.41	0	2	13
	V5	3.6	3.54	0	2.5	13
Gr. 2	V0	5.2	5.4	0	3	27
	V1	5.5	5.86	0	3	28
	V2	4.3	4.66	0	3	26
	V3	4.1	4.81	0	3	22
	V4	3.8	4.19	0	3	15
	V5	3.8	5.45	0	2	29

Tab. 33: Ergänzende p-Werte der Indexwerte des dermatologischen Lebensqualitätsfragebogens – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V1	0,6655
V2	0,5518
V3	0,6180
V4	0,7563
V5	0,7202

3.10 Hydratation

Bei der Auswertung der Hydratation kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Die Ausgangswerte der Hydratation lagen für das Gesicht zwischen 54 und 113 Corneometer-Einheiten (CE) und für den Handrücken zwischen 36 und 107 CE. Im Gesicht stiegen die Messwerte in beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraums mit einer im Vergleich zur *Gruppe 2* deutlich stärkeren Tendenz in der *Gruppe 1* (Werte jedoch ohne statistische Signifikanz, s. Abb. 27, Tab. 34 und 35) (*Gruppe 1*: Baseline-Medianwert 90,0 CE, Differenz zur Baseline bei Visite 4 +5,0 CE; *Gruppe 2*: Baseline-Medianwert 87,0 CE, Differenz zur Baseline bei Visite 4 +2,0 CE).

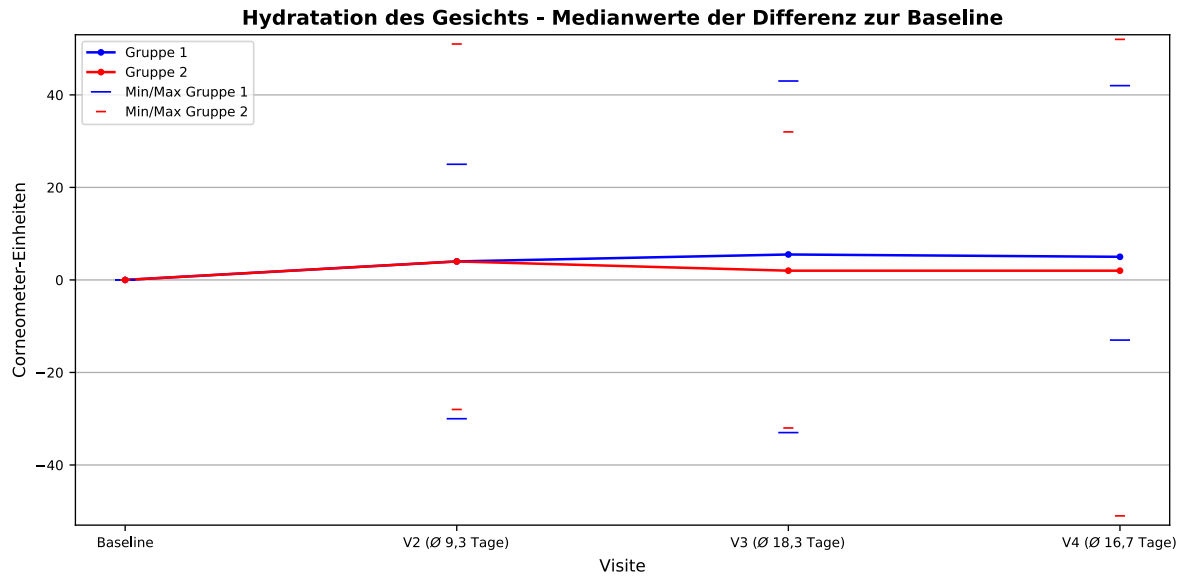


Abb. 27

Im Gesicht stieg die Hydratation in beiden Gruppen tendenziell an, wobei *Gruppe 1*-Patienten einen deutlich stärkeren Anstieg der Hydratation verzeichneten.

Tab. 34: Corneometer-Einheiten der Hydratation des Gesichts - Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V2	3	11.92	-30	4	25
	V3	6.4	15.79	-33	5.5	43
	V4	6.9	13.85	-13	5	42
Gr. 2	V2	3.6	15.32	-28	4	51
	V3	1.7	14.87	-32	2	32
	V4	4.2	17.8	-51	2	52

Tab. 35: Ergänzende p-Werte der Corneometer-Einheiten der Hydratation des Gesichts – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V2	0,9633
V3	0,2157
V4	0,4786

Am Handrücken stiegen die Werte in der *Gruppe 1* vom Baseline-Medianwert von 73,0 CE bis zur Visite 4 um 7,0 CE, mit einem maximalen Differenzwert von +10 CE bei Visite 3. In der *Gruppe 2* hingegen blieben alle Messwerte unterhalb des Baseline-Werts von 78,0 CE (kleinster Differenzwert bei Visite 3 mit -7,0 CE). Signifikante Unterschiede der Hydratation wurden an den Handrücken bei Visite 3 beobachtet (s. Abb. 28, Tab. 36 und 37).

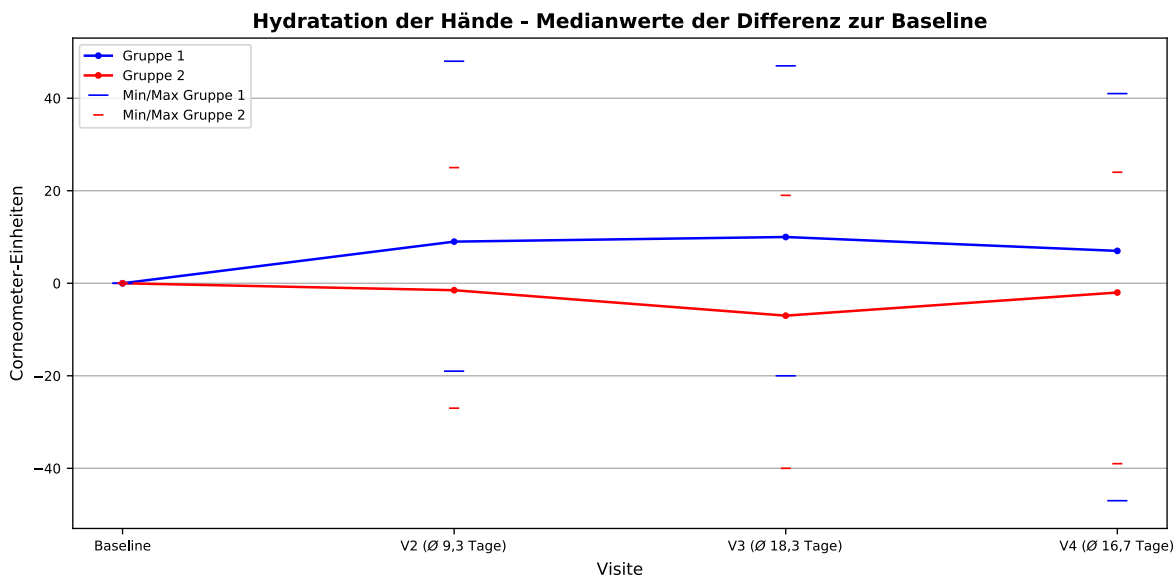


Abb. 28

Signifikante Differenzen zwischen *Gruppe 1*- und *Gruppe 2*-Patienten stellten sich bei Visite 3 bezüglich der Hydratation an den Händen dar. Zu diesem Zeitpunkt konnte in der *Gruppe 1* ein Anstieg der Hydratation um 10 CE zur Baseline verzeichnet werden, während in der *Gruppe 2* eine Reduktion um 7 CE zur Baseline gemessen wurde.

Tab. 36: Corneometer-Einheiten der Hydratation der Hände - Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V2	7.9	14.51	-19	9	48
	V3	11.8	15.32	-20	10	47
	V4	8.7	18.49	-47	7	41
Gr. 2	V2	-0.8	13.19	-27	-1.5	25
	V3	-6.2	13.06	-40	-7	19
	V4	-2.8	17.2	-39	-2	24

Tab. 37: Ergänzende p-Werte der Corneometer-Einheiten der Hydratation der Hände – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind mit Asterisk gekennzeichnet.

Visite	p-Werte
V2	0,0189
V3	<0,0001*
V4	0,0107

3.11 Transepidermaler Wasserverlust

Bei der Auswertung des transepidermalen Wasserverlusts kam ein Wilcoxon-Test bei einer nicht-parametrischen Verteilung zur Anwendung. Die Messung des TEWL ergab bei allen Patienten für das Gesicht Ausgangswerte in der Spanne zwischen 6 und 51 g/m²h und für den Handrücken zwischen 3 und 27 g/m²h. In beiden Untersuchungsgruppen blieben die Messwerte für das Gesicht während des Beobachtungszeitraums annähernd konstant, wobei in der *Gruppe 1* eine Reduktion des TEWL bis zur Visite 4 eintrat, während in der *Gruppe 2* eine leichte Steigerung des TEWL bis zur Visite 4 zu verzeichnen war (s. Abb. 29, Tab. 38 und 39) (*Gruppe 1*: Baseline-Medianwert 13,6 g/m²h, Differenz zur Baseline bei Visite 4 -0,3 g/m²h; *Gruppe 2*: Baseline-Medianwert 15,0 g/m²h, Differenz zur Baseline bei Visite 4 +0,5 g/m²h)

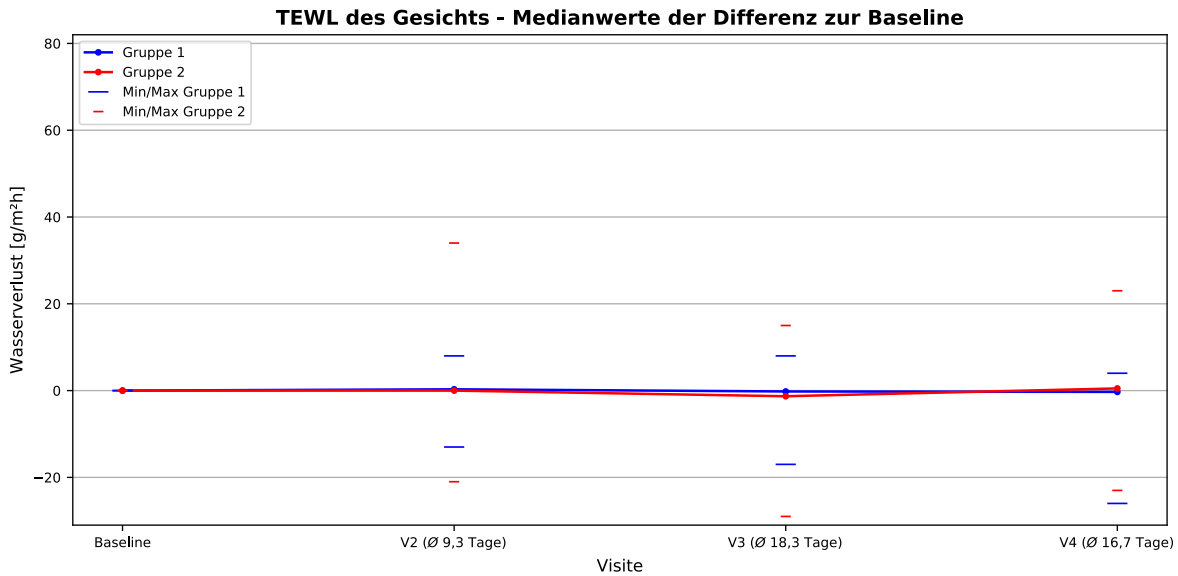


Abb. 29

Trotz einer geringen Reduktion des TEWL in der *Gruppe 1* und einer Steigerung in der *Gruppe 2*, ließen sich keine signifikanten Differenzen nachweisen.

Tab. 38: TEWL-Werte des Gesichts - Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V2	-0.5	4.72	-13	0.3	8
	V3	-1.5	5.26	-17	-0.2	8
	V4	-2.6	6.73	-26	-0.3	4
Gr. 2	V2	0.5	9.11	-21	0	34
	V3	-2.2	7.85	-29	-1.3	15
	V4	1.1	9.81	-23	0.5	23

Tab. 39: Ergänzende p-Werte der TEWL-Werte des Gesichts – Vergleich zwischen *Gruppe 1* und *Gruppe 2*

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V2	0,6008
V3	0,2870
V4	0,6058

Die Messwerte für die Hände zeigten eine Reduktion des TEWL in der Gruppe 1 mit einer maximalen Differenz zum Baseline-Medianwert von 9,8 g/m²h bei der Visite 3 um 2,5 g/m²h. Bei Visite 4 betrug die Differenz zur Baseline -1,1 g/m²h. In der Gruppe 2 stieg der TEWL zunächst ausgehend vom Baseline-Medianwert von 11,3 g/m²h bis zur Visite 2 um 0,3 g/m²h an. Bei der Visite 4 stellte sich eine Reduktion um 0,7 g/m²h zur Baseline dar (s. Abb. 30, Tab. 40 und 41). Die Werte unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander.

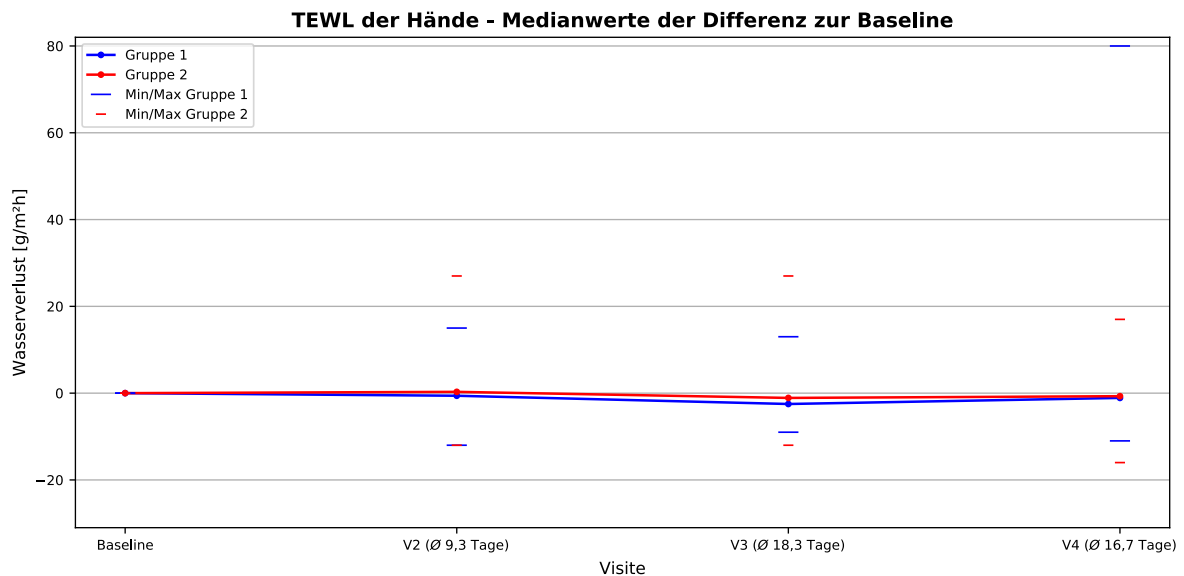


Abb. 30

Nachdem der TEWL für die Hände in der *Gruppe 2* zunächst bis zur Visite 2 anstieg, sank er schließlich in beiden Gruppen bis zur Visite 4 unterhalb der Baseline-Werte.

Tab. 40: TEWL-Werte der Hände - Differenz zur Baseline

Gruppe	Visite	Mittelwert	SD	Min.	Median	Max.
Gr. 1	V2	0.2	5.56	-12	-0.6	15
	V3	-0.9	5.51	-9	-2.5	13
	V4	2.1	14.73	-11	-1.1	80
Gr. 2	V2	1.7	7.43	-12	0.3	27
	V3	0.6	7.16	-12	-1.1	27
	V4	0.6	5.93	-16	-0.7	17

Tab. 41: Ergänzende p-Werte der TEWL-Werte der Hände – Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2

Es wurde aufgrund einer nicht-parametrischen Verteilung ein zweiseitiger Wilcoxon-Test durchgeführt.

Visite	p-Werte
V2	0,6008
V3	0,2870
V4	0,6058

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob die zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführten Pflegemaßnahmen einen Einfluss auf den Hautzustand von Patienten mit AE haben. Bei der ursprünglichen Planung der Studie beschränkte sich diese Thematik auf die Periode des Birkenpollenflugs. Unter der Voraussetzung, dass Pollenallergene über den transfollikulären Weg in die Haut eindringen (Fölster-Holst et al. 2015; Meinke et al. 2011) und vor dem Hintergrund, dass das AE während der Pollenflugzeit exazerbieren kann (Fölster-Holst et al. 2015; Werfel et al. 2015; Bae et al. 2013; Krämer et al. 2005), sollte die Annahme geprüft werden, ob die Applikation eines lipidhaltigen und hydratisierenden Pflegepräparats auf der Haut vor Exposition an der freien Luft den direkten Kontakt zu Pollen (in diesem Fall Birkenpollen) vermindert und dadurch eine Exazerbation des Krankheitsbildes während des Pollenflugs verhindert oder zumindest reduziert. Unerwarteter Weise fiel der Birkenpollenflug in dem Jahr der Untersuchungen aufgrund ungewöhnlich niedriger Temperaturen äußerst gering aus, sodass die Voraussetzung der Pollenbelastung nicht ausreichend gegeben war. Dessen ungeachtet fiel während der Beobachtungen auf, dass *Gruppe 1*-Patienten im Vergleich zu *Gruppe 2*-Patienten von der zusätzlichen Applikation von Pflegeprodukten profitierten, sodass die Studie bis zum Ende durchgeführt wurde.

Es erfolgten umfangreiche Erhebungen diverser Zielparameter, um objektive und subjektive Befunde möglichst umfassend aufzunehmen und einer eingehenden Analyse zu unterziehen. Tendenziell rechtfertigt die Gesamtheit der Untersuchungsergebnisse die Feststellung, dass Patienten mit AE von einer Behandlung mit zusätzlichen Pflegemaßnahmen profitieren.

Es zeigten sich drei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen bei den Visiten 3, 4 und 5. Nachfolgend werden alle erhobenen Parameter im Detail diskutiert.

4.1 Wirkung auf den Schweregrad des atopischen Ekzems (objektiv und subjektiv)

Das Wohlbefinden von Patienten mit AE wird auch vom äußeren Erscheinungsbild ihrer Haut bestimmt, da dieses erheblich mit ihrer psychosozialen Stigmatisierung kovariiert. (Chernyshov 2016). Diejenigen Patienten, die zusätzlich zur Begleitmedikation konsequent das

Studienpräparat anwandten, konnten eine deutliche Optimierung ihres Hautbefundes mit signifikanten Verbesserungen des Schweregrads (Scorad) an den Händen zu den Visiten 4 und 5 verzeichnen. Die Hautbefunde des Gesichts, des Halses und des Nackens sowie der Unterarme zeigten keine signifikanten Differenzen.

Es ist bekannt, dass Pflegecremes direkt nach ihrer Applikation die Hautoberfläche glatter erscheinen lassen und sowohl Spannungsgefühle als auch Juckreiz reduzieren (Christaudo et al. 2015; Proksch und Lachapelle 2005; Loden 2003b; Garber und Nightingale 1976; Nicholls et al. 1978). Durch die Applikation diverser Inhaltsstoffe kann die Hautbarriere nicht nur stabilisiert, sondern der Heilungsprozess und der Wiederaufbau von Bestandteilen der epidermalen Barriere unterstützt und gefördert werden (Loden 1996; Loden 1997; Held und Agner 2001). Abhängig von den Bestandteilen der Pflegepräparate werden der Haut von außen u. a. externe Lipide zugefügt und der Anteil wasserspeichernder Moleküle erhöht. Langfristig bewirken extern aufgetragene Inhaltsstoffe eine Restaurierung und Stabilisierung der epidermalen Barriere, die durch objektive Messverfahren nachweisbar sind (Daehnhardt-Pfeiffer et al. 2012; Loden 2003b). Gleichzeitig kann man davon ausgehen, dass die Optimierung der epidermalen Organisation auch zu einer Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens führt.

Entsprechend positiv fiel auch die Bewertung des Hautstatus durch die Patienten in dieser Studie aus. Mit vereinzelt Abweichungen bewerteten *Gruppe 1*-Patienten ihren Hautzustand überwiegend positiv, während sich *Gruppe 2*-Patienten tendenziell negativer über ihren Hautbefund äußerten. Da jedoch ein verhältnismäßig hoher Anteil der Studienteilnehmer in beiden Gruppen zu den Befragungszeitpunkten seinen Hautstatus als stabil erklärte, werden die Tendenzen zu etwaigen Hautveränderungen in den einzelnen Gruppen stark von den Angaben weniger Patienten beeinflusst. Die Ergebnisse sind somit kritisch zu bewerten und nur eingeschränkt aussagekräftig. Neben der optischen und haptischen Wahrnehmung der Hautoberfläche spielen bei der Bewertung des Hautstatus mit hoher Wahrscheinlichkeit auch der Juckreiz und mögliche Beeinträchtigungen der Tagesaktivitäten durch das AE eine wichtige Rolle für den Betroffenen. Diese Aspekte werden in eigenen Kapiteln abgehandelt.

Bei der Bewertung der Vorteile durch zusätzliche Pflegeanwendungen an luftexponierten Hautarealen richteten wir auch den Fokus auf den gesamten Hautstatus unter Einbezug unbehandelter Hautareale. Die Auswertung des Gesamt-Scorad lässt eine stärkere Besserungstendenz in der *Gruppe 1* erkennen (p-Wert bei Visite 5: 0,0009). Dieser Effekt ist möglicherweise dadurch

zu erklären, dass bekanntermaßen über luft- und antigenexponierte Hautareale Allergene und Irritantien die epidermale Barriere überwinden und in der Dermis Entzündungsreaktionen hervorrufen können (s. Einleitung). Derartige inflammatorische Prozesse setzen Mediatoren frei, die nicht ausschließlich lokal wirken, sondern auch in der Lage sind, Exazerbationen an nicht-exponierten Arealen zu verursachen (Spergel und Paller 2003; Akei, Brandt et al. 2006). Durch Protektion der exponierten Flächen wird die Aktivität entzündlicher Vorgänge daher insgesamt reduziert, sodass eine generelle Verbesserung des Hautstatus erreicht werden kann.

Gleichwohl haben neben der saisonabhängigen Belastung durch Pollen auch perenniale Antigene wie Hausstaubmilben eine klinische Relevanz in Bezug auf Exazerbationen des AE (Cole Johnson et al. 2004; Kim et al. 2013). Da die Applikation von Pflegecremes auf der Haut selbstverständlich keinen selektiven Schutz ausschließlich vor Pollenantigenen bietet, muss davon ausgegangen werden, dass Patienten mit atopischer Diathese auch ganzjährig von den Pflegemaßnahmen profitieren können, indem sie durch die Anwendungen ihre eigene Hautbarriere modulieren und stärken und somit den Widerstand gegen die Hausstaubmilbenbelastung und auch gegenüber Irritantien wie beispielsweise Seifen erhöhen (Huss-Marp et al. 2006; Loden 2003b; Blank 1952; Tsai und Maibach 1999; Tupker et al. 1997; Barany et al. 2000).

4.2 Veränderung des epidermalen Wasserhaushalts

Der Wasserhaushalt der Epidermis kann durch zwei physikalische Parameter objektiviert werden: Hydratation und transepidermaler Wasserverlust (TEWL). Diese werden wesentlich bestimmt durch den Zustand der epidermalen Barriere, welcher wiederum durch Applikation von Pflegemitteln auf der Haut beeinflussbar ist (Lindh und Bradley 2005). Gewinnt die Haut mit der Hydratation an Elastizität, wird folgerichtig das Risiko von Rissen und Barrierschäden an der Epidermis gesenkt (Blank 1953). In den Ergebnissen zum epidermalen Wasserhaushalt unserer Patienten zeigten sich signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Hydratation der Handrücken bei der Visite 3. Grundsätzlich ergab auch die Hydratation im Gesicht einen stärkeren Trend zur Verbesserung in der *Gruppe 1*, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde. In Bezug auf den TEWL ließen sich nur geringfügig ausgeprägte Tendenzen feststellen. Während der TEWL im Gesicht bei den *Gruppe 2*-Patienten bis zur Visite 4 anstieg, kam es in der *Gruppe 1* zu einer leichten Reduktion bis zur Visite 4. Bezüglich des

TEWL an den Händen ließ sich in beiden Gruppen eine Reduktion zur Visite 4 feststellen, die in der *Gruppe 1* unwesentlich stärker ausfiel und deren Unterschied nicht signifikant war.

Es ist bekannt, dass nach der Applikation eines Pflegemittels die Haut Feuchtigkeit direkt aus dem Präparat aufnimmt, sodass die Hydratation der Epidermis in der Regel kurzfristig ansteigt. Ein Großteil dieses Wassers evaporiert jedoch schnell über die Hautoberfläche (Rietschel 1978; Blichmann et al. 1989; Loden 1992). Zur direkten Zunahme der Hydratation durch den Wasseranteil der Pflegepräparate addiert sich ein Okklusionseffekt, welcher auf die in den Produkten enthaltenen Lipide zurückzuführen ist (Loden 1992; Loden 2003b). Für die nachhaltige Reduktion des TEWL spielen jene exogenen Lipide eine wichtige Rolle, welche in der Lage sind, die Haut zu penetrieren. Sie modifizieren endogene Lipide, die Einfluss auf die Barrierefunktion nehmen und ihre Regeneration herbeiführen (Man et al. 1993; Mao-Qiang et al. 1995; Thornfeldt 2000). Außerdem nehmen hydratisierende Bestandteile wie z. B. Glycerin Einfluss auf die Struktur und Organisation der interzellulären Lipidlamellen (Daehnhardt-Pfeiffer et al. 2012). Entsprechend dieser Sachlage hätte der TEWL in der *Gruppe 1* deutlicher sinken sollen.

Vor diesem Hintergrund stellt sich nun die Frage, warum in der vorliegenden Untersuchung keine stärkere Reduktion des TEWL bei den *Gruppe 1*-Patienten eintrat, obwohl sie ihre Haut häufiger eincremten als die Patienten der *Gruppe 2*. Möglicherweise liegt diesem Phänomen eine besondere Situation zugrunde. Denkbar ist, dass in dem Zustand extremer Hydratation das Maß der Speicherkapazität überschritten wird und es dadurch zu einem erhöhten Verlust überschüssigen Wassers über die Epidermis kommt. Des Weiteren bestehen auch Hinweise darauf, dass eine exzessive Hydratation des Stratum corneum die epidermale Resistenz durch Veränderungen der Lipiddoppelschichten diffus reduziert (Blank et al. 1984; Van Hal et al. 1996). Demnach kann ein gesteigerter TEWL das Korrelat einer erhöhten sowie auch reduzierten Hydratation darstellen.

Die zahlreichen Studien zum TEWL der erkrankten Haut unter der Therapie mit Pflegepräparaten erbrachten teilweise kontroverse Ergebnisse. Bei Messungen mit einem Produkt, welches Propylenglykol und Milchsäure enthielt, kam es zu einer Erhöhung des TEWL (Grice et al. 1973; Ganemo et al. 1999). Ein 10 %-iges Urea-Präparat reduzierte dagegen den TEWL (Grice et al. 1973; Ganemo et al. 1999). In einer anderen Studie mit Atopikern und hautgesunden Probanden blieb der TEWL unter der Behandlung mit einem ammoniumlaktathaltigen Präparat stabil, wobei sich das klinische Erscheinungsbild wesentlich verbesserte (Van Hal et al. 1996).

Weitere Untersuchungen mit hydratisierenden Pflegemitteln ergaben TEWL-Werte von starker Reduktion bis zu einem erheblichen Anstieg (Loden et al. 1999; Chamlin et al. 2001; Hagstromer et al. 2001; Loden et al. 2001). Die Ergebnisse früherer Tests sowie die vorliegenden eigenen Auswertungen legen nahe, dass Pflegepräparate abhängig von der genauen Zusammenstellung ihrer Inhaltsstoffe den TEWL in außerordentlich kontroverser Weise zu beeinflussen vermögen.

4.3 Wahrnehmung des Juckreizes

Der quälende Juckreiz gilt als wesentliches Charakteristikum des AE. Bei den Patienten mit AE zeigen sich bestimmte neurologische (dichte Nervenfasern, die eine übersteigerte Reaktionsbereitschaft charakterisiert (Urashima und Mihara 1998; Raap und Kapp 2005)) und immunologische Merkmale (Sekretion von pruritogenen Zytokinen und Chemokinen durch Immunzellen (Homey et al. 2006)), die zu einem Herabsenken der Juckreizschwelle bei diesen Patienten führen. Durch das Kratzen an der Haut nimmt die epidermale Barriere, die bei diesen Patienten ohnehin schon beeinträchtigt ist, zusätzlichen Schaden. Defekte innerhalb der Hautbarriere verursachen außerdem Entzündungsprozesse, im Rahmen derer pruritogene Mediatoren freigesetzt werden. Um diesem „Teufelskreis“ Einhalt zu gebieten, gilt es, die epidermale Barriere durch Therapiemaßnahmen wie beispielsweise eine angemessene Applikation von Pflegepräparaten zu stärken und gegebenenfalls zu reparieren, um den Juckreiz zu reduzieren.

In der vorliegenden Studie minderte sich der Juckreiz in der *Gruppe 1* mit Beginn der Behandlung und überschritt bis zur Visite 5 nicht mehr die Baseline-Grenze. In der *Gruppe 2* steigerte sich der Juckreiz zunächst und fiel erst im Verlauf ab der Visite 4 unterhalb der Baseline-Werte. In anderen Untersuchungen wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass sich der Juckreiz bei jenen Patienten reduzierte, die Pflegepräparate entweder als Monotherapie (im Vergleich zu fehlender Pflgeherapie) oder in Kombination mit antiinflammatorischen Zusatzmedikamenten (im Vergleich zur alleinigen Therapie mit topischen Kortikosteroiden) einsetzten (Hanifin et al. 1998; Simpson und Dutronc 2011). Zudem verzögerte sich bei beständiger Fortführung einer Basispflgeherapie nach der Anwendung kortisonhaltiger Cremes im akuten Schub des AE die erneute Zunahme des Juckreizes (Szczepanowska et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung fand sich kein statistisch signifikanter Effekt der zusätzlichen Externatherapie auf die Zielgröße „Linderung des Juckreizes“.

Grundsätzlich ist die Beherrschbarkeit des Juckreizes für Patienten mit AE von besonderer Bedeutung, da zahlreiche Studien belegen, dass der Juckreiz nicht nur signifikant mit dem objektiven Schweregrad des AE (objektiver Scorad) korreliert, sondern auch in Wechselwirkung zur Schlaf- und Lebensqualität der Patienten steht (Weisshaar et al. 2008; Sanchez-Perez et al. 2013). Die Frage einer direkten Korrelation zwischen Juckreiz sowie den oben genannten Aspekten stand nicht im Fokus der vorliegenden Untersuchungen. Es bleibt festzustellen, dass eine nachhaltige Hautpflege unter besonderer Berücksichtigung exponierter Hautareale in der Akuttherapie des AE den Juckreiz lindert und im chronischen Verlauf der Erkrankung aufgrund des barriestabilisierenden Effekts dazu beiträgt, die Wechselwirkung zwischen Juckreiz und AE zu durchbrechen.

4.4 Einfluss auf die Schlaflosigkeit

Hauterkrankungen und Schlafstörungen stehen in vielschichtiger Wechselwirkung zueinander. Schlafstörungen als Symptom dermatologischer Erkrankungen beeinflussen die Lebensqualität sowie die psychische Belastbarkeit und können ihrerseits Exazerbationen auslösen (Gupta und Gupta 2013). Sie sind beim AE eng verknüpft mit der Ausprägung des Pruritus (Dauden et al. 2011), wobei Ursache und Folge nicht eindeutig zu identifizieren sind. Physiologische, hormonelle Schwankungen im Rahmen des endogenen zirkadianen Rhythmus (niedrige Cortisol-Serumspiegel am Abend und dadurch herabgesetzte entzündungshemmende Wirkung) sowie eine pathologisch erhöhte Aktivität der sympathischen Fasern beim AE sind der Grund für eine erniedrigte Juckreizschwelle gegen Abend und während der Nacht. Daneben unterliegen auch die pH-Werte der Hautoberfläche, die Hauttemperatur sowie der transepidermale Wasserverlust tageszeitlichen Schwankungen (Yosipovitch et al. 1998). Die Tatsache, dass der transepidermale Wasserverlust am Abend ansteigt, lässt darauf schließen, dass die epidermale Barriere zu diesem Zeitpunkt in ihrer Funktion eingeschränkt ist (Gupta und Gupta 2013). Die Gesamtheit aller Faktoren führt dazu, dass Juckreiz vermehrt am Abend und in der Nacht wahrgenommen wird und zu Schlafstörungen führt. Die Regenerationsfähigkeit der Haut und die Erneuerung der epidermalen Barriere sind auf der anderen Seite abhängig von einem ungestörten Schlafrythmus (Altemus et al. 2001; Gupta und Gupta 2013). Beeinträchtigungen in Bezug auf die Schlaflosigkeit sind folglich eng mit dem Schweregrad des AE und der Stärke des Juckreizes assoziiert (Weisshaar et al. 2008; Dauden et al. 2011; Yano et al. 2013).

Im Hinblick auf die Zielgröße „Schlaflosigkeit“ fand sich zwischen den untersuchten Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Resultate widersprechen den Auswertungen anderer Untersuchungen, in denen durch die Anwendung von Pflegepräparaten neben klinischen Parametern und der Lebensqualität auch die Schlaflosigkeit reduziert wurde. Im Rahmen einer Studie erhielten Eltern von 136 Kindern eine Schulung zur adäquaten Anwendung von Pflegemitteln, welche insgesamt über eine Periode von 12 Wochen durchgeführt wurde. In diesem Zeitraum verbesserte sich die Schlaflosigkeit von 4,2 Nächten pro Woche bei der Baseline-Untersuchung um fast 75 % auf 1,13 Nächte pro Woche (Mason et al. 2013). In einer weiteren Studie erzielten Patienten sogar gleich gute Ergebnisse bezüglich Scorad, Juckreiz und Schlaflosigkeit, wenn sie 28 Tage lang entweder eine kortisonhaltige Creme oder aber eine lipidbasierte, barriereaufbauende Creme zweimal täglich anwandten (Sugarman und Parish 2009). In der Gruppe, welche Fluticason applizierte, stellte sich der Wirkungseintritt zwar früher ein (signifikante Unterschiede zur Gruppe, welche die barriereaufbauende Creme anwandte, nach 14 Tagen bezüglich Scorad und IGA (Investigator's global assessment)), nach 28 Tagen bestanden jedoch keine signifikanten Differenzen mehr und die Parameter für Scorad, Juckreiz sowie Schlaflosigkeit zeigten in beiden Untersuchungsgruppen starke Verbesserungen (in der Gruppe derer, die die barriereaufbauende Creme anwandten, von durchschnittlich 4,1 Punkten auf der visuellen Analogskala (von max. 10 Punkten) bei der Baseline-Untersuchung auf 1,4 Punkten nach 28 Tagen, das bedeutet eine Reduktion um 62 %).

Die beiden genannten Vergleichsstudien schlossen relativ hohe Teilnehmerzahlen von 136 Kindern (Mason et al.) beziehungsweise 121 Kindern (Sugarman und Parish) ein. Abweichungen von den bekannten Ergebnissen in der vorliegenden Studie sind möglicherweise auf eine verhältnismäßig geringe Fallzahl unserer Untersuchung und ein dadurch größeres Risiko einer Fehlinterpretation zurückzuführen.

In der Fachliteratur findet man zahlreiche Nachweise eines Zusammenhangs der klinischen Symptomatik beim AE und des Pruritus mit der Schlaflosigkeit von betroffenen Personen. Da die Auswertungen der vorliegenden Studie den Erwartungen bezüglich der Schlaflosigkeit nicht entsprechen, bedarf es einer kritischen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen. Patienten beider Patientengruppen gaben bereits zu Beginn der Untersuchungen (Screening-Visite) lediglich geringe Schlafstörungen an (Mittelwert in der *Gruppe 1*: 1,5; Mittelwert in der *Gruppe 2*: 1,8), sodass die Qualität des Schlafes in diesem Zusammenhang als Effektivitätskriterium nicht geeignet erscheint (zum Vergleich siehe die Baseline-Werte der o. g. Studien).

4.5 Konsequenzen für die Lebensqualität

Im aktuellen medizinischen Konzept wird die Gesundheitsdefinition um den Parameter Lebensqualität erweitert, um die nicht-somatische Dimension des Menschlichen systematisch in die Heilkunst zu integrieren. Die Weltgesundheitsorganisation WHO definierte die Lebensqualität 1993 folgendermaßen: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO 1993). Mehrere Autoren verweisen darauf, dass sich die Lebensqualität nicht an der objektiven Verfügbarkeit materiellen Besitzes oder der Verfassung einer Person messen lässt, sondern vornehmlich bestimmt wird durch die Zufriedenheit der Person in ihrem körperlichen und geistigen Zustand und in ihrem sozialen Umfeld. Weicht der Status beziehungsweise die gelebte Realität des Menschen stark von seinen persönlichen Erwartungen und Bedürfnissen ab, so sinkt seine Lebensqualität. Aufgaben der Medizin bestehen darin, die Fähigkeit zur optimalen Bedürfnisbefriedigung nicht durch die Therapie zu beeinträchtigen und den durch Krankheit bedingten Verlust von Wohlbefinden zu minimieren oder gar aufzuheben.

Die Lebensqualität kann ausschließlich durch eine Selbstbeurteilung der Patienten erfasst werden. Hierzu wurde in der vorliegenden Studie ein standardisierter dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen eingesetzt, der die psychosozialen Auswirkungen des AE in verschiedenen Bereichen des alltäglichen Lebens erfasst. Wider Erwarten zeigten die Auswertungen der Antworten, dass sich die Lebensqualität in der *Gruppe 1* im Verlauf der Untersuchungen nicht wesentlich von derjenigen in der *Gruppe 2* unterschied, obwohl in derselben Zeit Hautstatus und Wasserhaushalt signifikante Verbesserungen aufwiesen.

In anderen Untersuchungen korrelierte der Stand der Lebensqualität von Patienten mit AE signifikant sowohl mit dem Schweregrad des AE (Ben-Gashir et al. 2004; Coghi et al. 2007; Kim et al. 2012; Alzolibani 2014) als auch mit dem Juckreiz (Weisshaar et al. 2008; Sanchez-Perez et al. 2013). In unserer Studie wurden bereits zu Beginn der Untersuchungen in beiden Patientengruppen nur geringe Einschränkungen der Lebensqualität angegeben, sodass sie auch im Verlauf nur geringfügig gesteigert werden konnte. Eine Erklärung für die zum Hautstatus verhältnismäßig gute Einschätzung der Lebensqualität könnte in der Tatsache liegen, dass die meisten Patienten (63%) bereits seit ihrer frühen Kindheit an dem AE litten und an ein Leben mit Einschränkungen und Rücksichtnahmen gewöhnt waren. Allerdings muss bedacht werden,

dass auch die Beobachtungen der oben genannten Studien sich in einer Arbeit ausschließlich auf erwachsene Probanden bezogen (Coghi et al. 2007), in zwei weiteren Publikationen wurden sowohl Kinder als auch erwachsene Probanden eingeschlossen (Kim et al. 2012; Sanchez-Perez et al. 2013) und nur in drei Studien wurden ausschließlich die Daten von Kindern berücksichtigt (Ben-Gashir et al. 2004; Alzolibani 2014; Weisshaar et al. 2008). Eine Adaption der Lebenseinstellung an den Krankheitszustand sollte ebenso auch bei erwachsenen Patienten dieser Studien denkbar gewesen sein und erklärt nicht vollends die gute Bewertung der Lebensqualität in der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus könnte die verhältnismäßig geringe Fallzahl in der vorliegenden Studie auch bei der Bewertung der Lebensqualität eine Ursache für Fehlinterpretationen der Ergebnisse darstellen. Die Diskrepanz, die zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studie und den Auswertungen der genannten Studien besteht, lässt sich daher nicht vollständig klären.

4.6 Wechselwirkung mit immunmodulierenden Cremes

Während der Studie bestand die Absicht, eine Begleitmedikation des AE möglichst zu vermeiden. Lediglich in Ausnahmefällen bei Unerträglichkeit der Beschwerden sollte der Einsatz erlaubt sein. Insgesamt bedurften weniger *Gruppe 1*-Patienten antiinflammatorischer Begleitmedikamente und wandten diese, falls erfordert, wesentlich seltener an. Besonders deutlich fielen die Abweichungen zwischen den Gruppen bezüglich der Kortikosteroide auf, die wesentlich häufiger von *Gruppe 2*-Patienten als von *Gruppe 1*-Patienten eingesetzt wurden. Gleichzeitig wiesen *Gruppe 1*-Patienten im Vergleich zu den *Gruppe 2*-Patienten zu einigen Zeitpunkten signifikant bessere Hautbefunde vor. Damit ergänzen die vorliegenden Resultate die Ergebnisse aus vorangegangenen Untersuchungen, die einen steroideinsparenden Effekt von Basispflegepräparaten demonstrieren (Lucky et al. 1997; Grimalt et al. 2007; Msika et al. 2008).

Die Wirkung der Pflegemittel beruht darauf, dass sie den Kontakt der Haut mit Irritantien und Antigenen aufgrund der verbesserten epidermalen Barriere reduzieren und deren Eindringen in die Haut erschweren oder verhindern (Berard et al. 2003; Meinke et al. 2011). Nachfolgend wird das Immunsystem der Patienten seltener durch exogene Provokationsfaktoren aktiviert. Entzündungsprozesse werden gar nicht erst initiiert, was zu Einsparungen bei den Glukokortikosteroiden führt (Hanifin et al. 1998; Eichenfield et al. 2003). Es muss davon ausgegangen werden, dass die Anwendung basistherapeutischer Pflegemittel protektiv gegen die Aktivierung

immunologischer Reaktionen wirkt, wodurch sich der Einsatz immunmodulierender Therapeutika erübrigt beziehungsweise reduziert.

4.7 Einschränkungen der Therapiemöglichkeiten mit einem Basispflegepräparat

Die Schwächen einer alleinigen Basistherapie zeigen sich im akuten Erkrankungsschub des AE. Aufgrund des hohen Leidensdrucks ist bei einer Exazerbation eine Therapie mit hochwirksamen antiinflammatorischen und/oder antipruriginösen Medikamenten angeraten, um schnellstmöglich eine Linderung der Beschwerden herbeizuführen (Übersicht bei Werfel et al. 2016). Topische Glukokortikosteroide gelten hierbei als Mittel der ersten Wahl. Sie werden abhängig von ihrer Wirkstärke in vier Klassen unterteilt und in Anpassung an das Patientenalter, der Schwere und der Lokalisation des Ekzems angewandt (Niedner 1996; Fölster-Holst und Schwarz 2011).

Grundsätzlich besteht immer die Möglichkeit, dass ein Pflegepräparat ungünstige Effekte auf einzelne Personen ausübt. Dies gilt besonders für die Anwendung im frühen Kindesalter. Prinzipiell muss der Einsatz bei Kindern immer unter dem speziellen Aspekt erfolgen, dass bei ihnen die Resorptionsfläche für Externa im Verhältnis zum Körpervolumen größer ist als bei Erwachsenen. Dadurch erhöht sich bei gleicher Resorptionskapazität die totale Körperdosis. Zusätzlich bestehen Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik von Externa bei Kindern und Erwachsenen, die Korrelat der altersabhängig bei Kindern und Erwachsenen differenten Hautpermeabilität sind, sowie Unterschiede in der Metabolisierung von Glukokortikoiden. Besondere Vorsicht ist diesbezüglich nicht nur bei der Anwendung von topischen Medikamenten geboten, sondern auch bei Pflegemitteln, deren Inhaltsstoffe (z. B. Urea) die Aufnahme anderer Medikamente (z. B. Kortikosteroide oder Calcineurininhibitoren) erhöhen (Swanbeck 1968) oder aber selber Irritationen hervorrufen können (z. B. Propylenglycol) (Mac Donald et al. 1987; Lukas et al. 2006).

Die individuellen Bedürfnisse von Patienten müssen bei der Auswahl der Produkte stets Berücksichtigung finden. Patienten mit AE sind aufgrund ihrer epidermalen Barrierestörung in besonderem Maße gefährdet (Loden 2003b). Insbesondere das Gesicht neigt wegen einer unzureichenden epidermalen Barriere, der verminderten Anzahl von Zellschichten im Stratum

corneum und einer Vielzahl von Haarfollikeln verstärkt zu unerwünschten Reaktionen (de Groot et al. 1987; Berne et al. 1994; Ya-Xian et al. 1999).

Die häufigste Nebenwirkung von Pflegepräparaten sind Missempfindungen ohne objektive Anzeichen einer Inflammation. Die Präparate können unangenehme Symptome wie Schmerzen, Brennen oder Stechen hervorrufen. Als Verursacher treten unter anderem einige Konservierungsstoffe, darunter Benzoesäure (Larmi et al. 1989) und Sorbinsäure (Fisher 1980), sowie diverse Humectants (feuchtigkeitsbindende Substanzen) wie Milchsäure (Frosch und Kligman 1977), Urea (Gabard et al. 1991) und PCA (Pyrrolidincarbonsäure) (Larmi et al. 1989) auf.

Viele Patienten haben schon einmal eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Pflegeprodukte festgestellt. Zwar enthalten diese normalerweise keine stark wirksamen Reizstoffe, können aber trotzdem zu Hautirritationen führen, wobei bereits milde Irritanzen eine Dermatitis hervorzurufen vermögen, wenn sie nur wiederholt auf sensible Hautareale aufgetragen werden (Loden 2003a). In Untersuchungen riefen diverse Inhaltsstoffe wie zum Beispiel Wasser (Blank 1952; Tsai und Maibach 1999), Natriumlaurylsulfat (Tupker et al. 1997), Fettsäuren (Barany et al. 2000) oder nichtionische Emulgatoren (Barany et al. 2000), welche häufig Bestandteile von Pflegepräparaten sind, unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei Applikation unter Okklusion, bei wiederholtem Auftragen, in Abhängigkeit von der Temperatur der applizierten Präparate oder bei Akkumulation verschiedener Stoffe, beispielsweise nach Vorschädigung der Haut durch Natriumlaurylsulfat) Hautirritationen hervor.

Seltener werden echte Kontaktallergien durch Pflegepräparate ausgelöst. Duftstoffe gelten als sehr potente Kontaktallergene und sind in zahlreichen handelsüblichen Pflegepräparaten enthalten (de Groot 2000). Neben den Duftstoffen lösen auch Konservierungsstoffe Kontaktallergien aus sowie in geringerem Ausmaß Humectants, Emulgatoren und in den Präparaten enthaltene Öle (de Groot 2000).

In manchen Fällen begünstigen Pflegemittel die Entstehung von Follikulitiden oder Akne, indem sie die Mündung der Haarfollikel verlegen (Loden 2003b). Sehr selten erhöhen Lichtschutzmittel, Duftstoffe oder halogenisierte Konservierungsstoffe die Photosensibilität (Loden 2003b). In Einzelfällen wurden sogar systemische Auswirkungen von Pflegemitteln beobachtet (systemische Toxizität durch Salizylsäure (Lukas, et al. 2006; Cawley und Wheeler 1953) und

Propylenglykol (Lukas et al. 2006; Glover und Reed 1996; Übersicht bei American Academy of Pediatrics, C. o. D. 1997; LaKind et al. 1999)).

Basispflegemittel gelten im Allgemeinen als relativ risikoarme Therapeutika. Wenn sie jedoch in Einzelfällen negative Reaktionen hervorrufen, sollten Alternativen eingesetzt werden. Entsprechend kann niemals eine allgemeingültige Empfehlung für die Verwendung oder die Wahl eines bestimmten Präparates gegeben werden. Diese sollte stets individuell erfolgen.

4.8 Anregungen für zukünftige Nachforschungen

Um Empfehlungen zum möglichst effektiven Umgang mit den Pflegepräparaten zu formulieren, bedarf es weiterführender Studien, durch welche die Reichweite des Wirkspektrums im Detail zu identifizieren ist. Unbeantwortet bleibt bisher die Frage, ob sensibilisierte beziehungsweise nicht-sensibilisierte Patienten in unterschiedlicher Weise von einer zusätzlichen Basistherapie profitieren. Die Resultate anderer Studien legen die Vermutung nahe, dass der Status der Sensibilisierung nicht entscheidend für den Therapiegewinn ist. Die Auswertungen ergaben, dass sensibilisierte und nicht-sensibilisierte Patienten in gleicher Weise unter Pollenbelastung eine Exazerbation ihres AE erfuhren (Fölster-Holst et al. 2015). Diese war nicht nur Ausdruck einer spezifischen allergologischen Reaktion auf die Antigene, sondern auch Folge unspezifischer Entzündungsvorgänge, die unter anderem durch Proteasen (Takai und Ikeda 2001; Meyer-Hoffert 2009; Cork et al. 2006) oder pollenassoziierte Lipidmediatoren (PALMs) (Gilles et al. 2009) verursacht werden. Insofern ist anzunehmen, dass die Anwendung von Pflegepräparaten in Bezug auf die Exposition mit der Umwelt allgemeingültig für Patienten mit AE, unabhängig von deren Sensibilisierung, einen therapeutischen Benefit beinhaltet, da der Kontakt zwischen Antigenen oder Irritantien mit der Hautoberfläche durch die Applikation grundsätzlich reduziert wird.

Des Weiteren ist zu klären, ob die benötigte Menge der Pflegepräparate oder die Frequenz der Applikation genauer quantifizierbar sind, um eine sinnvolle Anwendungsstrategie zu benennen, die sich in den Alltag der betroffenen Patienten integrieren lässt und zu einer hohen Compliance führen kann. Der Einsatz eines Pflegepräparats zum Schutz gegenüber exogenen Provokationsfaktoren sollte dabei gegebenenfalls unter reproduzierbaren Umständen getestet werden, indem zum Beispiel definierte Antigene gezielt und kontrolliert auf die Haut aufgebracht werden. Es

ist jedoch zu berücksichtigen, dass die epidermale Barriere der Patienten im Alltag in komplexer Weise mit multiplen exogenen Faktoren in Kontakt tritt, sodass die Bewertung eines Pflegeprodukts unter der alltäglichen Belastungssituation aussagekräftiger erscheint. Sie ist beständig mechanischen und physikalischen Belastungen sowie chemischen Einflüssen ausgesetzt, gegen die sie einen lebensnotwendigen Schutzschild bildet. Die Integrität der Barriere ist darüber hinaus auch für den Erhalt eines ausgeglichenen Wasserhaushalts von elementarer Bedeutung. Damit die Eigenschaften von Pflegepräparaten den speziellen Ansprüchen atopischer Haut und den individuellen Erwartungen der Patienten optimal genügen, gilt es, die Bestandteile und Inhaltsstoffe der Produkte stets weiterzuentwickeln, um sie den therapeutischen und individuellen Bedürfnissen anzupassen.

4.9 Therapeutischer Ausblick

In Synopsis der erhobenen Daten mit anderen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass eine frühe Externtherapie zur Prävention des AE geeignet ist (Simpson et al. 2014; Horimikai et al. 2014; Lowe et al. 2018; Chalmers et al. 2017) und zur Sekundärprävention vor der Entwicklung von spezifischen Sensibilisierungen, Nahrungsmittelallergien, allergischer Rhinitis und allergischem Asthma bronchiale verwendbar ist (aktuell laufende Studien mit bisher unveröffentlichten Ergebnissen bezüglich dieser Fragestellung: BEEP (ISRCTN21528841); PEBBLES–Phase III (ACTRN12617001380381p); PREVENTADALL (NCT02449850); Shimojo et al. (UMIN000010838)) zeigen die gewonnenen Daten als einen weiteren Aspekt die Option der potentiellen Primär- und Sekundärprävention allergischer Erkrankungen bei Patienten mit AE auf. Dies ist von besonderer Relevanz, da bei einem Anteil von 50 – 80 % (je nach Studie; 80 – 85 % bei Hoffman et al. 1975) aller Patienten mit AE sich außer der Hautmanifestation auch eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber Aero- und Nahrungsmittelallergenen nachweisen lässt (Hoffman et al. 1975; Übersicht bei Werfel et al. 2016). Im Laufe ihres Lebens erkrankt etwa die Hälfte der Patienten mit AE zusätzlich an einem Asthma bronchiale, circa zwei Drittel entwickeln eine allergische Rhinokonjunktivitis (Spergel und Paller 2003).

Es besteht ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen einer initialen transepidermalen Sensibilisierung und der späteren atopischen Beteiligung oberer Atemwege (Spergel und Paller 2003). Infolge der Sensibilisierung gegenüber einem Provokationsfaktor verbleiben nach der akuten Immunantwort auf das Antigen einige Gedächtnis- beziehungsweise Memory-Zellen in

den Lymphknoten und im peripheren Blut, welche auf einen erneuten Allergenkontakt sofort mit einer spezifischen Immunreaktion antworten. Über die Zirkulation erreichen diese Memory-Zellen unter anderem auch die Schleimhäute des oberen und unteren Respirationstrakts. Dort führt die erneute Allergenexposition durch Inhalation zur prompten Immunantwort der Lymphozyten, die zuvor in der Dermis sensibilisiert wurden (Spergel und Paller 2003). Durch Sekretion ihrer Zytokine aktivieren die Zellen eine Reaktionskaskade, die mit einer gesteigerten IgE-Produktion, Immigration eosinophiler Granulozyten, Mastzellproliferation, muköser Hypersekretion, Epithelzellaktivierung und Proliferation der glatten Muskulatur einhergeht. Dieses Spektrum ist ein Kennzeichen der allergischen Reaktionen in den oberen Luftwegen wie sie zum Beispiel bei einem Asthma bronchiale beobachtet werden. (Lambrecht et al. 1999; Herrick und Bottomly 2003).

Außerdem scheint die transepidermale Sensibilisierung auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung oraler Allergiesyndrome zu spielen. Sämtliche Untersuchungen kommen alle zu ähnlichen Schlussfolgerungen, nämlich dass nach einer initialen epidermalen Antigenexposition eine orale Provokation mit allergenen Nahrungsmitteln allergische Reaktionen hervorzurufen vermag (Matsumoto und Saito 2013; Noti et al. 2014; Tordesillas et al. 2014). Die Sensibilisierung gegenüber den Nahrungsmitteln muss also zuvor über die Haut erfolgt sein.

Die Auswirkungen einer epidermalen Sensibilisierung beschränken sich demzufolge keineswegs lediglich auf das allergenexponierte Hautareal, sondern können darüber hinaus auch andere Organe beeinträchtigen (Spergel und Paller 2003; Akei et al. 2006). Dabei korreliert das Maß der Sensibilisierung mit der Schwere des Barrieredefekts, sodass zu klären ist, ob die Anwendung von Pflegemitteln die Sensibilisierungsrate senkt und das Fortschreiten des atopischen Marsches aufhalten kann, wenn davon ausgegangen wird, dass Basispflegemittel den Kontakt der Haut mit exogenen Provokationsfaktoren reduzieren und die epidermale Barriere stärken (De Marchi et al. 2015).

Des Weiteren muss die Rolle der Basispflegeetherapie zur Primärprävention bei atopiegefährdeten Neugeborenen untersucht werden. Unter der Annahme, dass die Erstmanifestation des AE unter Umständen über eine initiale transepidermale Sensibilisierung ausgelöst wird, müssen Pflegebehandlungen bei Kindern mit erhöhtem Atopierisiko (zum Beispiel mit atopischer Familienanamnese) als gesundheitserhaltene Maßnahmen zur Primärprävention des AE in Erwägung gezogen werden. Unlängst konnte diese Hypothese durch Nachforschungen unterstützt

werden, bei denen atopiegegefährdete Neugeborene von ihren Eltern mindestens einmal täglich am gesamten Körper eingecremt wurden (Simpson et al. 2010; Simpson et al. 2014; Horimukai et al. 2014). Im Vergleich zu Neugeborenen, denen diese intensive Behandlung nicht zuteilwurde, traten in allen Studien bei den Kindern der Interventionsgruppen wesentlich seltener atopische Ekzeme auf (innerhalb eines durchschnittlichen Untersuchungszeitraums von 547 Tagen nach Geburt bei Simpson et al. (2010), nach sechs Lebensmonaten bei Simpson et al. (2014) und nach 32 Lebenswochen bei Horimukai et al. (2014)). Um die langfristige Wirksamkeit von Pflegecremes bei der Primärprävention atopischer Erkrankungen zu erfassen, sind jedoch Studiendesigns mit längeren Follow-up-Untersuchungen erforderlich. Grundsätzlich müssen bei der Behandlung von Kindern die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe sowie ein erhöhtes Absorptionsrisiko über die Haut und ein infantiler Metabolismus besondere Berücksichtigung finden (Lukas et al. 2006).

Mehrere Untersuchungen weisen außerdem darauf hin, dass eine Basispflege­therapie eine effiziente und gleichzeitig kostensparende Alternative bei der Behandlung des AE darstellt, da sowohl die direkten Kosten durch verschreibungspflichtige Präparate als auch indirekte Kosten durch Arztbesuche, Arbeitsausfälle etc. unter der regelmäßigen Behandlung mit einem Pflegepräparat sinken (Pitt et al. 2006; Hjalte et al. 2010; Miller et al. 2011).

5 Zusammenfassung

Das atopische Ekzem (AE) gehört zu den häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen und ist auf komplexe Interaktionen von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zurückzuführen. Pathogenetisch liegen eine Immundysbalance und eine Störung der epidermalen Barriere, die durch die regelmäßige Applikation von Pflegepräparaten repariert und vor Eindringlingen wie Allergenen, Irritanzien und Infektionserregern geschützt werden kann, zugrunde. Gemäß den Leitlinien zur Neurodermitistherapie gehört die Basistherapie mit Emollientien zur wichtigsten Säule der Behandlung und wird in der Regel zweimal täglich von den Patienten angewandt. Die vorliegende Dissertation sollte die Frage beantworten, ob eine weitere Applikation von Emollientien, jeweils aufgetragen vor dem Aufenthalt im Freien an nicht von Kleidung bedeckten, direkt der Umwelt ausgesetzten Hautarealen, einen zusätzlichen positiven Effekt bietet.

Die Untersuchungen wurden über einen Zeitraum von rund zwölf Wochen bei Patienten mit atopischem Ekzem durchgeführt (Visiten 0 - 5). Ein Anteil der Patienten (*Gruppe 1*, $n = 37$) trug zusätzlich zu ihren Standardpflegemaßnahmen ein weiteres Pflegepräparat („pH 5 Lotion F“ der Firma Beiersdorf AG Eucerin) an allen luftexponierten Arealen auf, wenn ein Aufenthalt im Freien für mindestens 30 Minuten vorgesehen war. Die übrigen Patienten (*Gruppe 2*, $n = 38$) wandten entsprechend der Standardtherapie wie gewohnt zweimal täglich ihre bisherige Pflege an. Als Zielparameter wurden der Schweregrad des atopischen Ekzems (Scorad, scoring atopic dermatitis), Juckreiz, Schlaflosigkeit, Lebensqualität (DLQI), die epidermale Hydratation und der transepidermale Wasserverlust festgelegt. Als sekundärer Effektivitätsparameter galt der Verbrauch antiinflammatorischer Externa (Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ließen sich nach Anwendung der Bonferroni-Holm-Korrektur bei den Visiten 4 und 5 in Bezug auf den lokalen Scorad an den Händen (p -Wert jeweils $<0,0001$) sowie bei der Visite 3 bezüglich der epidermalen Hydratation an den Händen (p -Wert $<0,0001$) feststellen. Insgesamt zeichneten sich auch diverse andere Vergleiche der Messparameter zwischen den beiden Gruppen durch besonders geringe p -Werte aus, die richtungsweisend zugunsten der *Gruppe 1* (Interventionsgruppe) ausfielen. Die Ergebnisse lassen somit die Annahme zu, dass Patienten mit AE davon profitieren, wenn sie in Ergänzung zu ihrer Standardpflegebehandlung zusätzlich Pflegepräparate auf jene Hautareale applizieren, die durch Exposition an der freien Luft einer besonderen Belastung durch exogene

Triggerfaktoren ausgesetzt sind. Durch die zusätzlichen Pflegemaßnahmen konnten Exazerbationen reduziert werden.

Ob diese erstmals durchgeführte Intervention als Sekundärprävention Patienten mit AE zu empfehlen und in die Leitlinien der Neurodermitistherapie aufzunehmen ist, bedarf der Bestätigung durch weitere Studien.

Literaturverzeichnis

- Akdis, C. A., M. Akdis, et al. (1999). "Role of T cells and cytokines in the intrinsic form of atopic dermatitis." Curr Probl Dermatol **28**: 37-44.
- Akei, H. S., E. B. Brandt, et al. (2006). "Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic TH2 immunity that predisposes to allergic nasal responses." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 62-69.
- Altemus, M., B. Rao, et al. (2001). "Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women." J Invest Dermatol **117**(2): 309-317.
- Alzolibani, A. A. (2014). "Impact of atopic dermatitis on the quality of life of Saudi children." Saudi Med J **35**(4): 391-396.
- American Academy of Pediatrics, C. o. D. (1997). "'Inactive' ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs." Pediatrics **99**(2): 268-278.
- Arikawa, J., M. Ishibashi, et al. (2002). "Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by Staphylococcus aureus." J Invest Dermatol **119**(2): 433-439.
- Asher, M. I., S. Montefort, et al. (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.
- Bae, J. M., Y. Y. Choi, et al. (2013). "Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials " J Allergy Clin Immunol **132**(1): 110-7.
- Barany, E., M. Lindberg, et al. (2000). "Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers." Int J Pharm **195**(1-2): 189-195.
- Barbarot, S., S. Auziere, et al. (2018). "Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey." Allergy **73**(6):1284-1293.
- Beck, L. A., D. Thaçi, et al. (2014). "Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis." N Engl J Med **371**(2): 130-9.
- Ben-Gashir, M. A., P. T. Seed, et al. (2004). "Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis." Br J Dermatol **150**(2): 284-290.
- Berard, F., J. P. Marty, et al. (2003). "Allergen penetration through the skin." Eur J Dermatol **13**(4): 324-330.
- Berardesca, E., D. Fideli, et al. (1990). "In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients." Acta Derm Venereol **70**(5): 400-404.
- Berne, B., A. Lundin, et al. (1994). "Side effects of cosmetics and toiletries in relation to use. A retrospective study in a Swedish population." Eur J Dermatol **4**: 189 - 193.
- Bieber, T. (2010). "Atopic dermatitis." Ann Dermatol **22**(2): 125-137.
- Biedermann, T., M. Rocken, et al. (2004). "TH1 and TH2 lymphocyte development and regulation of TH cell-mediated immune responses of the skin." J Investig Dermatol Symp Proc **9**(1): 5-14.
- Blank, I. H. (1952). "Factors which influence the water content of the stratum corneum." J Invest Dermatol **18**(6): 433-440.
- Blank, I. H. (1953). "Further observations on factors which influence the water content of the stratum corneum." J Invest Dermatol **21**(4): 259-271.

- Blank, I. H., J. Moloney, 3rd, et al. (1984). "The diffusion of water across the stratum corneum as a function of its water content." J Invest Dermatol **82**(2): 188-194.
- Blichmann, C. W., J. Serup, et al. (1989). "Effects of single application of a moisturizer: evaporation of emulsion water, skin surface temperature, electrical conductance, electrical capacitance, and skin surface (emulsion) lipids." Acta Derm Venereol **69**(4): 327-330.
- Bos, J. D., E. E. Brenninkmeijer, et al. (2010). "Atopic eczema or atopiform dermatitis." Exp Dermatol **19**(4): 325-331.
- Broberg, A., A. Svensson, et al. (2000). "Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring." Allergy **55**(11): 1025-1029.
- Buddenkotte, J. und M. Steinhoff (2010). "Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases." Allergy **65**(7): 805-821.
- Candi, E., R. Schmidt, et al. (2005). "The cornified envelope: a model of cell death in the skin." Nat Rev Mol Cell Biol **6**(4): 328-340.
- Cawley, E. P. und C. E. Wheeler (1953). "Salicylic acid poisoning in dermatological therapy." J Am Med Assoc **151**(5): 372-374.
- Chalmers, J. R., R. H. Haines, et al. (2017). "Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial." Trials **18**(1): 343.
- Chamlin, S. L., I. J. Frieden, et al. (2001). "Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis." Arch Dermatol **137**(8): 1110-1112.
- Chernyshov, P. V. (2016). "Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis." Clin Cosmet Investig Dermatol **21** (9): 159-166.
- Choi, S. J., M. G. Song, et al. (2003). "Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients." J Korean Med Sci **18**(1): 93-96.
- Christaudo, A., L. Francesconi, et al. (2015). "Efficacy of an emollient dermoprotective cream in the treatment of elderly skin affected by xerosis." G Ital Dermatol Venereol **150**(3): 297-302.
- Coghi, S., M. C. Bortoletto, et al. (2007). "Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components." Clinics (Sao Paulo) **62**(3): 235-242.
- Cole Johnson, C., D. R. Ownby, et al. (2004). "Family history, dust mite exposure in early childhood, and risk for pediatric atopy and asthma." J Allergy Clin Immunol **114**(1):105-10.
- Cork, M. J., D. A. Robinson, et al. (2006). "New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 3-21; quiz 22-23.
- Courage&Khazaka-Electronic-GmbH (2010a). Information und Gebrauchsanweisung zum Tewameter® TM 300 im Alleinbetrieb und mit Software.
- Courage&Khazaka-Electronic-GmbH (2010b). Information und Gebrauchsanweisung zum Corneometer® CM 825 im Alleinbetrieb und mit Software.
- Daehnhardt-Pfeiffer, S., D. Daehnhardt, et al. (2013). "Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis." J Dtsch Dermatol Ges **11** (5): 437 - 43.
- Daehnhardt-Pfeiffer, S., C. Surber, et al. (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**: 155–161.
- Dauden, E., J. Sanchez-Perez, et al. (2011). "[Validation of the Spanish Version of the Itch Severity Scale: the PSEDA study]." *Actas Dermosifiliogr* **102**(7): 527-536.
- De Benedetto, A., N. M. Rafaels, et al. (2011). "Tight junction defects in patients with atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol* **127**(3): 773-786 e771-777.
- De Marchi, F, G. L. Piacentini, et al. (2015). "Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization". *Allergy Asthma Proc* **36**(6): 127-33.
- Denda, M., L. C. Wood, et al. (1996). "The epidermal hyperplasia associated with repeated barrier disruption by acetone treatment or tape stripping cannot be attributed to increased water loss." *Arch Dermatol Res* **288**(5-6): 230-238.
- Descargues, P., C. Deraison, et al. (2005). "Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity." *Nat Genet* **37**(1): 56-65.
- Downing, D. T., M. E. Stewart, et al. (1987). "Skin lipids: an update." *J Invest Dermatol* **88**(3 Suppl): 2s-6s.
- Eichenfield, L. F., J. M. Hanifin, et al. (2003). "Consensus conference on pediatric atopic dermatitis." *J Am Acad Dermatol* **49**(6): 1088-1095.
- Elias, P. M. und K. R. Feingold (2001). "Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications." *Arch Dermatol* **137**(8): 1079-1081.
- Elias, P. M. und D. S. Friend (1975). "The permeability barrier in mammalian epidermis." *J Cell Biol* **65**(1): 180-191.
- Elias, P. M. und M. Schmuth (2009). "Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **9**(5): 437-446.
- Elias, P. M. und M. Steinhoff (2008). "'Outside-to-inside' (and now back to 'outside') pathogenic mechanisms in atopic dermatitis." *J Invest Dermatol* **128**(5): 1067-1070.
- Elias, P. M., L. C. Wood, et al. (1999). "Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses." *Am J Contact Dermat* **10**(3): 119-126.
- European Task Force on Atopic Dermatitis (1993). "Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis." *Dermatology* **186**(1): 23-31.
- Finlay, A. Y. (2004). "Quality of life indices." *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **70**(3): 143-8.
- Finlay, A. Y. und G. K. Khan (1994). "Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use." *Clin Exp Dermatol* **19**(3): 210-216.
- Finlay, A. Y., M. S. Salek, et al. (2017). "Why quality of life measurement is important in dermatology clinical practice: An expert-based opinion statement by the EADV Task Force on Quality of Life." *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**(3): 424-431.
- Fiset, P. O., D. Y. Leung, et al. (2006). "Immunopathology of atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol* **118**(1): 287-290.
- Fisher, A. A. (1980). "Cutaneous reactions to sorbic acid and potassium sorbate." *Cutis* **25**(4): 350, 352, 423.
- Fölster-Holst, R. (2011). Klinik mit Differentialdiagnosen und Komplikationen, Diagnostik. In: Fölster-Holst R. und T. Schwarz, Hrsg. *Atopisches Ekzem - Grundlagen und Updates*. Bremen: UNI-MED, 36 - 45.
- Fölster-Holst, R. und E. Christophers (2001). "Antipruriginöse Therapie beim atopischen Ekzem." *Der Hautarzt* **52**(10): 853-61.
- Fölster-Holst, R., S. Daehnhardt-Pfeiffer, et al. (2012). "The role of skin barrier function in atopic dermatitis: an update." *Expert Review of Dermatology* **7** (3): 247 - 257.

- Fölster-Holst, R., J. Galecka, et al. (2015). "Birch pollen influence the severity of atopic eczema – prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study." Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology (Dove Press Journal) **8**: 1-10.
- Fölster-Holst, R. und H. Kietzmann (1987). "Der Polleninformationsdienst in Schleswig-Holstein." Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt **6**: 374 - 381.
- Fölster-Holst, R., M. Pape, et al. (2006). "Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients." Allergy **61**(5): 629-632.
- Fölster-Holst, R. und T. Schwarz (2011). Topische Therapie mit antiinflammatorisch wirksamen Pharmaka (Stufe 2 und 3). In: Fölster-Holst R. und T. Schwarz, Hrsg. Atopisches Ekzem - Grundlagen und Updates. Bremen: UNI-MED, 50 - 52.
- Fölster-Holst, R. und S. Weißmantel (2011). Interleukine und Chemokine. In: Fölster-Holst R. und T. Schwarz, Hrsg. Atopisches Ekzem - Grundlagen und Updates. Bremen: UNI-MED, 21 -23.
- Fritsch, P. (2004). Dermatologie, Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas. Berlin: Springer.
- Frosch, P. und A. Kligman (1977). "A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances." J Soc Cosmet Chem **28**: 197 - 209.
- Gabard, B., T. Nook, et al. (1991). "Tolerance of the lesioned skin to dermatological formulations." J Appl Cosmetol **9**: 25 - 30.
- Ganemo, A., M. Virtanen, et al. (1999). "Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: a double-blind study of four different cream formulations." Br J Dermatol **141**(6): 1027-1032.
- Garber, C. A. und C. T. Nightingale (1976). "Characterizing cosmetic effects and skin morphology by scanning electron microscopy." J Soc Cosmet Chem **27**: 509-531.
- Gilles, S., V. Mariani et al. (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. [SEP]
- Glover, M. L. und M. D. Reed (1996). "Propylene glycol: the safe diluent that continues to cause harm." Pharmacotherapy **16**(4): 690-693.
- Glatz, M., P. P. Bossard, et al. (2015). "The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis." J Clin Med **4** (6): 1217-28.
- Grice, K., H. Sattar, et al. (1973). "Urea and retinoic acid in ichthyosis and their effect on transepidermal water loss and water holding capacity of stratum corneum." Acta Derm Venereol **53**(2): 114-118.
- Grimalt, R., V. Mengeaud, et al. (2007). "The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study." Dermatology **214**(1): 61-67.
- Groot, de, A. C. (2000). Sensitizing substances. In: Loden M. et H. I. Maibach, Hrsg. Dry Skin and Moisturizers. Chemistry and Function. Boca Raton: CRC Press, 402 - 412.
- Groot, de, A. C., J. P. Nater, et al. (1987). "[Retrospective population surveillance of the side effects of cosmetics]." Ned Tijdschr Geneesk **131**(20): 863-865.
- Gupta, M. A. und A. K. Gupta (2013). "Sleep-wake disorders and dermatology." Clin Dermatol **31**(1): 118-126.
- Hagstromer, L., M. Nyren, et al. (2001). "Do urea and sodium chloride together increase the efficacy of moisturisers for atopic dermatitis Skin? A comparative, double-blind and randomised study." Skin Pharmacol Appl Skin Physiol **14**(1): 27-33.
- Hal, van, D. A., E. Jeremiasse, et al. (1996). "Structure of fully hydrated human stratum corneum: a freeze-fracture electron microscopy study." J Invest Dermatol **106**(1): 89-95.
- Handa, S., N. Jain, et al. (2015). "Cost of care of atopic dermatitis in India." Indian J Dermatol **60**(2):213.

- Hanifin, J., A. Hebert, et al. (1998). "Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis." Curr Ther Res **59**(4): 227-233.
- Hanifin, J. und G. Rajka (1992 Suppl.). "Diagnostic Features of Atopic Dermatitis." Acta Derm Venereol: 44 - 47.
- Hatano, Y., Y. Adachi, et al. (2013). "The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis." Exp Dermatol **22**(1): 30-35.
- Held, E. und T. Agner (1999). "Comparison between 2 test models in evaluating the effect of a moisturizer on irritated human skin." Contact Dermatitis **40**(5): 261-268.
- Held, E. und T. Agner (2001). "Effect of moisturizers on skin susceptibility to irritants." Acta Derm Venereol **81**(2): 104-107.
- Herrick, C. A. und K. Bottomly (2003). "To respond or not to respond: T cells in allergic asthma." Nat Rev Immunol **3**(5): 405-412.
- Hjalte, F., C. Asseburg, et al. (2010). "Cost-effectiveness of a barrier-strengthening moisturizing cream as maintenance therapy vs. no treatment after an initial steroid course in patients with atopic dermatitis in Sweden - with model applications for Denmark, Norway and Finland." J Eur Acad Dermatol Venereol **24**(4): 474-480.
- Hoffman, D. R., F. Y. Yamamoto, et al. (1975). "Specific IgE antibodies in atopic eczema." J Allergy Clin Immunol **55**: 256-267.
- Homey, B., M. Steinhoff, et al. (2006). "Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 178-189.
- Hong, J., J. Buddenkotte, et al. (2011). "Management of itch in atopic dermatitis." Semin Cutan Med Surg **30**(2): 71-86.
- Horimukai K., K. Morita, et al. (2014). "Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **134**(4): 824-830.e6.
- Huss-Marp, J., B. Eberlein-König, et al. (2006). "Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals." Clin Exp Allergy **36**(3):338-45.
- Ingordo, V., G. D'Andria, et al. (2002). "Results of atopy patch tests with house dust mites in adults with 'intrinsic' and 'extrinsic' atopic dermatitis." J Eur Acad Dermatol Venereol **16**(5): 450-454.
- ISAAC Steering Committee (1998). "Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC." Lancet **351**(9111): 1225-32.
- Jensen, J.M., S. Pfeiffer, et al. (2009). "Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **123**:1124–1133.
- Kamann, S. und T. Ruzicka (2007). "[Outside-inside or inside-outside? Impaired skin barrier as a primary defect in atopic eczema]." Hautarzt **58**(1): 72-76.
- Kay, A. B. (2001a). "Allergy and allergic diseases. First of two parts." N Engl J Med **344**(1): 30-37.
- Kay, A. B. (2001b). "Allergy and allergic diseases. Second of two parts." N Engl J Med **344**(2): 109-113.
- Kerschenlohr, K., S. Decard, et al. (2003). "Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in "intrinsic" atopic dermatitis patients." J Allergy Clin Immunol **111**(1): 195-197.
- Kim, C., K. Y. Park, et al. (2015). "Economic Impact of Atopic Dermatitis in Korean Patients." Ann

- Dermatol. **27** (3): 298-305
- Kim, D. H., K. Li, et al. (2012). "Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis." J Korean Med Sci **27**(11): 1327-1332.
- Kim, J., S. Lee, et al. (2013). "The indoor level of house dust mite allergen is associated with severity of atopic dermatitis in children." J Korean Med Sci **28**(1):74-9.
- Kircik, L. (2010). "A nonsteroidal lamellar matrix cream containing palmitoylethanolamide for the treatment of atopic dermatitis." J Drugs Dermatol **9**(4): 334-338.
- Krämer, U., S. Weidinger, et al. (2005). "Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema." J Invest Dermatol **124**(3): 514-23.
- Kunz, B., A. P. Oranje, et al. (1997). "Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis." Dermatology **195**(1): 10-19.
- LaKind, J. S., E. A. McKenna, et al. (1999). "A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol." Crit Rev Toxicol **29**(4): 331-365.
- Lambrecht, B. N., I. Carro-Muino, et al. (1999). "Allergen-induced changes in bone-marrow progenitor and airway dendritic cells in sensitized rats." Am J Respir Cell Mol Biol **20**(6): 1165-1174.
- Larmi, E., A. Lahti, et al. (1989). "Immediate contact reactions to benzoic acid and the sodium salt of pyrrolidone carboxylic acid. Comparison of various skin sites." Contact Dermatitis **20**(1): 38-40.
- Lindh, J. D., M. Bradley (2015). "Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review." Am J Clin Dermatol **16**(5): 341-59.
- Lee, B. W. und P. R. Detzel (2015). "Treatment of childhood atopic dermatitis and economic burden of illness in Asia Pacific countries." Ann Nutr Metab **66**(1):18 - 24.
- Leung, D. Y., M. Boguniewicz, et al. (2004). "New insights into atopic dermatitis." J Clin Invest **113**(5): 651-657.
- Loden, M. (1992). "The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids." Acta Derm Venereol **72**(5): 327-330.
- Loden, M. (1996). "Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin." Arch Dermatol Res **288**(2): 103-107.
- Loden, M. (1997). "Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream." Contact Dermatitis **36**(5): 256-260.
- Loden, M. (2003a). "Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders." Am J Clin Dermatol **4**(11): 771-788.
- Loden, M. (2003b). "The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis." Clin Dermatol **21**(2): 145-157.
- Loden, M., A. C. Andersson, et al. (2001). "Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis." Skin Res Technol **7**(4): 209-213.
- Loden, M., A. C. Andersson, et al. (1999). "Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm)." Br J Dermatol **140**(2): 264-267.
- Loden, M. und E. Barany (2000). "Skin-identical lipids versus petrolatum in the treatment of tape-stripped and detergent-perturbed human skin." Acta Derm Venereol **80**(6): 412-415.
- Lowe, A. J., J. C. Su, et al. (2018). "A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study." Br J Dermatol **178**(1): e19-e21.

- Lucky, A. W., A. D. Leach, et al. (1997). "Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children." *Pediatr Dermatol* **14**(4): 321-324.
- Luger, T., M. Boguniewicz, et al. (2015). "Pimecrolimus in atopic dermatitis: Consensus on safety and the need to allow use in infants." *Pediatr Allergy Immunol*
- Lukas, A., G. Wolf, et al. (2006). "Special features of topical and systemic dermatologic therapy in children." *J Dtsch Dermatol Ges* **4**(8): 658-678.
- Mac Donald M. G., P. R. Getson, et al. (1987). "Propylene glycol: increased incidence of seizures in low birth weight infants." *Pediatrics* **79**: 622–625. [SEP]
- Man, M. Q., K. R. Feingold, et al. (1993). "Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin." *Arch Dermatol* **129**(6): 728-738.
- Mao-Qiang, M., B. E. Brown, et al. (1995). "Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction." *Arch Dermatol* **131**(7): 809-816.
- Marekov, L. N. und P. M. Steinert (1998). "Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope." *J Biol Chem* **273**(28): 17763-17770.
- Martin Fernandez-Mayoralas, D., J. M. Martin Caballero, et al. (2004). "Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren from Cartagena (Spain) and relationship with sex and pollution." *An Pediatr (Barc)* **60**(6): 555-560.
- Mason, J. M., J. Carr, et al. (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.
- Matsumoto, K. und H. Saito (2013). "Epicutaneous Immunity and Onset of Allergic Diseases - Per-"Eczema"tous Sensitization Drives the Allergy March." *Allergol Int* **62**(3): 291-6.
- McGrath, J. A. und J. Uitto (2008). "The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease." *Trends Mol Med* **14**(1): 20-27.
- Meinke, M. C., A. Patzelt, et al. (2011). "Prevention of follicular penetration: barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles." *Skin Pharmacol Physiol* **24**(3): 144-150.
- Meyer-Hoffert, U. (2009). "Reddish, scaly, and itchy: how proteases and their inhibitors contribute to inflammatory skin diseases." *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* **57**(5):345–354. [SEP]
- Miller, D. W., S. B. Koch, et al. (2011). "An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial." *J Drugs Dermatol* **10**(5): 531-537.
- Morar, N., S. A. Willis-Owen, et al. (2006). "The genetics of atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol* **118**(1): 24-34; quiz 35-26.
- Moresi, J. M. und T. D. Horn (1997). "Distribution of Langerhans cells in human hair follicle." *J Cutan Pathol* **24**(10): 636-640.
- Mortz, C. G., K. E. Andersen, et al. (1997). "The efficacy of different moisturizers on barrier recovery in hairless mice evaluated by non-invasive bioengineering methods. A model to select the potentially most effective product." *Contact Dermatitis* **36**(6): 297-301.
- Msika, P., C. De Belilovsky, et al. (2008). "New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement." *Pediatr Dermatol* **25**(6): 606-612.
- Napolitano M., M. Megna, et al. (2015). "Adult atopic dermatitis: a review." *G Ital Dermatol Vernereol* [Epub ahead of print].

- Nemes, Z. und P. M. Steinert (1999). "Bricks and mortar of the epidermal barrier." Exp Mol Med **31**(1): 5-19.
- Nicholls, S., C. S. King, et al. (1978). "Short term effects of emollients and a bath oil on the stratum corneum." J Soc Cosmet Chem **29**: 617-624.
- Nickoloff, B. J. und Y. Naidu (1994). "Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin." J Am Acad Dermatol **30**(4): 535-546.
- Niedner, R. (1996). "Glukokortikosteroide in der Dermatologie." Dt. Ärzteblatt **93**: 2868 - 2872.
- Noti, M., B. S. Kim, et al. (2014). "Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy via the TSLP-basophil axis." J Allergy Clin Immunol **133**(5): 1390-1399.
- Novak, N. und T. Bieber (2003). "Allergic and nonallergic forms of atopic diseases." J Allergy Clin Immunol **112**(2): 252-262.
- Novak, N., S. Kruse, et al. (2002). "Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis." J Invest Dermatol **119**(4): 870-875.
- Novak, N., R. Valenta, et al. (2004). "FcεpsilonRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro." J Allergy Clin Immunol **113**(5): 949-957.
- Ogawa, H. und T. Yoshiike (1993). "A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis." J Dermatol Sci **5**(3): 197-204.
- Ong, P. Y. und D. Y. Leung (2006). "Immune dysregulation in atopic dermatitis." Curr Allergy Asthma Rep **6**(5): 384-389.
- Ou, L. S., E. Goleva, et al. (2004). "T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens." J Allergy Clin Immunol **113**(4): 756-763.
- Ozkaya, E. (2005). "Adult-onset atopic dermatitis." J Am Acad Dermatol **52**(4): 579-82.
- Palmer, C. N., A. D. Irvine, et al. (2006). "Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis." Nat Genet **38**(4): 441-446.
- Pardeike, J. und R. Müller (2009). Bestimmung der Hautfeuchtigkeit, Hautelastizität und des Transepidermalen Wasserverlusts (TEWL). Moderne Pharmazeutische Technologie. C. Keck and M. RH.
- Paternoster, L., M. Standl, et al. (2011). "Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis." Nat Genet **44**(2): 187-92.
- Pitt, M., R. Garside, et al. (2006). "A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema." Br J Dermatol **154**(6): 1137-1146.
- Proksch, E., J. M. Brandner, et al. (2008). "The skin: an indispensable barrier." Exp Dermatol **17**(12): 1063-1072.
- Proksch, E., D. Dähnhardt, et al. (2016). "Epidermale Barrierestörung bei Dermatosen." Der Hautarzt **67** (11): 907-921.
- Proksch, E., K. R. Feingold, et al. (1991). "Barrier function regulates epidermal DNA synthesis." J Clin Invest **87**(5): 1668-1673.
- Proksch, E., R. Fölster-Holst, et al. (2009). "Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis." J Dtsch Dermatol Ges **7**(10): 899-910.
- Proksch, E., R. Fölster-Holst, et al. (2006). "Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema." J Dermatol Sci **43**(3): 159-69.

- Proksch, E. und J. M. Jensen (2008). Skin as an organ of protection. In: L. A. Goldsmith, S. I. Katz et al., Hrsg. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill Professional, 383-395.
- Proksch, E. und J. M. Lachapelle (2005). "The management of dry skin with topical emollients - recent perspectives." J Dtsch Dermatol Ges **3**(10): 768-74.
- Raap, U. und A. Kapp (2005). "Neuroimmunological findings in allergic skin diseases." Curr Opin Allergy Clin Immunol **5**(5): 419-424.
- Rawlings, A. V., I. R. Scott, et al. (1994). "Stratum corneum moisturization at the molecular level." J Invest Dermatol **103**(5): 731-741.
- Rerinck, H. C., S. Kamann, et al. (2006). "Eczema herpeticum: Pathogenesis and therapy." Hautarzt **57**(7):586-91.
- Rhein, L., C. Robbins, et al. (1986). "Surfactants structure effects on swelling of isolated human stratum corneum." J. Soc. Cos. Chem. **37**: 127-139.
- Rho, N. K., W. S. Kim, et al. (2004). "Immunophenotyping of inflammatory cells in lesional skin of the extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis." Br J Dermatol **151**(1): 119-125.
- Rietschel, R. L. (1978). "A method to evaluate skin moisturizers in vivo." J Invest Dermatol **70**(3): 152-155.
- Ring, J., B. Belloni, et al. (2009). "Looking ahead in dermatology: skin and allergy." Actas Dermosifiliogr **100 Suppl 2**: 32-39.
- Ring, J. und U. Darsow (2007). Atopie und atopisches Ekzem. In: O. Braun-Falco, G. Plewig et al, Hrsg. Dermatologie und Venerologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 377 - 395.
- Sanchez-Perez, J., E. Dauden-Tello, et al. (2013). "Impact of Atopic Dermatitis on Health-Related Quality of Life in Spanish Children and Adults: The PSEDA Study." Actas Dermosifiliogr **104**(1): 44-52.
- Sandilands, A., C. Sutherland, et al. (2009). "Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease." J Cell Sci **122**(Pt 9): 1285-1294.
- Schafer, T., C. Borowski, et al. (2008). "Systematic review and evidence-based consensus guideline on prevention of allergy and atopic eczema of the German Network on Allergy Prevention (ABAP)." Minerva Pediatr **60**(3): 313-325.
- Schellander, F. und R. Marks (1973). "The epidermal response to subepidermal inflammation. An experimental study." Br J Dermatol **88**(4): 363-367.
- Schmid-Grendelmeier, P., D. Simon, et al. (2001). "Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis)." Allergy **56**(9): 841-849.
- Schmitz, R., M. Thamm et al. (2014). "Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1)." Bundesgesundheitsbl **57**: 771–778.
- Schultz Larsen, F., T. Diepgen, et al. (1996). "The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study." J Am Acad Dermatol **34**(5 Pt 1): 760-764.
- Sheu, H. M., J. Y. Lee, et al. (1997). "Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids." Br J Dermatol **136**(6):884-90.
- Simon, M., M. Haftek, et al. (1996). "Evidence that filaggrin is a component of cornified cell envelopes in human plantar epidermis." Biochem J **317** (Pt 1): 173-177.
- Simpson, E. L., T. Bieber, et. al. (2016). "Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis." N Engl J Med **375**(24): 2335-2348.

- Simpson, E. L., J. R. Chalmers, et al. (2014). "Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention." J Allergy Clin Immunol **134**(4): 818-23.
- Simpson, E. und Y. Dutronc (2011). "A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults." J Drugs Dermatol **10**(7): 744-749.
- Sokolowska-Wojdylo, M., J. Glen, et al. (2013). "Association of distinct IL-31 polymorphisms with pruritus and severity of atopic dermatitis." J Eur Acad Dermatol Venereol **27**(5): 662-664.
- Song, S., K. Lee, et al. (2011). "Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis." Environ Res **111**(3): 394-399.
- Spergel, J. M. und A. S. Paller (2003). "Atopic dermatitis and the atopic march." J Allergy Clin Immunol **112**(6 Suppl): S118-127.
- Sugarman, J. L., J. W. Fluhr, et al. (2003). "The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease." Arch Dermatol **139**(11): 1417-1422.
- Sugarman, J. L. und L. C. Parish (2009). "Efficacy of a Lipid-Based Barrier Repair Formulation in Moderate-to-Severe Pediatric Atopic Dermatitis." J Drugs Dermatol **8**(12): 1106-11.
- Sulzberger, M. (1983). "Historical notes on atopic dermatitis: its names and nature." Semin Dermatol **2**: 1-4.
- Swanbeck G. (1968). "A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions." Acta Derm Venereol **48**(2): 123-7.
- Swartzendruber, D. C., P. W. Wertz, et al. (1987). "Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope." J Invest Dermatol **88**(6): 709-713.
- Szczepanowska, J., A. Reich, et al. (2008). "Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study." Pediatr Allergy Immunol **19**(7): 614-618.
- Szegedi A. (2015). "Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis." Br J Dermatol **172**(2):320-1.
- Takai, T., S. Ikeda (2011). "Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases." Allergol Int **60**(1): 25-35.
- Thornfeldt, C. (2000). Critical and optimal molar ratios of key lipids. Dry skin and moisturizers: chemistry and function. In: Loden M. et H. I. Maibach, Hrsg. Dry Skin and Moisturizers. Chemistry and Function. Boca Raton: CRC Press, 337 - 347.
- Thune, P. (1989). "Evaluation of the hydration and the water-holding capacity in atopic skin and so-called dry skin." Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) **144**: 133-135.
- Tordesillas, L., R. Goswami, et al. (2014). "Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens." J Clin Invest **124**(11): 4965-75.
- Traidl-Hoffmann, C., V. Mariani, et al. (2005). "Pollen-associated phytoprostanes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization." J Exp Med **201**(4): 627-636.
- Tsai, T. F. und H. I. Maibach (1999). "How irritant is water? An overview." Contact Dermatitis **41**(6): 311-314.
- Tupker, R. A., C. Willis, et al. (1997). "Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis." Contact Dermatitis **37**(2): 53-69.

- Urashima, R. und M. Mihara (1998). "Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study." Virchows Arch **432**(4): 363-370.
- Weidinger, S., H. Baurecht, et al. (2008). "Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk." J Allergy Clin Immunol **122**(3): 560-568 e564.
- Weisshaar, E., T. L. Diepgen, et al. (2008). "Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children." Acta Derm Venereol **88**(3): 234-239.
- Werfel, T., W. Aberer, et al. (2016). "Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]". J Dtsch Dermatol Ges **14**(1): e1-e75.
- Werfel, T., C. Claes, et al. (2006). "Therapy of atopic eczema." GMS Health Technol Assess **6**(2): Doc 19.
- Werfel, T., A. Heratizadeh, et al. (2015). "Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber." J Allergy Clin Immunol **136**(1): 96-103.
- Werner, Y. und M. Lindberg (1985). "Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis." Acta Derm Venereol **65**(2): 102-105.
- Wetzel, S. und A. Wollenberg (2004). "Exzema herpeticatum." Hautarzt **55**(7):646-52.
- WHO (1993). "Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL)." Qual Life Res **2**(2): 153-159.
- Williams, H., A. Stewart, et al. (2008). "Is eczema really on the increase worldwide?" J Allergy Clin Immunol **121**(4):947-54.e15.
- Wolf, R. und D. Wolf (2012). "Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis." Clin Dermatol **30**(3): 329-334.
- Wolkewitz, M., D. Rothenbacher, et al. (2007). "Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the ESTHER study." Br J Dermatol **156**(4): 693-697.
- Wollenberg, A., S. Wetzel, et al. (2003). "Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management." J Allergy Clin Immunol **112**(4): 667-674.
- Worm, M., K. Forschner, et al. (2006). "Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany." Acta Derm Venereol **86**(2): 119-122.
- Wuthrich, B. (1999). "Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis." Ann Allergy Asthma Immunol **83**(5): 464-470.
- Ya-Xian, Z., T. Suetake, et al. (1999). "Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin - relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters." Arch Dermatol Res **291**(10): 555-559.
- Yano, C., H. Saeki, et al. (2013). "Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis." J Dermatol Sci **72**(2): 195-197.
- Yosipovitch, G., G. L. Xiong, et al. (1998). "Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature." J Invest Dermatol **110**(1): 20-23.
- Zar, H. J., R. I. Ehrlich, et al. (2007). "The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002." Pediatr Allergy Immunol **18**(7): 560-5.
- Zettersten, E. M., R. Ghadially, et al. (1997). "Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin." J Am Acad Dermatol **37**(3 Pt 1): 403-408.

Anhang

- 1 Inhaltsstoffe des Studienpräparats Eucerin pH 5 Lotion F
- 2 Anwendungsplan für die Pflegecreme Eucerin pH 5 Lotion F
- 3 Allgemeiner Fragebogen
- 4 Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen
- 5 Fragebogen (FB) für Neurodermitis-Patienten während der Studie
(Patienten, die Pflegelotion zur Verfügung gestellt bekommen)
- 6 Fragebogen (FB) für Neurodermitis- Patienten während der Studie
(Patienten, die ihre üblichen Pflegecremes benutzen)
- 7 Patiententagebuch
- 8 Visuelle Analogskala Juckreiz/ Schlaflosigkeit
- 9 Statistik der Bewertung diverser Hautareale durch die Patienten

- Aqua
- Citric Acid
- Glycerin
- Isopropyl Stearate
- Magnesium Sulfate
- Methylparaben
- Panthenol
- Paraffinum Liquidum
- Phenoxyethanol
- Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate
- Polyglyceryl-3 Diisostearate
- Propylparaben
- Sodium Citrate
- Tocopheryl Acetate

Anwendungsplan für die Pflegecreme Eucerin pH 5 Lotion F

- Pflegemaßnahmen mit gewohnten Pflegeprodukten wie bisher durchführen.
- Zusätzlich ab einer Aufenthaltsdauer von ca. **30 Minuten** im Freien Eucerin pH 5 Lotion F an allen Körperstellen, die nicht von Kleidung bedeckt sind (v. a. Hände und Gesicht) anwenden.
- Bei ganztägigem Aufenthalt im Freien **mindestens 3 x** diejenigen Körperstellen eincremen, die nicht von Kleidung bedeckt sind.
- **Cortisonhaltige Cremes** oder **immunmodulierende Cremes** wie z. B. Protopic oder Elidel bitte während der Studie an den Licht ausgesetzten Hautarealen nicht benutzen. Falls dies nicht zu umgehen ist, bitte Kontaktaufnahme mit uns.
- **Dokumentation der Pflege im Patiententagebuch:**
Anwendung der Eucerin-Creme sowie zusätzlich verwendeter Pflegeprodukte dokumentieren.

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

**Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie**

Universitäts-Hautklinik

Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz
UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Schittenhelmstraße 7, D-24105 Kiel

**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 / 1579

Fax: (0431) 597-5349 / 1610

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

Internet: www.dermatology.uni-kiel.de

Studie: Einfluss einer mehrfach täglich durchgeführten Applikation einer Pflegelotion auf die Birkenpollenallergen-induzierte Exazerbation bei Patienten mit atopischem Ekzem (AE)- eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten während der Birkenpollensaison 2010 in Norddeutschland

Allgemeiner Fragebogen

Bogen-Nr. | _ | _ |

Datum:

Initialen:

Geburtsjahr:

PLZ:

Geschlecht:

1. Wann ist bei Ihnen die Neurodermitis erstmalig aufgetreten?

Monat _____ Jahr _____

2. Wer hat die Diagnose gestellt?

- Bitte ankreuzen:
- Hausarzt
 - Kinderarzt
 - Hautarzt

3a. Bewerten Sie bitte die *jetzige* Krankheitsaktivität von 0 bis 10: _____

(0=beschwerdefrei, 3=leicht, 5=mittel, 8=schwer, 10=unerträglich schwer)

b. Bewerten Sie bitte die Krankheitsaktivität *im Zeitraum der Birkenpollenflugsaison für das letzte Jahr (April/ Mai 2009)*

von 0 bis 10: _____

(0=beschwerdefrei, 3=leicht, 5=mittel, 8=schwer, 10=unerträglich schwer)

4a. Leiden Sie an einem **allergischen Asthma**? ja (weiter mit Frage 4b)

nein (weiter mit Frage 5)

b. Wenn ja,

• seit wann? Monat _____ Jahr _____

• in welchen Monaten des Jahres treten die asthmatischen Beschwerden auf?

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Januar | <input type="checkbox"/> April | <input type="checkbox"/> Juli | <input type="checkbox"/> Oktober |
| <input type="checkbox"/> Februar | <input type="checkbox"/> Mai | <input type="checkbox"/> August | <input type="checkbox"/> November |
| <input type="checkbox"/> März | <input type="checkbox"/> Juni | <input type="checkbox"/> September | <input type="checkbox"/> Dezember |

• auf was reagieren Sie? _____

• welche Medikamente erhalten Sie zur Asthmabehandlung?

5 a. Leiden Sie an einer **allergischen Rhinokonjunktivitis** (d.h. Schnupfen, Entzündung der Augenbindehäute)?

- ja (weiter mit Frage 5b)
- nein (weiter mit Frage 6)

b. Wenn ja,

- seit wann? Monat _____ Jahr _____

in welchen Monaten des Jahres treten die Beschwerden auf?

- Januar April Juli Oktober
- Februar Mai August November
- März Juni September Dezember

- auf was reagieren Sie? _____

- welche Medikamente erhalten Sie zur Behandlung der Rhinokonjunktivitis?

6. Ist bei Ihnen eine Birkenpollenallergie bekannt?

- ja
- nein

7 a. Leiden Verwandte von Ihnen (Verwandte 1. Grades) an Neurodermitis, allergischem Asthma und/ oder allergischer Rhinokonjunktivitis (d.h. Schnupfen, Entzündung der Augenbindehäute)?

- ja (weiter mit Frage 7b)
- nein (weiter mit Frage 8)

b. Wenn ja, wer leidet an welcher Erkrankung:

- | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Neurodermitis: | <input type="checkbox"/> Vater | <input type="checkbox"/> Mutter | <input type="checkbox"/> Kind | <input type="checkbox"/> Bruder | <input type="checkbox"/> Schwester |
| Allergisches Asthma: | <input type="checkbox"/> Vater | <input type="checkbox"/> Mutter | <input type="checkbox"/> Kind | <input type="checkbox"/> Bruder | <input type="checkbox"/> Schwester |
| Allergische Rhinokonjunktivitis: | <input type="checkbox"/> Vater | <input type="checkbox"/> Mutter | <input type="checkbox"/> Kind | <input type="checkbox"/> Bruder | <input type="checkbox"/> Schwester |

8 a. Bemerken Sie jahreszeitliche Schwankungen des Hautzustandes der Neurodermitis?

- ja (weiter mit Frage 8b)
 nein (weiter mit Frage 9)

b. Wenn ja, in welchen Monaten beobachten Sie eine Verschlechterung des Hautzustandes?

- Januar April Juli Oktober
 Februar Mai August November
 März Juni September Dezember

c. Wenn ja, in welchem Hautareal hat sich das Hautbild verschlechtert?

- | | | | |
|-----------------------|----|---|------|
| Gesicht | Ja | / | Nein |
| Augenlider | Ja | / | Nein |
| Handrücken/ Unterarme | Ja | / | Nein |
| Stamm | Ja | / | Nein |
| Beine | Ja | / | Nein |
| Oberarme | Ja | / | Nein |

d. Falls sich die Neurodermitis im **Gesicht** gegenüber dem Winter verändert hat, wie ordnen Sie diese ein?

- stark verbessert
etwas verbessert
etwas verschlechtert
stark verschlechtert

9a. Wie wird die Neurodermitis **derzeit** behandelt (bitte zutreffendes einkreisen)?

- | | | | |
|---|----|---|------|
| Pflege | ja | / | nein |
| Desinfizierende Cremes (z.B. Triclosan) | ja | / | nein |
| Kortison (Creme/ Salbe) | ja | / | nein |
| Kortison (Tabletten) | ja | / | nein |
| Elidel Creme | ja | / | nein |
| Protopic Salbe | ja | / | nein |
| Antihistaminika (Tabletten) | ja | / | nein |

Anderes: _____

b. Wie wurde die Neurodermitis *im Zeitraum der Birkenpollenflugsaison im letzten Jahr (April/ Mai 2009)* behandelt (bitte zutreffendes einkreisen)?

Pflege	ja	/	nein
Desinfizierende Cremes (z.B. Triclosan)	ja	/	nein
Kortison (Creme/ Salbe)	ja	/	nein
Kortison (Tabletten)	ja	/	nein
Elidel Creme	ja	/	nein
Protopic Salbe	ja	/	nein
Antihistaminika (Tabletten)	ja	/	nein

Anderes: _____

c. Wie wurde die Neurodermitis *in den letzten 4 Wochen* behandelt (bitte zutreffendes einkreisen)?

Pflege	ja	/	nein
Desinfizierende Cremes (z.B. Triclosan)	ja	/	nein
Kortison (Creme/ Salbe)	ja	/	nein
Kortison (Tabletten)	ja	/	nein
Elidel Creme	ja	/	nein
Protopic Salbe	ja	/	nein
Antihistaminika (Tabletten)	ja	/	nein

Anderes: _____

10 a. Nehmen Sie derzeit Medikamente wegen anderer Erkrankungen außer Neurodermitis?

- ja (weiter mit Frage 10b)
- nein (weiter mit Frage 11)

10 b. Wenn ja, welche Medikamente aufgrund welcher Erkrankung?

Erkrankung _____ Medikament _____

Erkrankung _____ Medikament _____

Erkrankung _____ Medikament _____

11. Leiden Sie nach Verzehr von Nüssen, Stein-, Kernobst, Karotte oder Sellerie an (zutreffendes bitte einkreisen):

- a. Kribbeln im Mund? ja / nein
- b. Urtikaria (Nesselsucht)? ja / nein
- c. Luftnot? ja / nein
- d. Welche dieser Nahrungsmittel lösen die Symptome aus?
- Nüsse Steinobst Kernobst Karotte Sellerie
- e. In welchem Zeitraum treten die Symptome auf?
- ganzjährig
- in den Monaten
- Januar April Juli Oktober
- Februar Mai August November
- März Juni September Dezember

12. Leiden Sie nach Verzehr von Soja an (zutreffendes bitte einkreisen):

- a. Kribbeln im Mund? ja / nein
- b. Urtikaria (Nesselsucht)? ja / nein
- c. Luftnot? ja / nein

13 a. Haben Sie bereits eine Hyposensibilisierungsbehandlung („Impfbehandlung“) erhalten?

- ja (weiter mit Frage 13b)
- nein

b. Wenn ja,

- mit welchem Allergenextrakt?
 - Gräserpollen
 - Birkenpollen
 - Hausstaubmilben
 - andere
- in welchem Zeitraum?
von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____

- haben sich die Symptome der Neurodermitis während oder nach der Hyposensibilisierungsbehandlung geändert?

- ja
 - gebessert
 - verschlechtert
- nein

- c. Haben sich die Symptome der Nahrungsmittelallergie während oder nach der Hyposensibilisierungsbehandlung geändert?

- ja, gebessert

Welche Nahrungsmittel betreffend?

- Nüsse
- Steinobst
- Kernobst
- Karotte
- Sellerie

Welche Symptome?

- Kribbeln im Mund
- Urtikaria (Nesselsucht)
- Luftnot

- ja, verschlechtert

Welche Nahrungsmittel betreffend?

- Nüsse
- Steinobst
- Kernobst
- Karotte
- Sellerie

Welche Symptome?

- Kribbeln im Mund
- Urtikaria (Nesselsucht)
- Luftnot

- nein Die Symptome haben sich nicht geändert.

Wir bedanken uns bei Ihnen für das Ausfüllen des Fragebogens !

Studie: Einfluss einer mehrfach täglich durchgeführten Applikation einer Pflegecreme auf die Birkenpollenallergen-induzierte Exazerbation bei Patienten mit atopischem Ekzem (AE)- eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten während der Birkenpollensaison 2010 in Norddeutschland

DLQI
Score

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS-FRAGEBOGEN*

Datum: / /
 Bogen-Nr.: T / M / J
 Patienten-Initialen: Diagnose: _____

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10.	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

- 5 Fragebogen (FB) für Neurodermitis-Patienten während der Studie (Patienten, die Pflegelotion zur Verfügung gestellt bekommen)

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

**Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie**

Universitäts-Hautklinik

Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Schittenhelmstraße 7, D-24105 Kiel

**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

16.02.2009

Studie: Einfluss einer mehrfach täglich durchgeführten Applikation einer Pflegeelotion auf die Birkenpollenallergen-induzierte Exazerbation bei Patienten mit atopischem Ekzem (AE)- eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten während der Birkenpollensaison 2010 in Norddeutschland

***Fragebogen (FB) für Neurodermitis- Patienten während der Studie
(Patienten, die Pflegeelotion zur Verfügung gestellt bekommen)***

Initialen

Datum

Bogen-Nr. I_I_I

Visite:

Alter

Geschlecht

Geburtsmonat

Hat sich der Hautzustand im **Gesicht** seit der letzten Visite verändert?

ja nein

wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?

stark verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>

Nur bei Verschlechterung: Welche/s Hautareal/e des **Gesichtes** war/en besonders betroffen?

Stirn	<input type="checkbox"/>
Augenlider	<input type="checkbox"/>
Nase	<input type="checkbox"/>
Mund	<input type="checkbox"/>
Wangen	<input type="checkbox"/>

Hat sich der Hautzustand des **Halses / Nacken** seit der letzten Visite verändert?

ja nein

wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?

stark verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>

Hat sich der Hautzustand der **Unterarme** seit der letzten Visite verändert?

ja nein

wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?

stark verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>

Hat sich der Hautzustand der **Hände / Handrücken** seit der letzten Visite verändert? ja nein

wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?

stark verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>

Haben Sie Medikamente eingesetzt? ja nein

wenn ja, welche?

Kortison (Creme/Salbe)	<input type="checkbox"/>
Kortison (Tabletten)	<input type="checkbox"/>
Elidel Creme	<input type="checkbox"/>
Protopic Salbe	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>
welche _____	

Haben Sie regelmäßig das zur Verfügung gestellte Pflegeprodukt benutzt (jeweils bevor Sie nach draußen gegangen sind)? ja nein

Wie ordnen Sie die Wirkung des Eincremens hinsichtlich der dann folgenden Birkenpollenbelastung im Freien ein?

stark verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>
ohne Veränderung	<input type="checkbox"/>

Wie haben Sie das Pflegeprodukt vertragen?

- sehr gut
- gut
- mittel
- schlecht
- sehr schlecht

Falls Sie die Verträglichkeit als schlecht/sehr schlecht beschrieben haben, wie äußert sich diese Unverträglichkeit?

- Rötung
- Juckreiz, Kribbeln
- Trockene Haut
- Verschlechterung der Neurodermitis

Wir bedanken uns bei Ihnen für das Ausfüllen des Fragebogens!

Fragebogen (FB) für Neurodermitis- Patienten während der Studie (Patienten, die ihre üblichen Pflegecremes benutzen)

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

**Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie**

Universitäts-Hautklinik

Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz
UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Schittenhelmstraße 7, D-24105 Kiel

**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

16.02.2009

Studie: Einfluss einer mehrfach täglich durchgeführten Applikation einer Pflegelotion auf die Birkenpollenallergen-induzierte Exazerbation bei Patienten mit atopischem Ekzem (AE)- eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten während der Birkenpollensaison 2010 in Norddeutschland

Fragebogen (FB) für Neurodermitis- Patienten während der Studie (Patienten, die ihre üblichen Pflegecremes benutzen)

Initialen:

Datum

Bogen-Nr. I _ I _ I

Visite:

Alter

Geschlecht

Geburtsmonat

Hat sich der Hautzustand im **Gesicht** seit der letzten Visite verändert?

	ja	nein
wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stark verbessert	<input type="checkbox"/>	
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>	
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>	
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>	

Nur bei Verschlechterung: Welche/s Hautareal/e des **Gesichtes** war/en besonders betroffen?

Stirn	<input type="checkbox"/>
Augenlider	<input type="checkbox"/>
Nase	<input type="checkbox"/>
Mund	<input type="checkbox"/>
Wangen	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>
welche _____	

Hat sich der Hautzustand des **Halses / Nacken** seit der letzten Visite verändert?

	ja	nein
wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stark verbessert	<input type="checkbox"/>	
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>	
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>	
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>	

Hat sich der Hautzustand der **Unterarme** seit der letzten Visite verändert?

	ja	nein
wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stark verbessert	<input type="checkbox"/>	
etwas verbessert	<input type="checkbox"/>	
etwas verschlechtert	<input type="checkbox"/>	
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>	

Hat sich der Hautzustand der **Hände / Handrücken** seit der letzten Visite verändert? ja nein

wenn ja, wie ordnen Sie diese ein?

stark verbessert
etwas verbessert
etwas verschlechtert
stark verschlechtert

Haben Sie Medikamente eingesetzt? ja nein

wenn ja, welche?

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

welche _____

Haben Sie regelmäßig Pflegeprodukte benutzt? ja nein

Wir bedanken uns bei Ihnen für das Ausfüllen des Fragebogens.

Arztstempel

Um die Behandlung Ihrer Allergie und die Dosisung der zur Behandlung notwendigen Medikamente den jeweiligen Erfordernissen anzupassen, sind genaue Angaben über Allergien, Häufigkeit und Dauer ihrer Beschwerden notwendig.
 Durch genaue und regelmäßige Ausfüllen dieses Tagebuches helfen Sie dem Arzt sehr wichtige Informationen. Diese geben einen Einblick bezüglich des Behandlungsverlaufes bzw. eventuell vorzunehmender Anpassungen der Therapie.
 Bitte nennen Sie ersichtlich Einnahmungen durch Arzneizusatz im Tagebuch vor.

Rezeptnummer:
 Anzahl:

Kalendermonat/Jahr		Bemerkungen:							
Kalendertag	An welchen Organen und wie stark äußern sich die Beschwerden? (K = leicht, XX = mittel, XXX = stark)				Wann die Beschwerden zu m Ereignis?	Bei welcher Witterung (überwiegend)?		#Nacht Wachkomas nahmen Stärke?	... mit welcher Dosisung?
	AUG	HAAR	BRONCHIEN	HAUT		TRÜBE	FOUCHT		
Beispiel	XX	XXX	X		2,5	X		Markenname	2x täglich
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23	XX	XXX	X					Markenname	2x täglich
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									

Studie: Einfluss einer mehrfach täglich durchgeführten Applikation einer Pflegecreme auf die Birkenpollenallergen-induzierte Exazerbation bei Patienten mit atopischem Ekzem (AE)- eine prospektive Untersuchung an AE-Patienten während der Birkenpollensaison 2010 in Norddeutschland

Visuelle Analogskala Juckreiz/ Schlaflosigkeit

SCORAD

Bogen-Nr.

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 keiner Beeinträchtigung des Schlafes, 10 entspricht völliger Schlaflosigkeit.

0 10

Bewertung des Hautstatus im Gesicht durch die Patienten
Prozentuale Anteile der Patientengruppen

Visite	V 1		V 2		V 3		V 4		V 5	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Starke Verbesserung	2,63	2,7	7,89	0	7,89	0	0	5,41	10,53	5,41
Leichte Verbesserung	31,58	13,51	31,58	16,22	15,79	13,51	23,68	13,13	13,16	10,81
Leichte Verschlechterung	13,16	27,03	13,16	21,62	26,32	24,32	5,26	18,92	2,63	24,32
Starke Verschlechterung	0	2,7	2,63	2,7	0	0	2,63	0	2,63	5,41
Stabil	42,11	43,34	39,47	54,05	42,11	56,76	60,53	48,65	65,79	43,24
Keine Angabe	10,53	10,81	5,26	5,41	7,89	5,41	7,89	13,13	5,26	10,81

Bewertung des Hautstatus am Hals/Nacken durch die Patienten
Prozentuale Anteile der Patientengruppen

Visite	V 1		V 2		V 3		V 4		V 5	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Starke Verbesserung	2,63	5,41	2,63	2,7	7,89	0	0	0	5,26	10,81
Leichte Verbesserung	10,53	8,11	13,16	18,92	7,89	24,32	13,16	10,81	18,42	2,7
Leichte Verschlechterung	15,79	24,32	21,05	18,92	15,79	13,51	10,53	21,62	5,26	13,51
Starke Verschlechterung	0	2,7	0	0	0	0	10,53	2,7	2,63	5,41
Stabil	60,53	48,65	55,26	54,05	60,53	56,76	57,89	51,35	63,16	56,76
Keine Angabe	10,53	10,81	7,89	5,41	7,89	5,41	7,89	13,51	5,26	10,81

Bewertung des Hautstatus an den Unterarmen durch die Patienten
Prozentuale Anteile der Patientengruppen

Visite	V 1		V 2		V 3		V 4		V 5	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Starke Verbesserung	2,63	0	7,89	0	5,26	2,7	0	2,7	5,26	5,26
Leichte Verbesserung	10,53	8,11	13,16	5,41	13,16	8,11	13,16	13,51	13,16	8,11
Leichte Verschlechterung	21,05	13,51	5,26	18,92	13,16	24,32	10,53	16,22	15,79	24,32
Starke Verschlechterung	0	2,7	2,63	8,11	2,63	2,7	2,63	0	0	5,26
Stabil	55,26	64,86	63,16	62,16	57,89	56,76	65,79	54,05	60,53	51,35
Keine Angabe	10,53	10,81	7,89	5,41	7,89	5,41	7,89	13,51	5,26	10,81

Bewertung des Hautstatus an den Händen durch die Patienten
Prozentuale Anteile der Patientengruppen

Visite	V 1		V 2		V 3		V 4		V 5	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Starke Verbesserung	0	0	5,26	2,7	5,26	5,41	0	0	5,26	0
Leichte Verbesserung	31,58	5,41	15,79	5,41	18,42	8,11	5,26	13,51	26,32	13,51
Leichte Verschlechterung	13,16	18,92	23,68	21,62	21,05	21,62	10,53	13,51	13,16	18,92
Starke Verschlechterung	0	8,11	0	5,41	5,26	2,7	5,26	2,7	0	2,7
Stabil	44,74	56,76	50	59,46	42,11	54,05	71,05	56,76	50	54,05
Keine Angabe	10,53	10,81	5,26	5,41	7,89	8,11	7,89	13,51	5,26	10,81

Danksagung

Ich bedanke mich bei all jenen Personen, die mich auf meinem Weg zur Anfertigung der Dissertation stets unterstützt haben und mir immer motivierend zur Seite standen. Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst, für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Art der wissenschaftlichen Betreuung, für ihr Vertrauen im Rahmen der Studiendurchführung, für ihre konstruktiven Anregungen und fachlichen Gespräche bei der Anfertigung der Dissertationsschrift. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Schwarz als Direktor der Universitäts-Hautklinik Kiel dafür, dass er mir in der Phase der Datenerhebung einen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt hat und für die engagierte Vorlesung Dermatologie, durch die ich den ersten Zugang zu diesem spannenden Fachbereich erhielt.

Außerdem gilt mein Dank den zahlreichen Probanden dieser Studie, die durch ihre Teilnahme und Zuverlässigkeit wesentlich zum Gelingen der Datenerhebung beigetragen haben. Mein Dank richtet sich auch an die Mitarbeiter der Firma Beiersdorf AG Eucerin für die freundliche Bereitstellung des Studienpräparats und an Frau Ute Dickschat für ihre fachkundige Beratung im Bereich Statistik.

Großer Dank gebührt meinen langjährigen Freundinnen für ihre starke Verbundenheit und liebevolle Unterstützung in Phasen großer Arbeitsbelastung. Tina Heilmann hat mir insbesondere während der sehr zeitintensiven Untersuchungsphase oftmals „den Rücken freigehalten“. Henrike Bierkarre war nicht nur bei organisatorischen und fachlichen Herausforderungen eine große Hilfe, sondern auch im Privaten eine vertraute Wegbegleiterin. Inka Tourgman hat mir durch ihren unermüdlichen moralischen Beistand mehr als einmal „frischen Rückenwind“ verliehen.

Meinem Freund Timo Kepp danke ich für seine geduldige Rücksichtnahme. Seine hilfreichen Anmerkungen und motivierenden Worte haben zur Fertigstellung dieser Arbeit ebenso beigetragen wie seine fachkundige Beratung in allen Verarbeitungs- und Formatierungsfragen. Besonders dankbar bin ich meiner Familie und meinen Eltern, die mich stets mit verlässlicher Hilfsbereitschaft, großem Verständnis und Fürsorge begleitet haben. Meinen Eltern widme ich diese Arbeit.