

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

INTERLEUKIN 31 UND JUCKREIZ BEI KINDERN MIT ATOPISCHEM EKZEM

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ANNA MARIA EISENBERG

aus

Posen (Polen)

Kiel 2019

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Regina Fölster-Holst

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Petra Bacher

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Januar 2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 08. Januar 2020

gez.: Priv.-Doz. Dr. Katharina C. Kähler
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Das atopische Ekzem.....	1
1.1.1 Allgemeines.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	1
1.1.3 Klinisches Bild.....	3
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.1.5 Therapie.....	5
1.2 Juckreiz.....	6
1.2.1 Mechanismus und Einteilung des Juckreizes.....	6
1.2.2 Juckreiz bei atopischem Ekzem.....	9
1.3 Interleukin-31 und seine Rezeptoren.....	11
1.4 Fragestellung.....	14
2 Probanden, Materialien und Methoden.....	15
2.1 Patientenauswahl.....	15
2.2 Datenerhebung.....	15
2.2.1 Anamnese.....	15
2.2.2 Dermatologische Untersuchung einschließlich der Bestimmung des Schweregrades (SCORAD).....	16
2.3 Blutuntersuchung.....	18
2.4 Zustimmung der Eltern zur Teilnahme an der Studie (Einverständniserklärung der Eltern und Genehmigung durch die Ethikkommission).....	18
2.5 Statistische Analyse.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Charakteristika der Patienten und Kontrollen.....	20
3.2 Familien-Anamnese.....	21
3.2.1 Atopische Erkrankungen bei Eltern von Kindern mit atopischem Ekzem.....	21
3.2.2 Atopisches Ekzem bei Eltern von Kindern mit atopischem Ekzem.....	23
3.3 Schweregrad (SCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	25
3.3.1 Deskriptive Statistik des SCORAD.....	25
3.3.2 Gesamt-SCORAD.....	26
3.3.3 Objektiver SCORAD.....	28
3.3.4 Subjektiver SCORAD.....	29
3.3.4.1 Schlaflosigkeit anhand der visuellen Analogskala.....	30
3.3.4.2 Juckreiz anhand der visuellen Analogskala.....	31
3.3.4.3 Juckreiz und Schlaflosigkeit.....	33
3.3.5 Bestimmung des Schweregrades (objektiver und subjektiver SCORAD).....	34
3.4 Interleukin-31-Serumspiegel bei Patienten mit atopischem Ekzem.....	34

3.4.1	Interleukin-31	34
3.4.2	Interleukin-31-Serumspiegel und Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD).....	38
3.4.3	Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel und dem Schweregrad des atopischen Ekzems (objektiver und subjektiver SCORAD)	39
3.5	Immunglobulin-E-Serumspiegel	42
3.5.1	Konzentration des Immunglobulin-E-Serumspiegels.....	42
3.5.2	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und Gesamt-Immunglobulin-E-Serumspiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	43
4	Diskussion	45
4.1	Charakterisierung der Patienten und Kontrollen hinsichtlich des Geschlechts.....	45
4.2	Familienanamnese (Eltern) bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	45
4.3	Schweregrad des atopischen Ekzems	46
4.4	Interleukin-31-Serumspiegel und Zusammenhang mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems	47
4.5	Interleukin-31-Serumspiegel und Zusammenhang mit Juckreiz und Schlaflosigkeit	48
4.6	Interleukin-31-Serumspiegel und Zusammenhang zum Gesamt-IgE-Serumspiegel	49
5	Zusammenfassung.....	50
6	Literaturverzeichnis	51
7	Anhang	62
7.1	Anhang 1	62
7.2	Anhang 2	63
7.3	Anhang 3	65
7.4	Anhang 4	66
7.5	Anhang 5.....	67
7.5.1	Geschlecht und Gesamt SCORAD.....	67
7.5.2	Alter und Gesamt-SCORAD	67
7.5.3	Juckreiz und Schlaflosigkeit.....	67
7.5.4	Objektiver und subjektiver SCORAD	68
7.5.5	Alter und Interleukin-31.....	68
7.5.6	Geschlecht und Interleukin-31	68
7.5.7	Zusammenhang zwischen Gesamt-Immunglobulin-E Serumspiegel und Interleukin-31-Serumsiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem	68
7.6	Anhang 6	70
8	Danksagung	74

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Kriterien nach Hanifin und Rajka ³⁶	5
Tab. 2:	Regionen des Gehirns, die mit Juckreiz verbunden sind	7
Tab. 3:	Klassifikation des Juckreizes, die beim International Forum for the Study of Itch, Heidelberg, entstanden ist (2007)	9
Tab. 4:	Verschiedene Arten des Interleukin-31-Rezeptors und deren Funktion....	12
Tab. 5:	Funktion des Interleukin-31 und Interleukin-31-Rezeptors beim Menschen	13
Tab. 6:	Schweregrad der subjektiven Beschwerden anhand der visuellen Analogskala nach Reich et al ⁴⁸	17
Tab. 7:	Charakteristika der Patienten und Kontrollen	20
Tab. 8:	Häufigkeit atopischer Erkrankungen der Elternteile des Kindes mit atopischem Ekzem	22
Tab. 9:	Anzahl der Kinder mit atopischem Ekzem, bei denen ein Elternteil oder beide Eltern unter atopischen Erkrankungen leiden	22
Tab. 10:	Atopisches Ekzem der Elternteile des Kindes mit atopischem Ekzem.....	24
Tab. 11:	Anzahl der Kinder mit atopischem Ekzem, bei denen ein Elternteil oder beide Eltern unter atopischem Ekzem leiden	24
Tab. 12:	Deskriptive Statistiken für Variablen auf der Ordinalskala gemessen	26
Tab. 13:	Schweregrad (gesamt-, objektiv-, subjektiv-SCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem	26
Tab. 14:	Schweregrad (SCORAD) des atopischen Ekzems bei den betroffenen Kindern	27
Tab. 15:	Durchschnittlicher objektiver SCORAD-Wert (oSCORAD) abhängig vom Alter der Kinder mit atopischem Ekzem	29
Tab. 16:	Schweregrad der Schlaflosigkeit bei den Kindern mit atopischem Ekzem anhand der visuellen Analogskala nach Reich et al. ⁴⁸	30
Tab. 17:	Schweregrad des Juckreizes bei den Kindern mit atopischem Ekzem anhand der visuellen Analogskala nach Reich et al. ⁴⁸	31
Tab. 18:	Deskriptive Statistik für den Interleukin-31-Serumspiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem sowie bei den gesunden Kindern.....	35
Tab. 19:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und Gesamt-SCORAD (gSCORAD)	38
Tab. 20:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und subjektivem und objektivem SCORAD (sSCORAD, oSCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem	39
Tab. 21:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel sowie Schlaflosigkeit und Juckreiz bei den Kindern mit atopischem Ekzem	40

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Anfälligkeitsloci, die bei Genomuntersuchungen für Asthma, atopisches Ekzem, Psoriasis und Autoimmunerkrankungen identifiziert wurden ¹⁷	2
Abb. 2:	Histopathologie der Haut bei atopischem Ekzem.....	4
Abb. 3:	Der Weg des Signals von der Haut bis zum Gehirn.....	8
Abb. 4:	Neurodermitis-Kreislauf.....	10
Abb. 5:	Darstellung der visuellen Analogskala nach Reich et al. ⁴⁸	16
Abb. 6:	Häufigkeit atopischer Erkrankungen (allergisches Asthma, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem) der Eltern der Kinder mit atopischem Ekzem	23
Abb. 7:	Atopisches Ekzem der Eltern der Kinder mit atopischem Ekzem	25
Abb. 8:	Schweregrad (SCORAD) in den Altersgruppen bei den Kindern mit atopischem Ekzem	28
Abb. 9:	Schweregrad (objektiver SCORAD) in den Altersgruppen bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	29
Abb. 10:	Schweregrad der Schlaflosigkeit bei den Kindern mit atopischem Ekzem, abhängig vom Geschlecht.....	30
Abb. 11:	Schweregrad des Juckreizes bei den Kindern mit atopischem Ekzem, abhängig vom Geschlecht.....	32
Abb. 12:	Streudiagramm, Zusammenhang zwischen Schlaflosigkeit und Juckreiz	33
Abb. 13:	Streudiagramm, Zusammenhang zwischen objektivem und subjektivem Schweregrad (oSCORAD und sSCORAD)	34
Abb. 14:	IL-31-Serumspiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem und den gesunden Kindern	35
Abb. 15:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und Alter der Kinder mit atopischem Ekzem	36
Abb. 16:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und Geschlecht bei den Kindern mit atopischem Ekzem	37
Abb. 17:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und Gesamt-SCORAD (gSCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	38
Abb. 18:	Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und a) objektivem SCORAD und b) subjektivem SCORAD	40
Abb. 19:	Streudiagramm, Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel und dem Juckreiz bei den Kindern mit atopischem Ekzem	41
Abb. 20:	Streudiagramm, Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel und der Schlaflosigkeit bei den Kindern mit atopischem Ekzem	42

Abb. 21: Konzentration des Gesamt-Immunglobulin-E-Serumspiegels bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	43
Abb. 22: Streudiagramm, Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel und Gesamt-Immunglobulin-E-Serumspiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Atopische Dermatitis
AE	Atopisches Ekzem
CDSN	Corneodesmosin
cIL-31	von Hunden gewonnenes Interleukin 31
DOCK8	Dedicator of cytokinesis 8
ECP	eosinophiles cationisches Protein
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FLG	Filaggrin
HPC	Hematopoietic progenitor cell – hämatopoetische Vorläuferzelle
ICE	Intestinal epithelial cells
IgE	Immunglobulin E
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-13	Interleukin 13
IL-31	Interleukin 31
IL-31RA	Interleukin 31 Rezeptor
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NGF	Nerve Growth Factor
NRS	Numerische Ratingskala
OSMR	Oncostatin M Receptor
p	Wahrscheinlichkeit
pg	Pikogramm
SCORAD	Severity Scoring Of Atopic Dermatitis
gSCORAD	Gesamt Severity Scoring Of Atopic Dermatitis
oSCORAD	objektiver Severity Scoring Of Atopic Dermatitis
sSCORAD	subjektiver Severity Scoring Of Atopic Dermatitis
SD	mittlere Fehler, Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SMA	Pre-Supplementary Motor Area
St.	Stratum
Tab.	Tabelle
Th 2	Lymphozyten Th2
ZNS	Zentrales Nervensystem
VAS	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

1.1 Das atopische Ekzem

1.1.1 Allgemeines

Zu den häufigsten Hauterkrankungen des Menschen gehört das atopische Ekzem (AE), das auch als Neurodermitis oder atopische Dermatitis bezeichnet wird ¹.

Es kann jede Altersgruppe treffen, allerdings sind Kinder am häufigsten betroffen. Die Erkrankung ist schon seit mehreren Jahrhunderten bekannt ^{1,2}; erstmals beschrieben wurde sie 1808 durch Robert Willan ³. Im Jahr 1923 haben Arthur Coca und Robert Cooke als Erste diese Erkrankung zusammen mit Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis dem atopischen Formenkreis zugeordnet ⁴. Die Bezeichnung „atopic dermatitis“ und „atopic eczema“ haben Fred Wise und Marion Sulzberger erst 10 Jahre später, im Jahr 1933 eingeführt. Die beiden Wissenschaftler charakterisierten das atopische Ekzem als eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die mit starkem Juckreiz, Erythem und trockener Haut verbunden ist ⁵⁻⁷. Diese Definition und auch der Name sind bis heute gültig.

Die Prävalenz des AE steigt und hat sich in den Entwicklungsländern in den letzten drei Dekaden des 20. Jahrhunderts verdreifacht ⁸. In Europa sind 10–12 % der Population betroffen ⁹, 13–15 % Kinder und 2–10 % Erwachsene ⁸. In Deutschland wird die Prävalenz bei Vorschulkindern zwischen 10 und 12 % angegeben ¹⁰. Auffällig ist, dass die Erkrankung vom Wohnort abhängig ist: Menschen, die auf dem Land wohnen, erkranken deutlich seltener ^{8,11}.

1.1.2 Pathogenese

Das klinische Bild des atopischen Ekzems (AE) ist sehr heterogen, genauso wie seine Pathogenese. Zurzeit gibt es zwei Konzepte, die die Ätiopathogenese des AE zu erklären versuchen: zum einen das „inside-outside“-Konzept, das in erster Linie die Immundysregulation für die Entwicklung des AE verantwortlich macht, zum anderen das „outside-inside“-Konzept, das die Entstehung des AE primär durch die zerstörte Hautbarriere mit nachfolgenden Entzündungsreaktionen erklärt ^{12,13}. Der genaue Prozess der Entstehung des AE ist bis heute jedoch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist jedoch, dass die genetische Prädisposition, Veränderungen in der Hautbarriere und im Immunsystem eine Rolle spielen. Darüber hinaus sind Umweltein-

flüsse wie Kälte, Wärme, Luftverschmutzung, Tabakrauch, Provokationsfaktoren wie Nahrungsmittel-, Aero- und Kontaktallergien sowie *Staphylococcus aureus*, psychische Faktoren und Irritantien bedeutsam bei der Entstehung dieser Erkrankung^{14–16}.

Die molekulargenetische Forschung in der Medizin hat große Fortschritte erlangt. Dies trifft auch auf das atopische Ekzem (AE) zu. Bisher veröffentlichte Daten zeigen, dass die Prädisposition des AE polygener Natur ist¹⁷. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind unter AE leiden wird, liegt bei 50–75 %, wenn beide Eltern selbst erkrankt sind. Wenn nur ein Elternteil betroffen ist, sinkt die Wahrscheinlichkeit auf 25–30 %¹⁸. Bei homozygoten Zwillingen liegt der Prozentsatz bei 75 % und bei heterozygoten Zwillingen bei 15 %¹⁹. Wie die Abbildung 1 unten verdeutlicht, wurden schon viele unterschiedliche Loci auf verschiedenen Chromosomen entdeckt, die für Asthma und AE verantwortlich sind. Unter anderem befinden sie sich auf folgenden Chromosomen: 2q, 4q, 5q, 6q, 11q, 12q, 13q, 14q, 16q, 17q und 19q^{20–22} (Abb. 1).

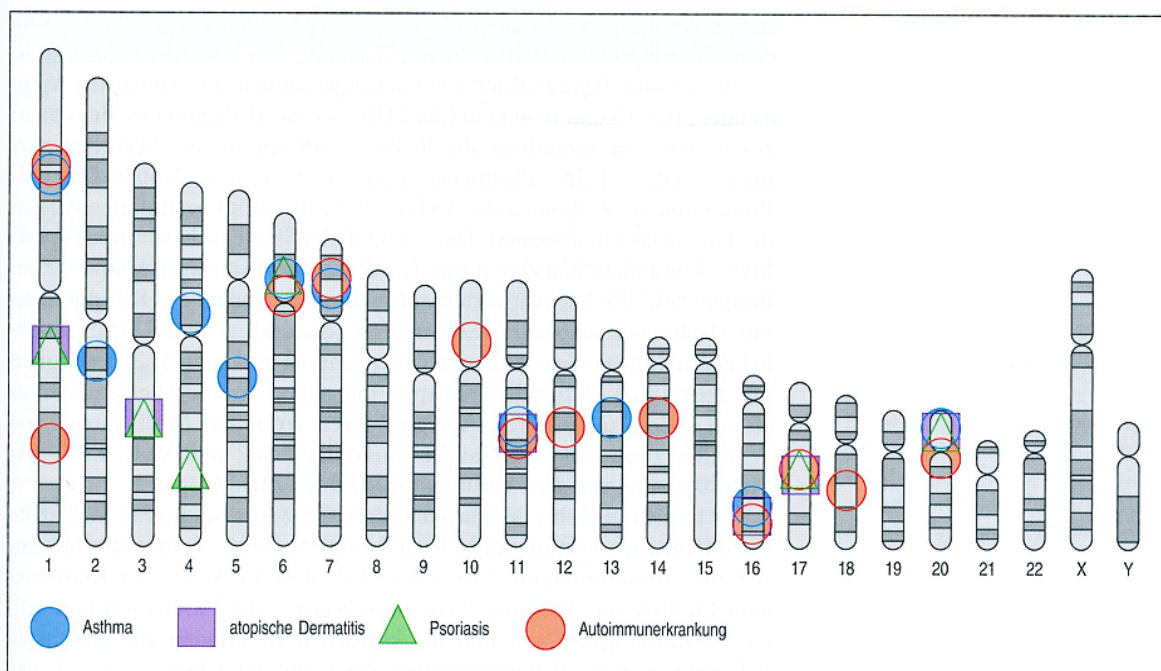


Abb. 1: Anfälligkeitsloci, die bei Genomuntersuchungen für Asthma, atopisches Ekzem, Psoriasis und Autoimmunerkrankungen identifiziert wurden¹⁷

(mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags, aus *Janeway Immunologie* von Kenneth M. Murphy)

Die Hautveränderungen werden auf eine Schädigung der epidermalen Barriere und Immundefekte zurückgeführt. Filaggrin (FLG) ist eines der Proteine, die für die schützende Struktur der Epidermis verantwortlich sind. Es unterstützt die Differenzierung der Keratinozyten in der Epidermis, aggregiert die Keratine zu Keratinozyten und

bindet im Anschluss Wasser²³. Laut verschiedener Studien ist der Mangel des FLG-Proteins bei 25–50 % der Patienten mit AE mit Mutationen im FLG-Gen verbunden²⁴. Bei der anderen Hälfte der Patienten wurde zwar keine Mutation festgestellt, jedoch ist die Menge des FLG-Proteins deutlich reduziert, was unter anderem auf die reduzierte Expression des FLG-Gens durch TH-2-Interleukine zurückzuführen ist²⁵. Diese Wirkung weist auch IL-31 auf und ist somit mit einer Zerstörung der epidermalen Barriere verbunden²⁶. Infolgedessen penetrieren Umweltstoffe wie u. a. Allergene in die Haut. Dort werden sie von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und im Anschluss den T-Lymphozyten im Lymphknoten präsentiert. Daraufhin werden verschiedene Zytokine ausgeschüttet. Th2-Lymphozyten, die für die akute Phase des AE verantwortlich sind, setzen IL-4, IL-5, IL-13 und IL-31 frei. Als Folge kommt es zu Entzündungen der Haut^{27,28}.

1.1.3 Klinisches Bild

Das atopische Ekzem (AE) zeigt ein polymorphes klinisches Bild. Zu den objektiven Beschwerden gehören Ausmaß und Intensität von Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit.

Es werden drei altersspezifische Verteilungsmuster des AE unterschieden⁸: Die infantile Phase manifestiert sich selten vor dem dritten postnatalen Monat. Meistens treten die ersten Hautveränderungen erst nach dem dritten Lebensmonat auf. In dieser Phase zeigt das Gesicht exsudative Läsionen. Häufig sind die Extremitätenstreckseiten betroffen^{14,16}. Dieses Stadium wird bei einer Subgruppe der Patienten begleitet von Beschwerden im Magen-Darm-Trakt, die bei einigen Patienten auf eine Nahrungsmittelallergie zurückgeführt werden können²⁹.

Im Kleinkind- und Grundschulalter sind die Hautveränderungen bereits an den typischen Prädilektionsstellen der Extremitätenbeugen lokalisiert. Zum klinischen Bild gehören Erythem, Schuppung, Ödem/Papelbildung, Exkoration, Lichenifikation, Nässen/Krustenbildung und Trockenheit. Die Effloreszenzen können gemeinsam oder getrennt voneinander auftreten. Im Rahmen des atopischen Marsches entwickeln ca. 30 % der Patienten ab dem zweiten Lebensjahr Asthma und ab dem vierten Lebensjahr rhinokonjunktivale Beschwerden²⁹. Vor dem fünften Lebensjahr hat sich das AE bereits bei 87 % aller Patienten manifestiert und kann dann auch weiter fortbestehen³⁰.

Stadium III betrifft das Jugend- und Erwachsenenalter. Worm et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass nur bei 20 % der betroffenen Kinder das AE im Erwachsenenalter fortbesteht³¹.

Das histologische Bild ist durch Ekzemveränderungen gekennzeichnet, die vom Stadium der Erkrankung abhängig sind. In der akut/subakuten Phase prägen Parakeratose, leichte Spongiose, Lymphozyten innerhalb der Epidermis und superfizielles perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat das Bild. Unregelmäßige psoriasisforme Epidermishyperplasie, Hypergranulose, kompakte Orthohyperkeratose, vergrößertes Kollagen und geringgradiges superfizielles perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat sind in älteren Läsionen zu erkennen³². Zudem ist die Nervenfaserdichte in den Läsionen beim AE deutlich vermehrt^{33–35}.

Die nachfolgenden histologischen Bilder (Abb. 2) verdeutlichen die Ekzemveränderungen des atopischen Ekzems. Zu erkennen sind eine massive lymphozytäre Infiltration, Parakeratose und eine breite Epidermis.

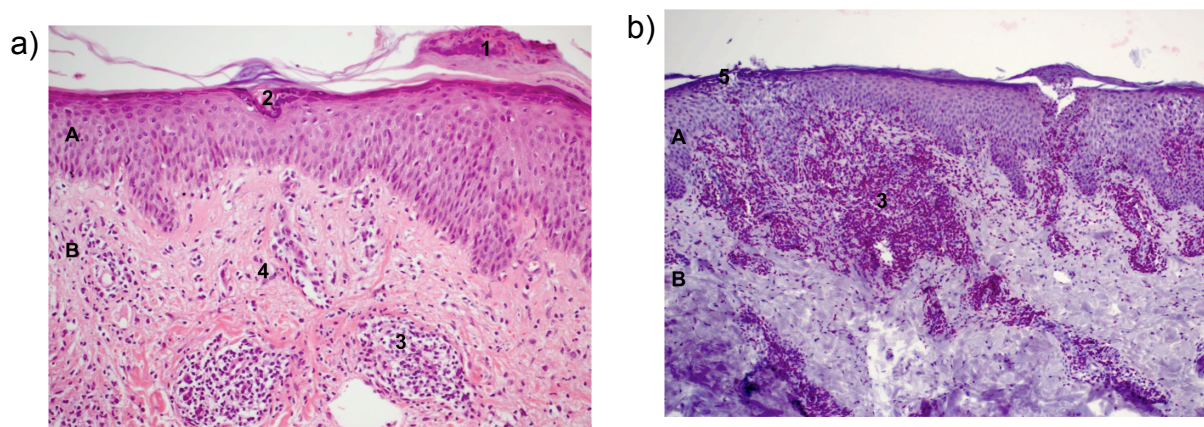


Abb. 2: a + b: Histopathologie der Haut bei atopischem Ekzem (AE)

a – stark verdickte Epidermis; b – Dermis; 1. Parakeratose, 2. Spongiose, 3. Lymphohistiocytäres Infiltrat (u. a. Lymphozyten, Eosinophile, Mastozyten), 4. einzelne Mastozyten, 5. kleine Blase in Bereich der Epidermis (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Jochen Brasch aus der Universitätsklinik Campus Kiel)

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik des atopischen Ekzems (AE) besteht aus drei Komponenten: Anamnese, klinischer Untersuchung und laborchemischer Diagnostik. Die schon ca. 1980 von Hanifin und Rajka vorgestellten Kriterien gelten bis heute³⁶. Für eine gesicherte Diagnose müssen mindestens drei Hauptkriterien und drei Nebenkriterien vorliegen. Diese Kriterien sind in der unten folgenden Tabelle (Tab. 1) aufgeführt⁷.

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Juckreiz 2. typische klinische Morphologie 3. chronischer und chronisch rezidivierender Verlauf 4. atopische Eigen- oder Familienanamnese 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Xerosis cutis 2. Verlauf wird durch Umwelt, emotionelle Faktoren beeinflusst 3. Ichthyosis vulgaris 4. Mammillenekzem 5. Cheilitis 6. Hand- und Fußekzem 7. Glanznägel 8. Pityriasis alba 9. Dirty neck 10. dunkle Augenringe 11. Anteriole subkapsuläre Katarakt 12. verminderte Schweißsekretion 13. weißer Dermographismus 14. Neigung zu Hautinfektionen 15. allergische Kriterien, Hauttest-Reaktivität vom Soforttyp (Typ I) 16. Erhöhtes IgE in Serum 17. Rezidivierende Konjunktivitis 18. Nahrungsmittelunverträglichkeit 19. Beginn im frühen Lebensalter 20. Unverträglichkeit von Wolle und Fettlösungsmittel 21. Keratokonus 22. Dennie-Morgan-Infraorbitalalte 23. Hertoghe – Zeichen 24. Pelzmützenartiger Haaransatz, perifollikuläre Akzentierung

Tab. 1: Kriterien nach Hanifin und Rajka ³⁶

Der Nachweis eines erhöhten Gesamt-IgE gehört zu den Minorkriterien nach Hanifin und Rajka ³⁶.

Zur Bestimmung des Schweregrades des AE wird das Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) eingesetzt. Es berücksichtigt nicht nur das klinische Bild, sondern auch subjektive Parameter wie Juckreiz und Schlaflosigkeit.

1.1.5 Therapie

Aufgrund der multifokalen Pathogenese des atopischen Ekzems (AE) ist die Therapie extrem schwierig. In den letzten Jahren wurde eine Stufentherapie entwickelt, die aus vier Pfeilern besteht.

Zum Hauptpfeiler der Behandlung gehört die Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren. Die gestörte Hautbarriere erfordert Pflegemaßnahmen, deren Wirkung durch Zusatz von Lipiden, Harnstoff, Glycerin und Milchsäure unterstützt wird^{7,27}.

Das AE ist mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden, nicht nur für die Patienten, sondern auch für deren Familien. Patientenschulungen, die von Ärzten, Psychologen und Ökotrophologen geleitet werden, haben sich als wichtige Komponenten in der Behandlung des AE erwiesen²⁷.

Exazerbationen erfordern die Verordnung von antientzündlichen, antimikrobiellen und/oder antiseptischen Externa^{7,27}.

Bei schwerem Krankheitsbild ist die systemische Therapie indiziert. Dazu gehören Medikamente wie Ciclosporin, orale Glukokortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil. Das seit 1. Dezember 2017 zur Behandlung des moderaten bis schweren AE zugelassene Dupilumab, ein IL-4/IL-13-Rezeptorantagonist, hat sich bewährt. Zu weiteren Therapieoptionen zählen Photo- und Klimatherapie²⁷.

1.2 Juckreiz

1.2.1 Mechanismus und Einteilung des Juckreizes

Juckreiz begleitet viele verschiedene Erkrankungen. Um 1660 hat Hafrenreff Juckreiz als unangenehme, zum Kratzen führende Empfindung beschrieben. Diese Definition gilt bis heute³⁷.

Zur Frage der Entstehung des Juckreizes gibt es zwei Theorien: die Intensitätstheorie und die Spezifitätstheorie. Der ersten Theorie zufolge ist Pruritus eine Art unterschwelliger Schmerz. Dies bedeutet, dass eine schwache Reizung der Nozizeptoren Juckreiz, aber eine starke Reizung derselben Rezeptoren Schmerz verursacht³⁸. Nach der zweiten Theorie, der Spezifitätstheorie, wird Juckreiz durch eigenständige „Juckreiz“-Fasern zum ZNS fortgeleitet³⁹.

Die Rezeptoren für den Pruritus befinden sich in den unteren Schichten der Epidermis sowie im Stratum papillare, der oberen Schicht der Dermis. Das sind freie, unmyelinisierte Nervenenden^{40,41}, die durch verschiedene Mediatoren aktiviert werden, unter anderem Azetylcholin, Endovanilloid, Endocannabinoid, Kallikrein, Protease, Prostaglandin, Thromboxan A2, Leukotriene, Nerve Growth Factor (NGF) und Serotonin. Diese Mediatoren werden durch die Mastzellen, Lymphozyten und

Endothelzellen produziert. Danach geht der Impuls durch zwei verschiedene Fasern, C und A δ , bis zum Hinterhorn des Rückenmarks und dann weiter bis zum Thalamus. Die C-Fasern sammeln die Informationen, die zum großen Teil von den nicht weiter definierten flächenhaften Arealen kommen. Im Gegensatz dazu sammeln die A δ -Fasern die Impulse von einem genau bestimmten Punkt ein. Alle Impulse führen dann direkt zum Thalamus ⁴²⁻⁴⁴.

Alle Informationen gelangen am Ende zur Hirnrinde, in der sich verschiedene Regionen befinden. Dazu gehören:

1. Prämotorisches und primär-motorisches Areal (dorsaler anteriorer cingulärer Kortex)
2. Inferiorer parietaler Kortex
3. Dorsaler präfrontaler Kortex
4. Insular-Kortex
5. Thalamus

Die Funktionen der entsprechenden Regionen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 2, Abb. 3) ^{45,46}.

	Region	Funktion
1.	Prämotorisches Areal (lateral auf der Konvexität der Hirnoberfläche, vor dem primär-motorischen Areal) und primär-motorisches Areal (überwiegender Teil auf der Rindenwölbung vor der Zentralfurche (Gyrus praecentralis))	Motorische Aktion zu selbst initiierten Bewegungen sowie der Impuls/Befehl zur Ausführung der motorischen Aktion
2.	Inferiorer parietaler Kortex	Lokalisation des Juckreizes, ist an der räumlichen Repräsentation des intra- und extrapersonalen Raums beteiligt und wirkt als Verbindungsbereich zwischen Thalamus, Insular-, anteriorem cingulärem Kortex und präfrontalem Kortex
3.	Dorsaler präfrontaler Kortex	Kognitive, evaluative, aufmerksamkeitsabhängige Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionen
4.	Insular-Kortex	Subjektive Empfindungen
5.	Thalamus	Erkennung, Lokalisierung, Diskriminierung, Intensivität des Juckreizes

Tab. 2: Regionen des Gehirns, die mit Juckreiz verbunden sind

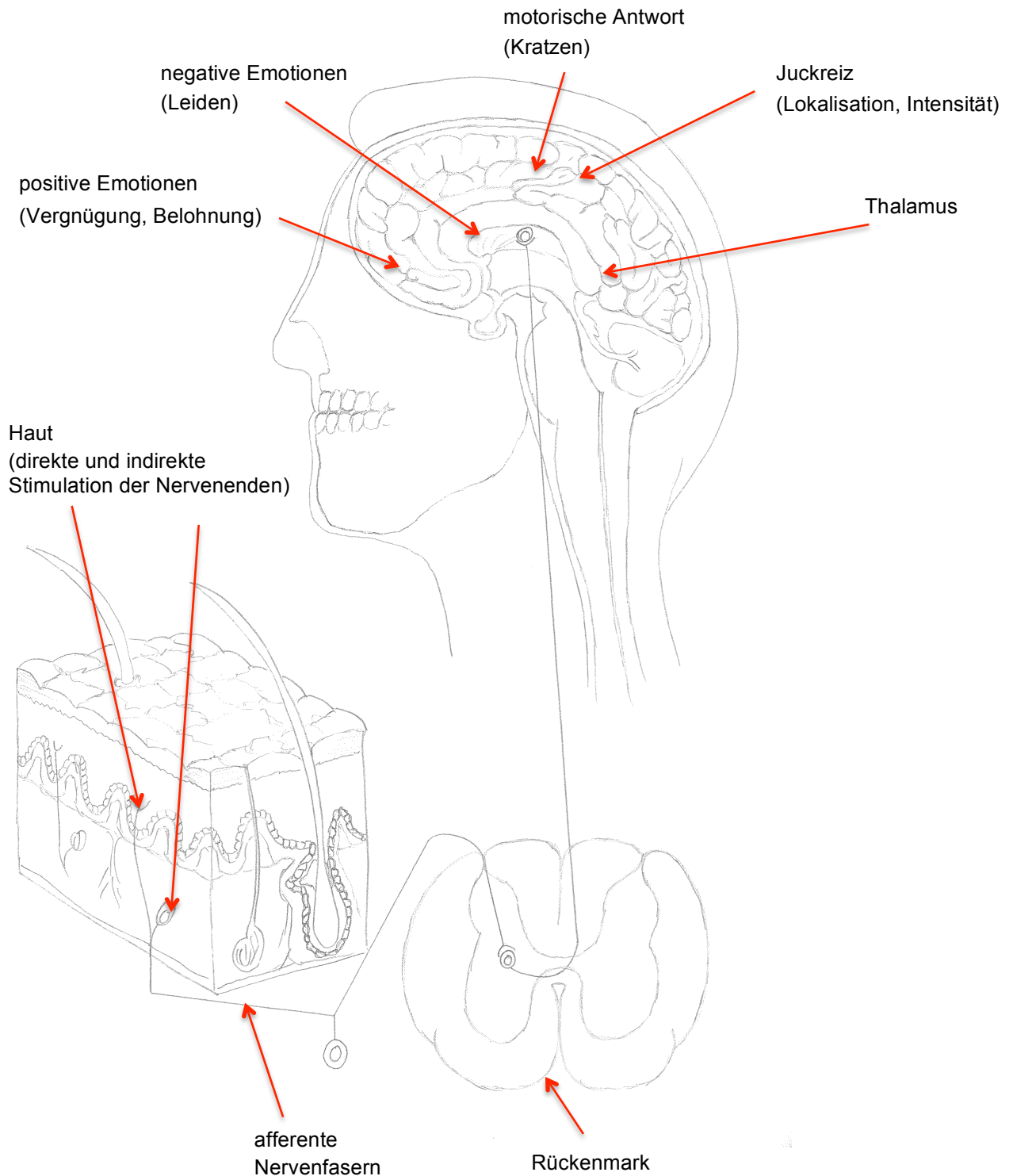


Abb. 3: Der Weg des Signals von der Haut bis zum Gehirn

In Anlehnung an Prof. Dr. hab. n. med. Jacek Szepletowski (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. hab. n. med. Jacek Szepletowski)

Es gibt verschiedene Unterteilungen des Juckreizes, die Zeit, Pathomechanismus und/oder klinisches Bild berücksichtigen. Ein Juckreiz, der kürzer als sechs Wochen dauert, wird als akut bezeichnet. Dauert er länger als sechs Wochen an, handelt es sich um einen chronischen Juckreiz ⁴⁷.

2003 haben Twycross et al. eine andere Einteilung vorgestellt ³⁹. Sie basiert auf der Genese des Juckreizes und besteht aus vier Gruppen:

1. Gruppe: dermatologischer Juckreiz
2. Gruppe: neuropathischer Juckreiz
3. Gruppe: neurogener Juckreiz
4. Gruppe: psychogener Juckreiz

Das International Forum for the Study of Itch mit Sitz in Heidelberg hat im Jahr 2007 eine neue Klassifikation vorgestellt, die alle Aspekte des Juckreizes in Betracht zieht. Hierbei werden die klinische Manifestation und die zugrunde liegende Erkrankung berücksichtigt (Tab. 3) ^{44,47}.

Klinische Manifestation	
I. Gruppe	Pruritus auf primär veränderter, entzündlicher Haut
II. Gruppe	Pruritus auf primär nicht veränderter, entzündlicher Haut
III. Gruppe	Pruritus mit chronischen Kratzläsionen
Zugrundeliegende Erkrankungen	
1.	Dermatologischer Juckreiz
2.	Systemischer Juckreiz
3.	Neurogener Juckreiz
4.	Psychogener Juckreiz
5.	Gemischte Ätiologie
6.	Idiopathische/unklare Ätiologie

Tab. 3: Klassifikation des Juckreizes, die beim International Forum for the Study of Itch, Heidelberg, entstanden ist (2007)

Erst durch die Anamnese, eine dermatologische und laborchemische Untersuchung ist es möglich, die Ursachen des Pruritus zu erkennen und danach entsprechend zu therapieren. Im Alltag werden zur Bestimmung der Schwere des Juckreizes vor allem die visuelle Analogskala (VAS) und deren Modifikation wie die numerische Rating-skala (NRS) verwendet. Sie sind einfach in der Durchführung und in der Interpretation des Resultats ⁴⁸.

1.2.2 Juckreiz bei atopischem Ekzem

Juckreiz gehört zu einem der vier Hauptkriterien des atopischen Ekzems (AE) ^{36,49–51} und ist nahezu bei jedem unbehandelten Patienten mit dieser Erkrankung vorhan-

den. Yosipovitch et al. zeigten 2002 in ihren Studien, dass 87 % der Patienten mit AE über täglichen Juckreiz klagen⁵². Die Ätiopathogenese des Juckreizes beim AE ist bis heute weder völlig verstanden noch ausreichend erforscht. Es ist jedoch bekannt, dass der Juckreiz, der mit Hilfe des SCORAD gemessen wird, mit dem Schweregrad des AE korreliert. Bemerkenswert ist, dass es auch auf der unveränderten Haut auftreten kann⁵³. Manchmal ist der Juckreiz das erste Symptom der Exazerbation⁴⁶. Juckreiz führt zum Kratzen, wodurch die Hautbarriere zerstört wird. Dadurch können verschiedene Allergene und Infektionserreger eindringen, die Entzündungsreaktionen verursachen und dann wiederum Juckreiz auslösen. So schließt sich der Kreis^{50,54–56} (Abb. 4).

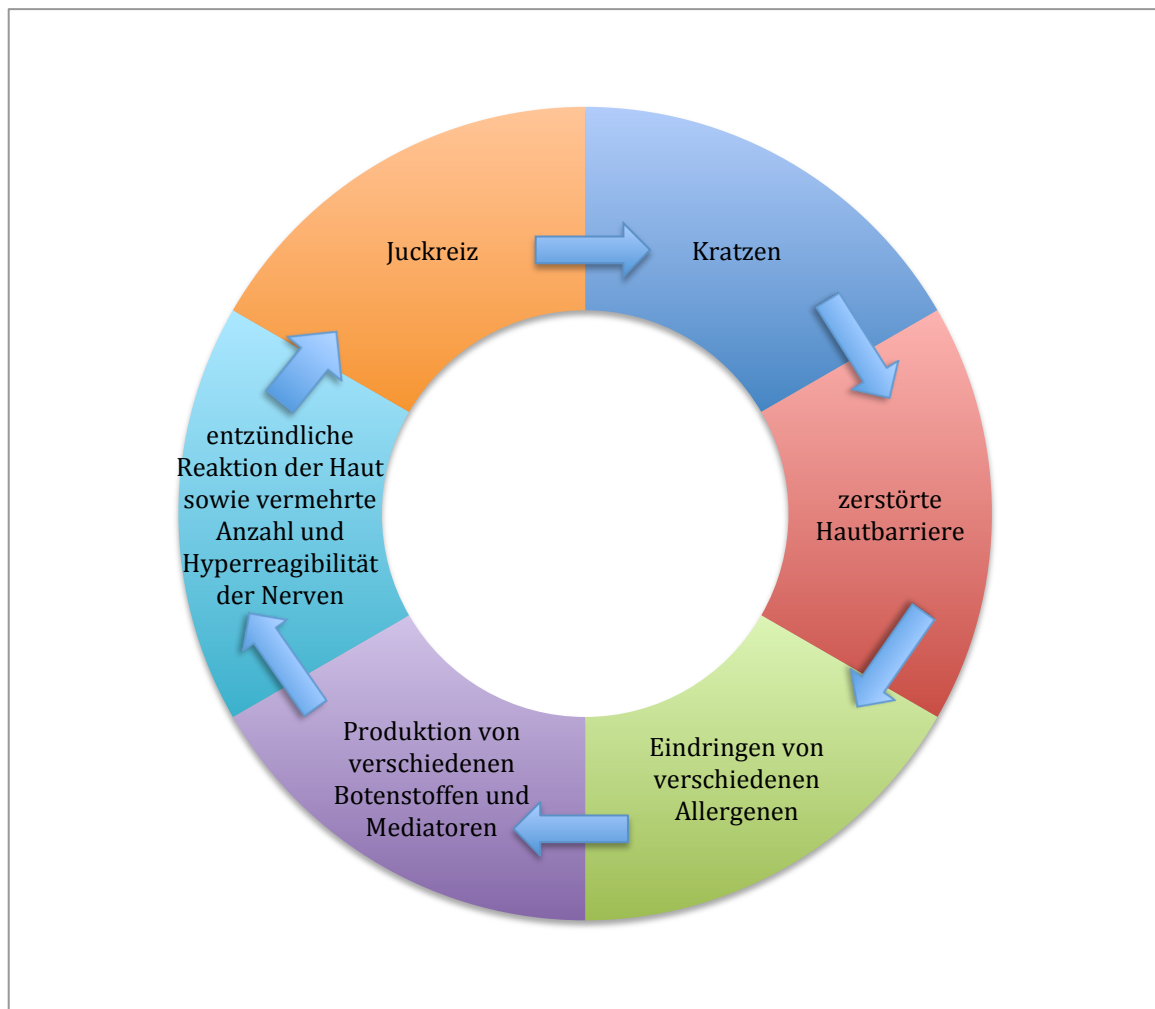


Abb. 4: Neurodermitis-Kreislauf

(in Anlehnung an *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* von Plewig et al.¹⁾)

Darüber hinaus ist wissenschaftlich bewiesen, dass nicht nur die vermehrte Konzentration von Neuromediatoren für die Entstehung des Juckreizes bei der AE verantwortlich ist, sondern auch die Veränderungen im somatischen, peripheren und autonomen Nervensystem eine Rolle spielen. Die Konzentration des Nerve Growth Factor (NGF), der die Nerven stimuliert, steigt. Infolgedessen nimmt die intradermale Nervenfaserdichte im Bereich der aktuellen Hautläsionen zu³³. Die Zahl und Hyperreagibilität der sensorischen Fasern des peripheren Nervensystems steigen⁵⁷ und die adrenergen Fasern des autonomen Nervensystems verringern sich^{34,58}. Die Expression der μ -Opioid-Rezeptoren in der Epidermis, die den Juckreiz reduzieren, erhöht sich⁵⁹. Somit kommt der vermehrten Nervendichte und erhöhten Konzentration von Mediatoren für die Auslösung des Pruritus bei Patienten mit AE eine große Bedeutung zu.

1.3 Interleukin-31 und seine Rezeptoren

Weltweit werden Studien zur Ursache und Pathogenese des atopischen Ekzems (AE) durchgeführt. Fortschritte in der immunologischen und genetischen Grundlagenforschung ermöglichen heute neue Einblicke in die Pathogenese des AE^{60–62}.

Zurzeit steht auch Interleukin-31 (IL-31) im Zentrum dieser Untersuchungen.

Zum ersten Mal haben Dillon et al. im Jahr 2004 das Interleukin vorgestellt⁵⁴. Es gehört zur Interleukin-6-Gruppe und besteht aus vier spiralförmigen Alpha-Helices⁶³, die 164 Aminosäuren besitzen^{53,54,64}. Es wird durch verschiedene Zellen des Körpers produziert. Dazu gehören Th2-Zellen, Keratinozyten, mikrovaskuläre Endothelzellen, Monozyten nach Stimulation mit Interferon Gamma⁵⁴, reife dendritische Zellen^{64,65} sowie kutane T-Zellen bei Patienten mit Lymphom⁶⁶. Das kodierende Gen von IL-31 ist auf dem Chromosom 12q24.31 lokalisiert⁶³.

Der heterodimere Rezeptor für IL-31 befindet sich in unterschiedlichen Organen: Luftröhre, Lunge, Gehirn, Hoden und Eierstöcke, Prostata, Plazenta, Milz, Leukozyten und Haut. Der Rezeptor wird exprimiert auf Makrophagen, dendritischen Zellen, Basophilen, kutanen Neuronen und Epithelzellen, einschließlich Keratinozyten^{54,65,67–71}. Der komplexe Rezeptor besteht aus dem IL-31RA-Rezeptor und Oncostatin-M-Rezeptor (OSMR). IL-31RA ist spezifisch für IL-31⁵⁴, allerdings gibt es verschiedene Formen, die nicht alle eine Transduktion des intrazellulären Signals

auslösen (Tab. 4). Im Gegensatz zum IL-31RA ist der OSMR nicht spezifisch für IL-31.

Rezeptor	Gesamt Aminosäuren	Signalpeptid Anzahl Aminosäuren	Bemerkung	Transduktion des intrazellulären Signals
IL-31RA560	560 aa	33 aa	Nur extrazelluläre und transmembrane Teile	Nein
GPL610	610 aa	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nein
GPL626	626 aa	33 aa	Nicht bekannt	Nein
IL-31RA745	745 aa	33 aa	Zusätzlich drei Tyrosinreste im intrazellulären Teil des Rezeptors	Ja
CRL3	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nur extrazellulärer Teil des Rezeptors	Nein
IL-31RAv1	649 aa	19 aa		Nein
IL-31RAv2	324 aa	19 aa	Nur extrazellulärer Teil des Rezeptors	Nein
IL-31 RAv3 GLM-R	764 aa	51 aa	Zusätzlich drei Tyrosinreste im intrazellulären Teil der Rezeptor	Ja
IL-31 RAv4	662 aa	32 aa		Ja

Tab. 4: Verschiedene Arten des Interleukin-31-Rezeptors (IL-31RA) und deren Funktion

IL-31 entsteht nach der Stimulation zum Beispiel durch Staphylokokken-Enterotoxin B und/oder Staphylokokken- α -Toxin der CD4+ Th 2-Lymphozyten sowie CD45RO+(memory)-T-Lymphozyten. Die Wirkung von IL-31 ist in mehreren Organen zu sehen (Tab. 5).

Organ	Wirkung	Literatur
Haut	<ul style="list-style-type: none"> – Stimulation von Eosinophilen und Keratinozyten zur Produktion zahlreicher inflammatorischer Zytokine wie IL-1α, IL-6 sowie Chemokine wie CXCL1, CXCL8, CCL2, CCL18 – Phosphorylierung STAT-3, die zur lokalen Entzündungsreaktion führt – Zur Reduzierung von Filaggrin, Zytokeratine 10 sowie der Corneodesmosin Konzentration – Verzögert die Apoptose von Eosinophilen, aber nicht von Keratinozyten – Stimulation basophiler Granulozyten in vivo zur Sekretion von IL-4 und IL-13 und stimuliert Chemotaxis der basophilen Granulozyten 	72 67 73 74 75

Organ	Wirkung	Literatur
Blut	<ul style="list-style-type: none"> – In vivo: IL-31RA ist beteiligt an der Zunahme der Anzahl von unreifen Subpopulationen der hämatopoetischen Precursorzellen (HPC-Subpopulationen) – In vitro: keine proliferative Wirkung auf hämatopoetische Precursorzellen (HPC); Erhöhung des Überlebens der Zellen 	76
Lungen	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmung der Proliferation der Epithelzellen – Entzündungsreaktionen 	77 78
Darm	<ul style="list-style-type: none"> – Bei Patienten mit Kolonkarzinom führt IL-31 zur Proliferation und Migration von intestinalen epithelialen Zellen (IEC) 	78

Tab. 5: Funktion des Interleukin-31 (IL-31) und Interleukin-31-Rezeptors (IL-31RA) beim Menschen

Die ersten Untersuchungen von IL-31 wurden an Tieren durchgeführt. Gonzales und seine Kollegen untersuchten das Verhalten von Hunden nach Verabreichung von IL-31 (cIL-31). Dieses wurde von Hunden gewonnen und führte zu starkem Juckreiz bei den Hunden⁷⁹. Ein anderes Team untersuchte das Verhalten und das Niveau von IL-31 in transgenen Mäusen. Sie zeigten, dass diese Zytokine durch aktivierte T-Zellen in transgenen Mäusen produziert werden und bei den Mäusen schweren Juckreiz verursachen^{54,79}. Durch diese Untersuchungen wird deutlich, dass IL-31 für vermehrten Juckreiz bei Tieren verantwortlich ist.

Auch für Menschen mit AE spielt IL-31 eine entscheidende Rolle. In der Haut lässt sich während der akuten Phase des AE eine lymphozytäre Infiltration nachweisen, die unter anderem von Th2-Lymphozyten geprägt ist. Diese sind für eine vermehrte Produktion von verschiedenen Botenstoffen verantwortlich, unter anderem IL-31²⁷.

Es gibt verschiedene Studien, die eine erhöhte Konzentration von IL-31 im Serum bei Erwachsenen mit AE^{80,81} nachgewiesen haben. In einer Studie mit 55 Patienten konnten Kim und Kollegen feststellen, dass die Konzentration des IL-31-Serumspiegels bei Erwachsenen im Vergleich zur gesunden Population deutlich erhöht ist⁸⁰. Ähnliche Ergebnisse erhoben Rapp und Kollegen 2008. Sie zeigten, dass der IL-31-Spiegel im Serum bei 48 erwachsenen Probanden mit AE im Vergleich zu 24 Patienten ohne AE signifikant erhöht war⁸¹. Bemerkenswert ist, dass nicht alle aktivierten Rezeptoren die Kaskade auslösen, die zum Juckreiz führt. In Dorsalwurzelganglien gibt es verschiedene Größen von Neuronen; dabei lösen nur Neuronen, die einen kleinen Durchmesser (< 30 µm) haben und IL-31 RA+ besitzen, Juckreiz aus.^{65,67,82}

Bis zum Beginn der vorliegenden Untersuchung erfolgten keine Untersuchungen zum IL-31-Spiegel bei AE im Kindesalter.

Das AE tritt vor allem bei Kindern auf. In über 70 % der Fälle zeigt sich die erste Hautmanifestation in den ersten fünf Lebensjahren⁸³. Die nachfolgende Studie bezieht sich auf von AE betroffene Kinder bis zum fünften Lebensjahr.

1.4 Fragestellung

Interleukin-31 (IL-31), ein starker pruritogener Stimulus, ist im Serum erwachsener Patienten mit AE erhöht. Zum IL-31-Serumspiegel bei Kindern mit AE sind bis Beginn dieser Studie keine Informationen publiziert worden. Daher ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Gibt es Unterschiede in der Konzentration des IL-31-Serumspiegels zwischen gesunden Kindern und Kindern mit AE?
2. Ist der IL-31-Serumspiegel bei Kindern mit AE analog zu erwachsenen Patienten erhöht?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem IL-31-Serumspiegel und der Schwere des AE?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen den subjektiven Symptomen (Juckreiz und Schlaflosigkeit) und dem IL-31-Serumspiegel?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Gesamt-IgE-Serumspiegel und dem IL-31- Serumspiegel?

2 Probanden, Materialien und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 80 Personen untersucht. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, deren Daten von 1998 bis 2008 erhoben wurden. Die Daten von 60 Kindern mit atopischem Ekzem (AE) stammen aus der Kieler Neurodermitis-Ambulanz der Universitätshautklinik Schleswig-Holstein und wurden den Patientenakten entnommen. Die Daten der Kontrollgruppe von insgesamt 20 Kindern wurden freundlicherweise von Frau Prof. Dr. U. Rapp aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie in Hannover sowie von Prof. Dr. M. Hermannussen aus der kinderärztlichen Praxis in Gettorf (im näheren Umfeld von Kiel) zur Verfügung gestellt. Es handelte sich um Kinder, bei denen weder atopische Erkrankungen noch Erkrankungen, die mit Juckreiz einhergingen, vorlagen. Die nicht atopischen Kontrollkinder in Hannover wurden in der Sprechstunde zum Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie vorgestellt. Die Kinder, bei denen diese nicht nachgewiesen worden ist, wurden als Kontrolle für unsere Untersuchung genutzt. Die Gruppe der Kontrollkinder in Gettorf wurde zum Ausschluss einer Inhalations- oder Nahrungsmittelallergie, einer internistischen Erkrankung bei Kopfschmerzen sowie zum Monitoring der systemischen Therapie bei Bronchitis vorgestellt. Diese Kinder wurden ebenso als Kontrollgruppe für unsere Studie rekrutiert.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte durch die Auswertung der ambulanten Akten der Neurodermitis-Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Neben der Anamnese wurden der SCORAD sowie der Gesamt-IgE-Serumspiegel berücksichtigt. Die Untersuchung des Interleukin-31-Serumspiegels (IL-31) erfolgte im Labor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

2.2.1 Anamnese

Aus den Patientenakten wurden Informationen zu nachfolgenden anamnestischen Angaben gewonnen:

1. Schlaflosigkeit oder/und Juckreiz bei dem Kind mit AE
2. Atopische Respirationserkrankungen (Asthma, allergische Rhinitis) oder/und Nahrungsmittelallergien oder/und Asthma
3. Atopische Erkrankungen der Eltern

Die retrospektive Analyse ermöglicht anhand der Patientenakten keine Geschwisteranamnese.

2.2.2 Dermatologische Untersuchung einschließlich der Bestimmung des Schweregrades (SCORAD)

Bei allen Kindern, die sich in der Neurodermatitis-Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel vorgestellt hatten, wurde der Schweregrad mittels SCORAD bestimmt. Dieser setzt sich aus der Beurteilung von Hautveränderungen durch AE und subjektiven Beschwerden (Schlaflosigkeit und Juckreiz) zusammen.

Zu den objektiven Symptomen gehören die Ausdehnung und Intensität der typischen morphologischen Hautveränderungen beim AE. Das Ausmaß (betroffene Körperoberfläche) wird in Prozent angegeben. Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoriationen, Lichenifikationen und Trockenheit wurden mit 0 bis 3 Punkten bewertet, wobei 0 keine und 3 eine starke Ausprägung der Hautveränderungen bedeutet. Danach werden die vergebenen Punktwerte zum Intensitätsscore addiert.

Die subjektiven Symptome (Juckreiz und Schlaflosigkeit) wurden anhand der elterlichen Beurteilung bestimmt. Dazu wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet (Abb. 5). Dabei handelt es sich um eine standardisierte, horizontale Linie, die 10 cm lang ist. Die Eltern setzen darauf einen vertikalen Strich als Zeichen der Stärke der Symptome, wobei 0 keine und 10 starke Beschwerden bedeutet.



Abb. 5: Darstellung der visuellen Analogskala (VAS) nach Reich et al.⁴⁸

Die Intensität von Juckreiz oder Schlaflosigkeit kann nach der erreichten Punktezahl zudem kategorisiert werden⁴⁴ (Tab. 6).

Punkte	Intensität
0	keine Beschwerden
> 0 – < 4	leichte Beschwerden
≥ 4 – < 7	mittelschwere Beschwerden
≥ 7 – < 9	starke Beschwerden
≥ 9	sehr starke Beschwerden

Tab. 6: Schweregrad der subjektiven Beschwerden anhand der visuellen Analogskala (VAS) nach Reich et al.⁴⁸

Der SCORAD-Wert setzt sich aus den oben genannten Werten zusammen und wird durch folgende Formel berechnet:

$$\text{SCORAD} = \text{Ausmaß}/5 + 7 \times \text{Intensität}/2 + \text{Juckreiz} + \text{Schlaflosigkeit}$$

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Formen des Schweregrades (SCORAD) berechnet:

1. Gesamt-SCORAD (Summe aus subjektivem und objektivem SCORAD)
2. Subjektiver SCORAD
3. Objektiver SCORAD

Der Gesamt-SCORAD besteht aus dem objektiven und dem subjektiven SCORAD. Der SCORAD-Wert wird in drei Schweregrade unterteilt. Ein SCORAD zwischen 0 und < 25 Punkten gibt eine leichte Form des AE an, ein SCORAD zwischen ≥ 25 und < 50 Punkten eine mittelschwere und ein Wert von ≥ 50 bis 102 Punkten eine schwere Form des AE⁸⁴. Zur Dokumentation wurden standardisierte Fragebögen verwendet (Anhang 4).

Der subjektive SCORAD beinhaltet die individuelle Empfindung des Juckreizes sowie Störungen beim Schlafen. In unserer Studie wurde dies in Zusammenarbeit mit den Eltern beurteilt. Der Wert liegt zwischen 0 und 20.

Der objektive SCORAD bezieht sich auf das aktuelle Hautbild und wurde durch den behandelnden Arzt bei der Visite in der Neurodermitis-Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel erhoben. Der minimale Wert liegt bei 0 und der maximale Wert bei 82.

2.3 Blutuntersuchung

Im Blut wurde der Serumspiegel von Immunglobulin E (IgE) und Interleukin-31 (IL-31) bestimmt.

Die Messung der Konzentration des Gesamt-IgE-Serumspiegels wurde am Tag der Vorstellung in der Neurodermitis-Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. In der allergologischen Diagnostik wird der Wert mittels Fluoreszenzenzymimmunoassays (FEIA) entsprechend Herstellerprotokoll ausgewertet (Sweden Diagnostics (Germany) GmbH, Freiburg, Deutschland) und bestimmt. Dieser ermöglicht eine Aussage darüber, ob im Serum vermehrte IgE-Antikörper vorhanden sind. Der Referenzbereich für das Gesamt-IgE nach Struckmeyer beträgt für Neugeborene < 2,0 U/ml, für Kinder unter einem Jahr < 10 U/ml, für Kinder zwischen 1 und 2 Jahren < 47,5 U/ml, für Kinder zwischen 4 und 16 Jahren < 150 U/ml und für Kinder ab dem 16. Lebensjahr und Erwachsene < 120 U/ml. Der Messbereich des Labors liegt zwischen 2 und 5000 U/ml⁸⁵.

Anschließend wurde das Serum im Labor eingefroren.

Die Bestimmung der Konzentration des IL-31 im Serum erfolgte im Labor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule. Dafür wurde ein kommerziell erhältliches ELISA-Kit (R & D Systems, Wiesbaden, Deutschland) eingesetzt. Bislang liegen hier noch keine Serumwerte für Kinder und Erwachsene vor.

2.4 Zustimmung der Eltern zur Teilnahme an der Studie (Einverständniserklärung der Eltern und Genehmigung durch die Ethikkommission)

Da die IL-31-Untersuchung nicht zum Standard der Diagnostik bei atopischem Ekzem (AE) zählt, wurde die Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel über den Vorgang informiert. Nach der erteilten Genehmigung der Ethikkommission (Anhang 1) wurden die Eltern der betroffenen Kinder über die geplanten Untersuchungen und deren Sinn bei AE schriftlich in Kenntnis gesetzt (Anhang 2). Zudem wurden sie um Einwilligung gebeten. Erst nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie (Anhang 3) wurde der IL-31-Serumspiegel bestimmt, ebenso erfolgten die Untersuchungen zum Zusammenhang

zwischen dem IL-31-Serumspiegel, anamnestische und klinische Untersuchungen sowie weitere Blutuntersuchungen wie dem Gesamt-IgE-Serumspiegel.

2.5 Statistische Analyse

Alle Daten wurden aus den Patientenakten erhoben und zusammengefasst. Anschließend wurde die prozentuale Häufigkeit berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Für alle Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwerts (MW \pm SD) berechnet.

Die Daten in dieser Studie gehören zur Intervallskala und Ordinalskala. Zur Intervallskala gehören Alter, IL-31 und IgE; zur Ordinalskala gehören gSCORAD, sSCORAD, oSCORAD, Juckreiz und Schlaflosigkeit.

Um auf das Vorliegen einer Normalverteilung der Variablen zu testen, wurden Lilliefors-Tests verwendet.

Um einen Zusammenhang zwischen Variablen zu überprüfen, für die nicht normalverteilte intervallskalierte Daten und/oder für die ordinalskalierte Variable gemessen worden sind, wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Ein Zusammenhang zwischen Variablen wurde anhand eines Streudiagramms visualisiert.

Zur Überprüfung, ob signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die unverbundenen Variablen, die auf der Intervallskala und der Ordinalskala gemessen wurden, vorliegen, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Um den Zusammenhang zwischen Geschlecht und atopischen Erkrankungen der Eltern sowie atopischem Ekzem bei den Eltern nachzuweisen, wurde der Fisher-Freeman-Halton-Test verwendet.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Die Auswertung wurde mithilfe des Statistica-9.0-Programms von Softwarepaket Statistica für Windows durchgeführt. Die Diagramme wurden mit Excel 2011 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patienten und Kontrollen

Das Patientenkollektiv umfasst 60 Kinder mit atopischem Ekzem (AE), die sich in der Neurodermitis-Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel zwischen dem 27.02.1998 und dem 18.03.2008 vorgestellt haben. Es handelt sich um 45 Jungen und 15 Mädchen. Das Durchschnittsalter beträgt $34,9 \pm 16,9$ Monate. In den Patientenakten wurden keine Angaben zu Geschwistern dokumentiert.

Die Kontrollgruppe besteht aus 17 Kindern, die sich in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hannover, zwischen dem 21.07.2010 und dem 22.08.2011 vorgestellt haben, sowie 3 Kindern, die sich zwischen dem 26.04.2011 und dem 10.06.2011 in der Kinderarztpraxis von Prof. Dr. M. Hermanussen (Gettorf) vorgestellt haben. Es handelt sich hierbei um nicht atopische Kinder mit gesunder Haut. Die Kontrollgruppe besteht aus 7 Jungen und 13 Mädchen. Das durchschnittliche Alter der Kontrollkinder beträgt $33,72 \pm 18,24$ Monate (Tab. 7).

Charakteristika der Patienten und Kontrollen	allgemein	Mädchen	Jungen
Anzahl aller Kinder (%)	80 (100,00 %)	28 (35,00 %)	52 (65,00 %)
Anzahl der Kinder mit AE (%)	60 (100,00 %)	15 (25,00 %)	45 (75,00 %)
Alter der Kinder mit AE (MW \pm SD)	34,85 \pm 16,92 Monate	37,93 \pm 13,53 Monate	33,82 \pm 17,93 Monate
Anzahl der Kinder in der Kontrollgruppe (%)	20 (100,00 %)	13 (66,00 %)	7 (35,00 %)
Alter der Kinder in der Kontrollgruppe (MW \pm SD)	33,72 \pm 18,24 Monate	39,73 \pm 19,54 Monate	27,72 \pm 16,10 Monate

Tab. 7: Charakteristika der Patienten und Kontrollen

3.2 Familien-Anamnese

3.2.1 Atopische Erkrankungen bei Eltern von Kindern mit atopischem Ekzem

Bei 49 (82,00 %) der insgesamt 60 (100,00 %) Kinder mit atopischem Ekzem (AE) ist die atopische Familienanamnese für Eltern positiv. Bei den Mädchen leidet mindestens ein Elternteil unter einer atopischen Erkrankung. Bei 11 Familien (22 Elternteilen) der Jungen kommen atopische Erkrankungen bei den Eltern nicht vor. In der weiblichen Patientengruppe sind das insgesamt 12 (80,00 %) und in der männlichen Gruppe 23 (51,11 %) Mütter, die unter atopischen Erkrankungen leiden. Die Anzahl der Väter mit atopischen Erkrankungen ist in beiden Gruppen niedriger und beträgt 8 (53,33 %) in der weiblichen Gruppe und 22 (48,89 %) in der männlichen Gruppe (Tab. 8 und 9; Abb. 6). Die durchgeführten Fisher-Freeman-Halton Tests zeigen, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten der atopischen Erkrankungen bei den Eltern und dem Geschlecht des Kindes bestehen.

Anzahl der Eltern/Elternteile atopische Erkrankungen	60 Kinder 120 Elternteile	15 Mädchen 30 Elternteile	45 Jungen 90 Elternteile
Mit atopischen Erkrankungen gesamt	65 (54,16 %)	20 (66,67 %)	45 (50,00 %)
Mit atopischen Erkrankungen – ein Elternteil betroffen	33 (27,50 %)	10 (33,33 %)	23 (25,56 %)
Mit atopischen Erkrankungen – beide Elternteile betroffen	32 (26,67 %)	10 (33,33 %)	22 (24,44 %)
Ohne atopische Erkrankungen	55 (45,83 %)	10 (33,33 %)	45 (50,00 %)
Ohne atopische Erkrankungen – ein Elternteil nicht betroffen	33 (27,50 %)	10 (33,30 %)	23 (25,56 %)
Ohne atopische Erkrankungen – beide Elternteile nicht betroffen	22 (18,33 %)	0 (0,00 %)	22 (24,44 %)

Tab. 8: Häufigkeit atopischer Erkrankungen der Elternteile des Kindes mit atopischem Ekzem (AE)

Alle Elternteile sind 100,00 %.

Eltern	60 Kinder (100 %)	15 Mädchen (100 %)	45 Jungen (100 %)
Mütter	35 (58,33 %)	12 (80,00 %)	23 (51,11 %)
Väter	30 (50,00 %)	8 (53,33 %)	22 (48,89 %)
Beide Eltern	16 (26,67 %)	5 (33,33 %)	11 (24,44 %)

Tab. 9: Anzahl der Kinder mit atopischem Ekzem (AE), bei denen ein Elternteil oder beide Eltern unter atopischen Erkrankungen leiden

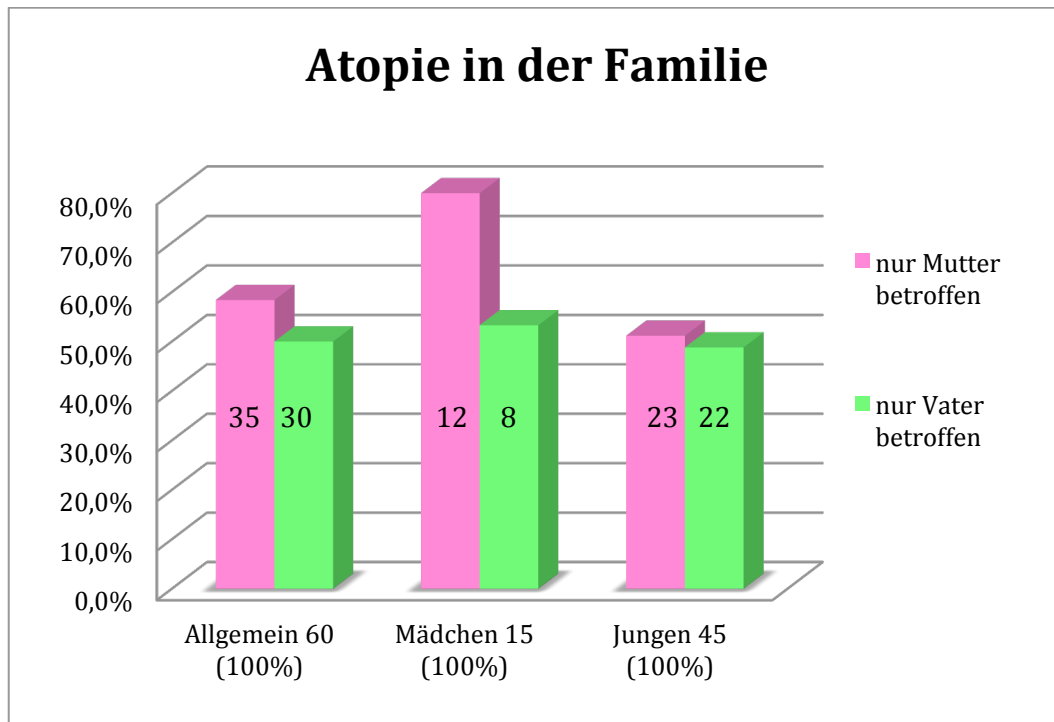


Abb. 6: Häufigkeit atopischer Erkrankungen (allergisches Asthma, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem) der Eltern der Kinder mit atopischem Ekzem (AE)
(die Balken enthalten absolute Zahlen; allgemein n = 60, Mädchen n = 15, Jungen n = 45)

3.2.2 Atopisches Ekzem bei Eltern von Kindern mit atopischem Ekzem

In dieser Studie sind von 50,00 % der Kinder mit atopischem Ekzem ein Elternteil oder beide Eltern an AE erkrankt. Die Mütter sind häufiger betroffen: Bei der weiblichen Gruppe sind es 6 (40,00 %) und bei der männlichen Gruppe 13 (28,89 %) Mütter, die unter AE leiden. Bei den Vätern ergibt sich folgende Verteilung: Bei der weiblichen Gruppe sind es 2 (13,33 %) und bei der männlichen Gruppe 13 (28,89 %) Väter. Es gibt keine Familie in der Gruppe der weiblichen Patienten, bei der beide Elternteile vom AE betroffen sind. Bei den Jungen sind es 8,89 % der Elternpaare (Tab. 10 und 11; Abb. 7).

Anzahl der Eltern/Eltern-teile atopisches Ekzem	60 Kinder 120 Elternteile	15 Mädchen 30 Elternteile	45 Jungen 90 Elternteile
Mit AE gesamt	34 (28,33 %)	8 (26,67 %)	26 (28,89 %)
Mit AE – ein Elternteil betroffen	26 (21,67 %)	8 (26,67 %)	18 (20,00 %)
Mit AE – beide Elternteile betroffen	8 (6,67 %)	0 (0,00 %)	8 (8,89 %)
Ohne AE gesamt	86 (71,67 %)	22 (73,33 %)	64 (71,11 %)
Ohne AE – ein Elternteil nicht betroffen	26 (21,67 %)	8 (26,67 %)	18 (20,00 %)
Ohne AE – beide Eltern-teile nicht betroffen	60 (50,00 %)	14 (46,67 %)	46 (51,11 %)

Tab. 10: Atopisches Ekzem (AE) der Elternteile des Kindes mit atopischem Ekzem (AE)
Alle Elternteile (Gesamt-, bei Mädchen- und bei Jungen-Gruppe) sind 100,00 %.

Eltern	60 Kinder (100 %)	15 Mädchen (100 %)	45 Jungen (100 %)
Mütter	19 (31,67 %)	6 (40,00 %)	13 (28,89 %)
Väter	15 (25,00 %)	2 (13,33 %)	13 (28,89 %)
Beide Eltern	4 (6,67 %)	0 (0,00 %)	4 (8,89 %)

Tab. 11: Anzahl der Kinder mit atopischem Ekzem (AE), bei denen ein Elternteil oder beide Eltern unter atopischem Ekzem (AE) leiden

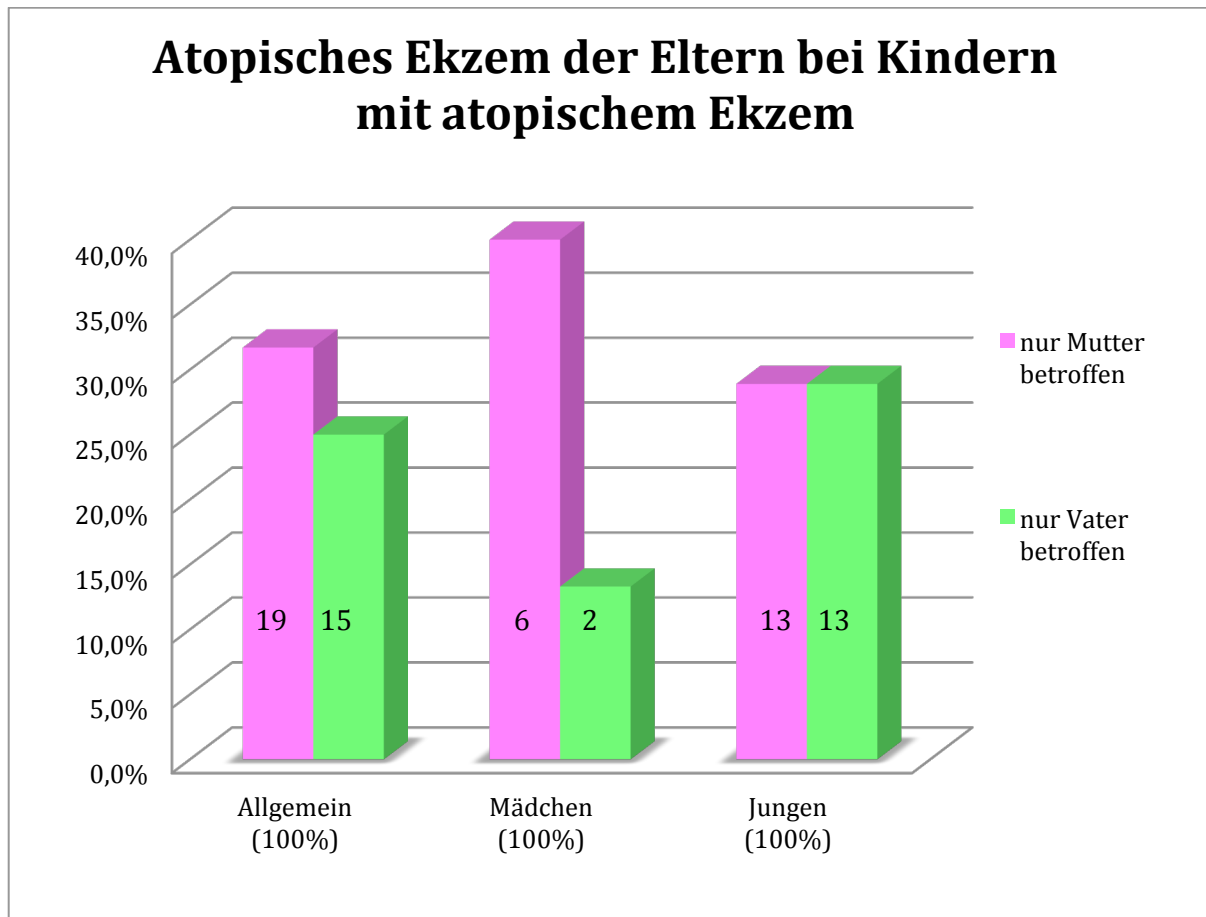


Abb. 7: Atopisches Ekzem (AE) der Eltern der Kinder mit atopischem Ekzem
(die Balken enthalten absolute Zahlen; allgemein n = 60, Mädchen n = 15, Jungen n = 45)

3.3 Schweregrad (SCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem

3.3.1 Deskriptive Statistik des SCORAD

Der Gesamt-SCORAD (gSCORAD) sowie der objektive und subjektive SCORAD einschließlich Juckreiz und Schlaflosigkeit sind in der unten dargestellten Tabelle zusammengefasst. Es wurden folgende Parameter berechnet: Anzahl der Probanden, Durchschnitt, Minimum, Maximum sowie Standardabweichung. Aus den Patientenakten war es möglich, den gSCORAD für alle Kinder zu gewinnen. Die detaillierten Werte des subjektiven und objektiven SCORAD (sSCORAD und oSCORAD) sowie Juckreiz und Schlaflosigkeit beziehen sich auf 59 Kinder (14 Mädchen und 45 Jungen) (Tab. 12 und 13).

	N	MW	Median	Min.	Max.	SD
Juckreiz	59	5,79	6,00	0,00	10,00	2,36
Schlaflosigkeit	59	3,91	4,00	0,00	10,00	2,67
gSCORAD	60	35,77	32,00	6,50	91,00	20,92
sSCORAD	59	9,76	10,00	0,00	20,00	4,57
oSCORAD	59	25,99	24,50	0,00	75,00	18,51

Tab. 12: Deskriptive Statistiken für Variablen auf der Ordinalskala gemessen

Charakteristika der Patienten	Gesamt	Mädchen	Jungen
Anzahl (n)	60	15	45
SCORAD (durchschnittlicher Wert)			
Gesamt	35,77	35,22	35,95
Objektiv	25,99*	25,14*	26,26
Subjektiv	9,76*	9,36*	9,89
Schlaflosigkeit	3,92*	3,79*	3,96
Juckreiz	5,80*	5,57*	5,87

Tab. 13: Schweregrad (gesamt-, objektiv-, subjektiv-SCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE)
(* Berechnung bei 14 Mädchen)

3.3.2 Gesamt-SCORAD

Bei den Kindern wurden die subjektiven und objektiven Beschwerden erfasst. Die Gesamt-SCORAD-Werte liegen zwischen 6,5 und 91 Punkten, wobei der durchschnittliche SCORAD $35,77 \pm 20,93$ Punkte beträgt. Die Punktezahl liegt bei den Mädchen bei $35,22 \pm 21,87$ Punkten und bei den Jungen bei $35,95 \pm 20,85$ Punkten.

Anhand der SCORAD-Berechnung ist es möglich, den Schweregrad des AE in drei Gruppen zu unterteilen: leichtes (> 0 und < 25 Punkte), mittelschweres (≥ 25 und < 50 Punkte) und schweres (≥ 50 Punkte) AE. Der Mittelwert in den entsprechenden Gruppen beträgt $15,62 \pm 5,80$ Punkte für leichtes, $35,82 \pm 7,75$ Punkte für mittelschweres und $63,40 \pm 13,47$ Punkte für schweres AE. Bei 22 (36,67 %) der insgesamt 60 Patienten wurde ein leichtes AE festgestellt, bei 22 (36,67 %) Kindern ein mittelschweres und bei 16 (26,67 %) Kindern ein schweres AE.

Bei den 15 Mädchen verteilt sich der SCORAD-Wert folgendermaßen: 5 Mädchen (33,33 %) haben ein leichtes AE, der durchschnittliche Gesamt-SCORAD-Wert liegt bei $13,50 \pm 7,50$ Punkten. 8 Mädchen (53,33 %) haben ein mittelschweres AE, der

durchschnittliche Gesamt-SCORAD-Wert beträgt $39,29 \pm 8,10$. Zwei Mädchen (13,33 %) zeigen ein schweres AE, ihr Gesamt-SCORAD-Wert liegt bei $73,25 \pm 25,10$ Punkten.

Ähnlich ist es bei der männlichen Gruppe ($n = 45$). 17 Jungen (37,78 %) haben ein leichtes AE; der durchschnittliche Gesamt-SCORAD-Wert liegt bei $16,25 \pm 5,31$ Punkten. 14 Jungen (31,11 %) haben ein mittelschweres AE; der durchschnittliche Gesamt-SCORAD-Wert liegt bei $33,84 \pm 7,08$ Punkten. 14 Jungen (31,11 %) haben ein schweres AE; der durchschnittliche Gesamt-SCORAD-Wert zeigt sich bei $62,00 \pm 12,00$ Punkten (Tab. 14).

SCORAD	Gesamt	Mädchen	Jungen
Leichtes AE (%)	22 (36,67 %)	5 (33,33 %)	17 (37,78 %)
Mittelschweres AE (%)	22 (36,67 %)	8 (53,33 %)	14 (31,11 %)
Schweres AE (%)	16 (26,67 %)	2 (13,33 %)	14 (31,11 %)

Tab. 14: Schweregrad (SCORAD) des atopischen Ekzems (AE) bei den betroffenen Kindern

Die statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gesamt-SCORAD-Werten der Mädchen und Jungen ($p = 0,89$; Anhang 7.5.1).

Zusätzlich wurden die Gesamt-SCORAD-Werte in unterschiedlichen Altersklassen der Patienten verglichen. Der durchschnittliche Wert des gSCORAD liegt bei $35,77 \pm 20,93$ Punkten. Das Altersspektrum bewegt sich zwischen 5 und 98 Monaten und das Durchschnittsalter beträgt $34,85 \pm 16,92$ Monate (Abb. 8).

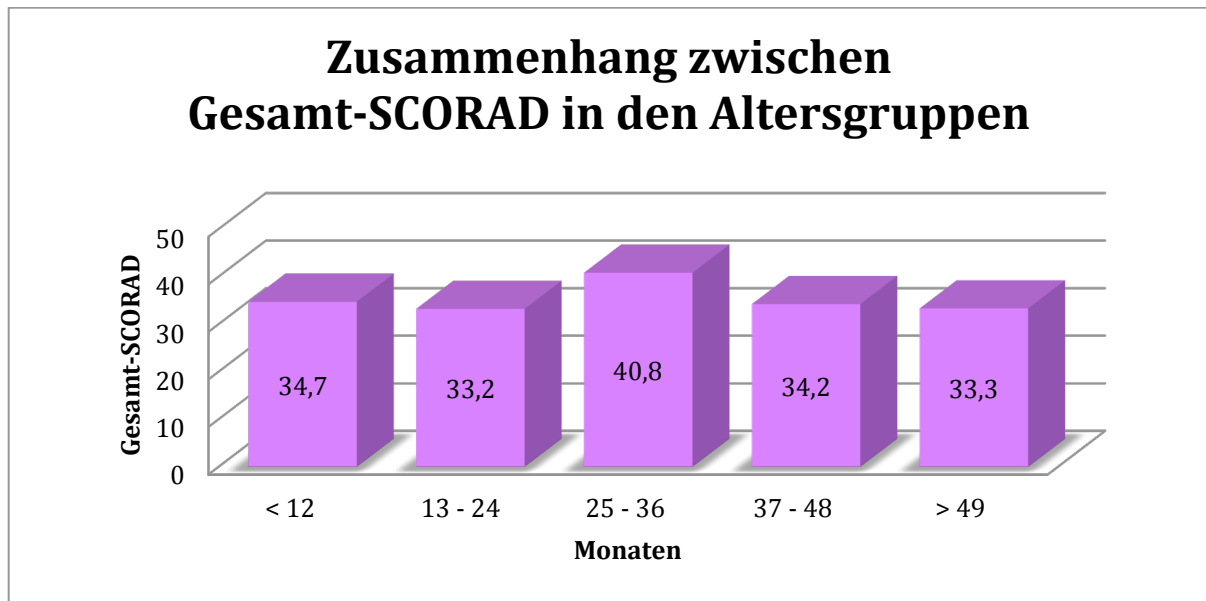


Abb. 8: Schweregrad (SCORAD) in den Altersgruppen bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE)

Die Balken zeigen den durchschnittlichen Wert.

Spearman's Rangkorrelationskoeffizient liegt bei $r = -0,06$. Es lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Gesamt-SCORAD feststellen ($p = 0,68$; Anhang 7.5.2).

3.3.3 Objektiver SCORAD

Die Kinder, die sich in der Neurodermitis-Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel vorgestellt haben, wurden durch den untersuchenden Arzt nach dem Ausmaß (Größe und Schwere) der Hautläsionen mittels objektivem SCORAD (oSCORAD) beurteilt. Da bei einem Mädchen die detaillierten Berechnungen zum gSCORAD in der Patientenakte fehlten, bezieht sich die Analyse des oSCORAD auf 14 Mädchen mit AE. Diese Werte befinden sich zwischen 0 und 75 Punkten, wobei der durchschnittliche Wert 26 Punkte beträgt. Der höchste oSCORAD-Wert liegt in der Altersgruppe zwischen dem 25. und 36. Lebensmonat und beträgt durchschnittlich $30,60 \pm 22,10$ Punkte. Bei den anderen Altersgruppen liegt dieser zwischen $22,58 \pm 12,40$ und $25,35 \pm 16,08$ Punkten (Tab. 15; Abb. 9).

Alter in Monaten	Durchschnittlicher objektiver SCORAD-Wert (MW±SD)
< 12 Monate	24,33 ± 15,31 Punkte
13–24 Monate	22,58 ± 12,40 Punkte
25–36 Monate	30,60 ± 22,10 Punkte
37–48 Monate	25,35 ± 16,08 Punkte
> 49 Monate	24,13 ± 22,70 Punkte

Tab. 15: Durchschnittlicher objektiver SCORAD-Wert (oSCORAD) abhängig vom Alter der Kinder mit atopischem Ekzem (AE)

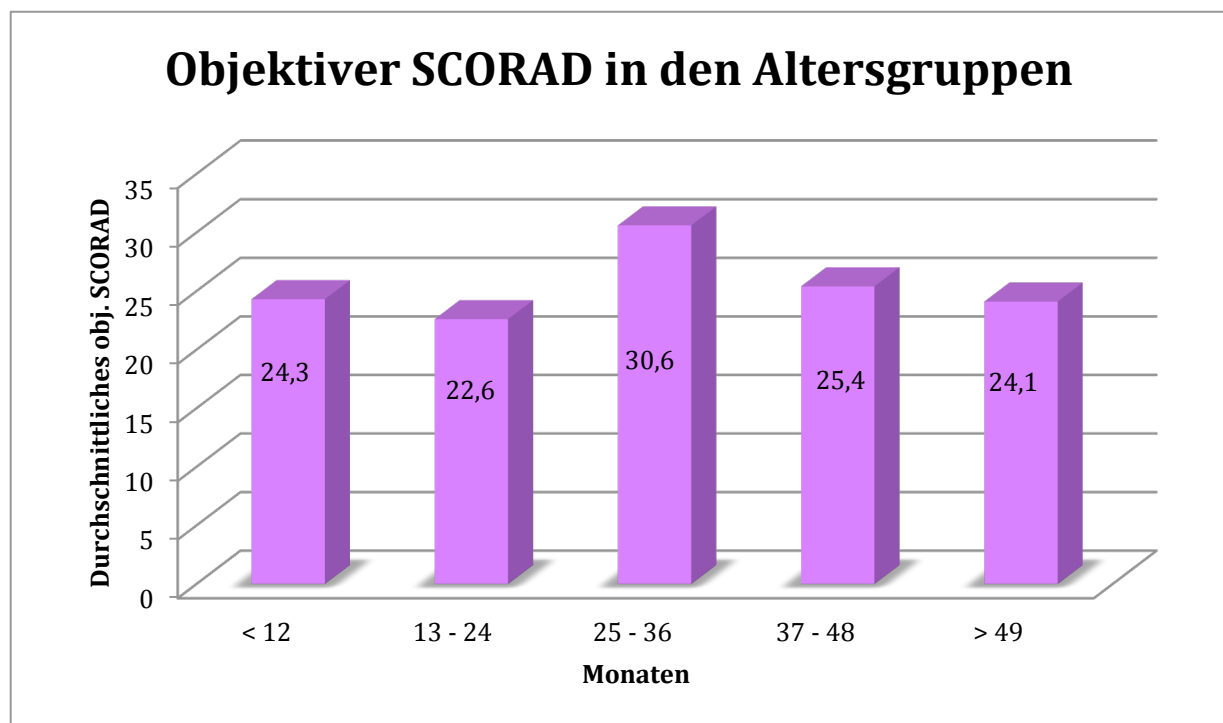


Abb. 9: Schweregrad (objektiver SCORAD) in den Altersgruppen bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE)
(die Balken zeigen den durchschnittlichen Wert)

3.3.4 Subjektiver SCORAD

Die Eltern der Kinder mit atopischem Ekzem (AE) haben anhand der visuellen Analogskala (VAS) den Schweregrad des Juckreizes sowie der Schlaflosigkeit ihres Kindes beurteilt. Bei einem Mädchen fehlen die Berechnungen zum subjektiven SCORAD-Wert, weshalb sich die statistische Auswertung der subjektiven Beschwerden auf 59 Kinder mit AE bezieht.

3.3.4.1 Schlaflosigkeit anhand der visuellen Analogskala

Bei 10 (16,95 %) der insgesamt 59 Kinder wurde angegeben, dass keine Schlaflosigkeit besteht. 15 (25,42 %) Kinder weisen leichte Schlafstörungen auf, 23 (38,98 %) Kinder mittelschwere, 10 (16,95 %) schwere und 1 (1,70 %) Kind sehr schwere Schlafstörungen (Tab. 16; Abb.10).

Schlaflosigkeit	Allgemein n = 59	Mädchen n = 14	Jungen n = 45
Keine 0	10 (16,95 %)	3 (21,43 %)	7 (15,56 %)
Leichte > 0 – < 4	15 (25,42 %)	3 (21,43 %)	12 (26,67 %)
Mittelschwere ≥ 4 – < 7	23 (38,98 %)	5 (35,71 %)	18 (40,00 %)
Schwere ≥ 7 – < 9	10 (16,95 %)	3 (21,43 %)	7 (15,56 %)
Sehr schwere ≥ 9	1 (1,70 %)	0 (0,00 %)	1 (2,22 %)

Tab. 16: Schweregrad der Schlaflosigkeit bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) anhand der visuellen Analogskala (VAS)

Angaben durch die Eltern; die Auswertung erfolgte anhand der VAS nach Reich et al. ⁴⁸

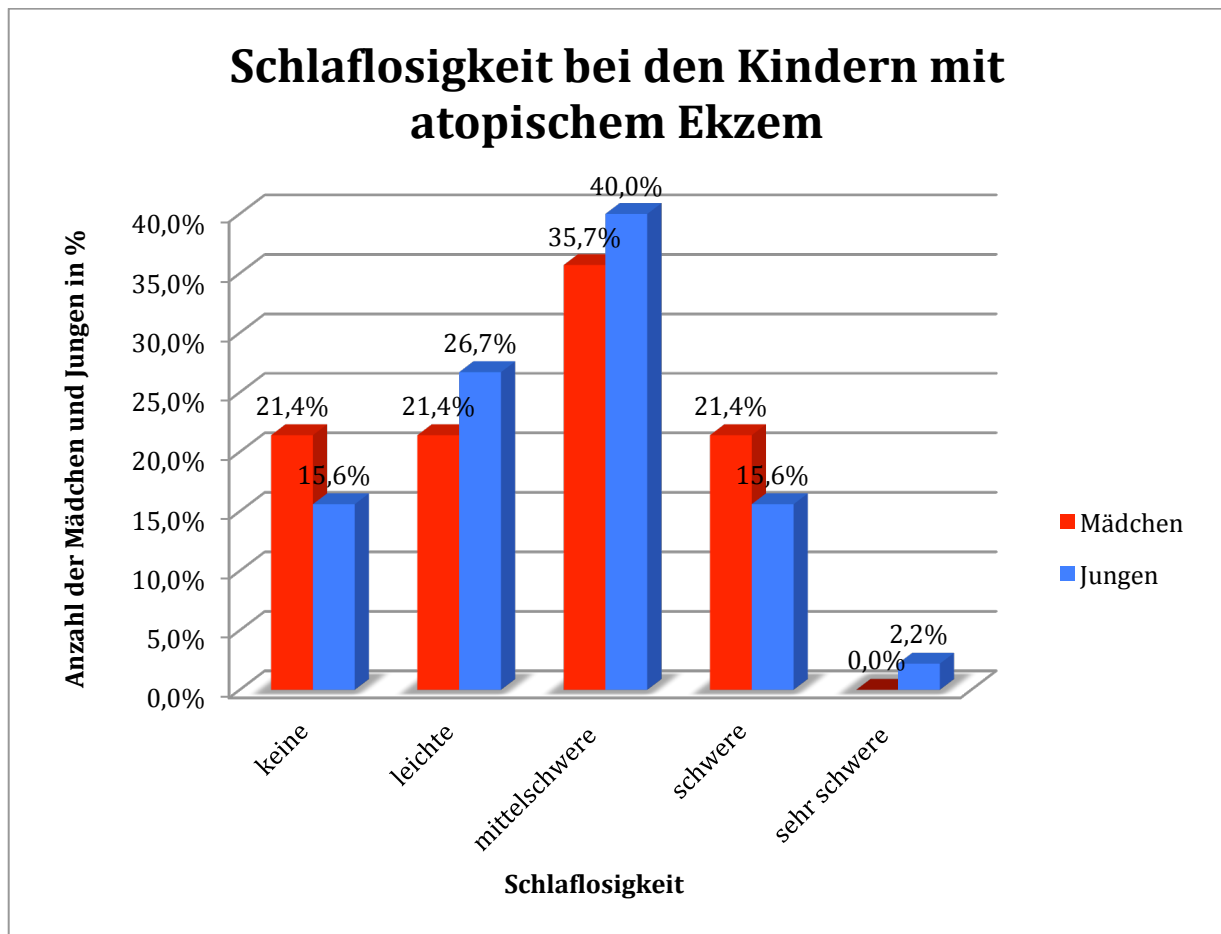


Abb. 10: Schweregrad der Schlaflosigkeit bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE), abhängig vom Geschlecht
(Mädchen n = 14, Jungen n = 45)

3.3.4.2 Juckreiz anhand der visuellen Analogskala

Juckreiz wurde bei 45 (100,00 %) der Jungen und 13 (93,00 %) der Mädchen angegeben.

Unter den 59 Kindern, bei denen die Eltern die visuelle Analogskala (VAS) ausgefüllt haben, befindet sich nur ein Kind (ein Mädchen) ohne Juckreiz. 4 Kinder (nur Jungen, 6,78 % der gesamten Gruppe) klagen über sehr starken Juckreiz. Bei 20 Kindern (33,90 % der gesamten Gruppe) wurde mittelschwerer und bei 23 Kindern (38,98 % der gesamten Gruppe) schwerer Juckreiz festgestellt. 7 Mädchen (11,86 % der gesamten Gruppe, 50,00 % der weiblichen Gruppe) leiden unter schwerem Juckreiz. Die Eltern von 16 Jungen (27,12 % der gesamten Gruppe, 35,56 % der männlichen Gruppe) gaben an, dass ihre Söhne unter mittelschwerem und schwerem Juckreiz leiden (Tab. 17; Abb. 11).

Juckreiz	Gesamt n = 59	Mädchen n = 14	Jungen n = 45
kein 0	1 (1,70 %)	1 (7,14 %)	0 (0,00 %)
leichter > 0 – < 4	11 (18,64 %)	2 (14,29 %)	9 (20,00 %)
mittelschwerer ≥ 4 – < 7	20 (33,90 %)	4 (28,57 %)	16 (35,56 %)
schwerer ≥ 7 – < 9	23 (38,98 %)	7 (50,00 %)	16 (35,56 %)
sehr schwerer ≥ 9	4 (6,78 %)	0 (0,00 %)	4 (8,89 %)

Tab. 17: Schweregrad des Juckreizes bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) anhand der visuellen Analogskala (VAS)

Angaben durch die Eltern; die Auswertung erfolgte anhand der VAS nach Reich et al. ⁴⁸

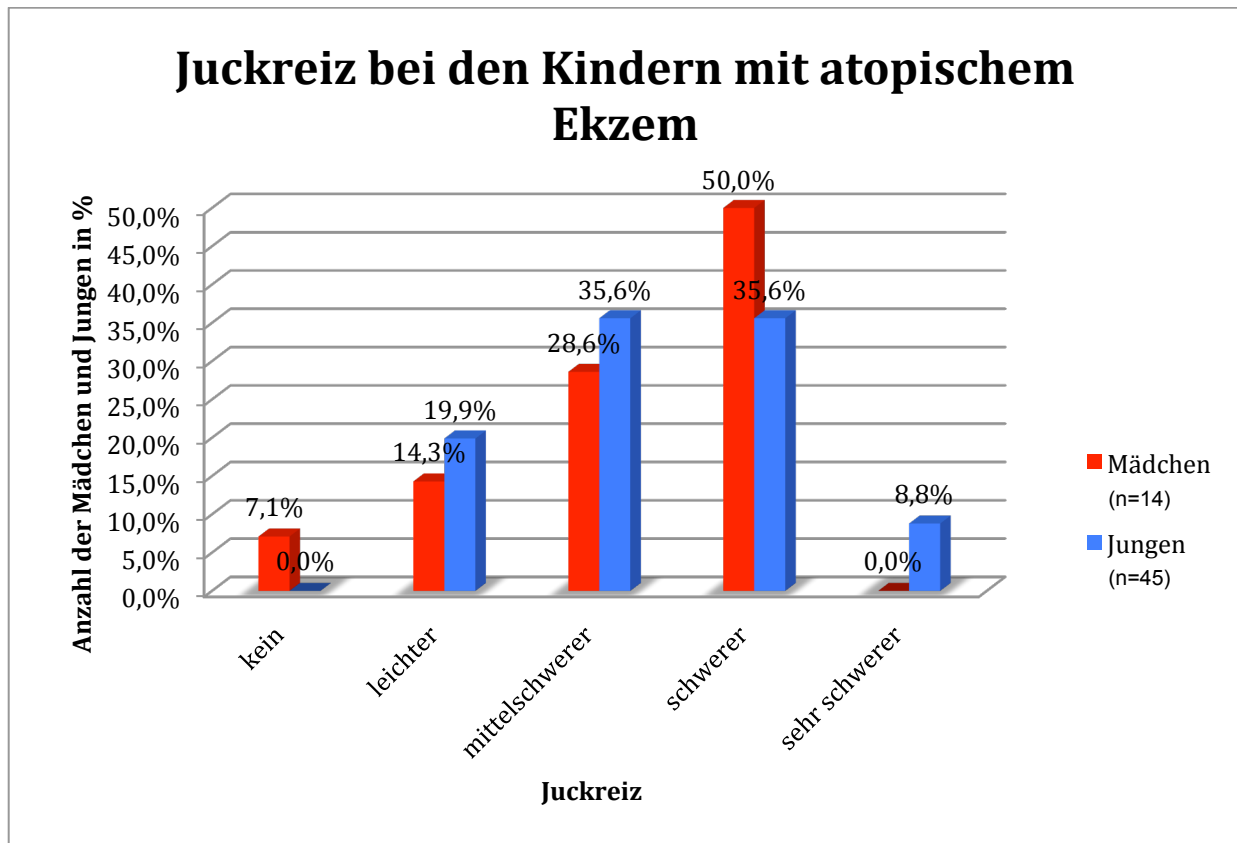


Abb. 11: Schweregrad des Juckreizes bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE), abhängig vom Geschlecht
(Mädchen n = 14, Jungen n = 45)

3.3.4.3 Juckreiz und Schlaflosigkeit

Juckreiz und Schlaflosigkeit werden auch bei der Berechnung des Schweregrades (SCORAD) berücksichtigt. In dieser Studie wurde überprüft, ob die subjektiven Beschwerden voneinander abhängig sind.

Es lässt sich eine signifikante Korrelation zwischen Juckreiz und Schlaflosigkeit feststellen ($p < 0,01$; Abb. 12; Anhang 7.5.3).

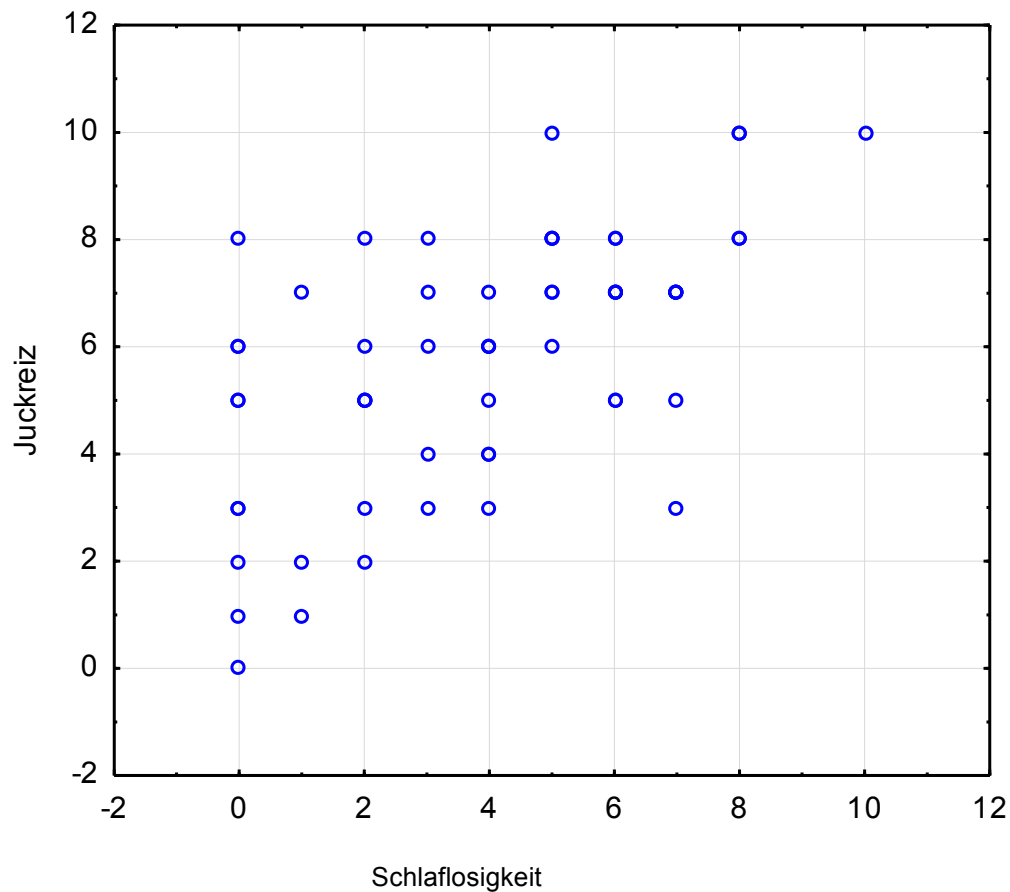


Abb. 12: Streudiagramm, Zusammenhang zwischen Schlaflosigkeit und Juckreiz

($p < 0,01$)

3.3.5 Bestimmung des Schweregrades (objektiver und subjektiver SCORAD)

Untersucht wurde die Korrelation zwischen dem durch die Eltern angegebenen subjektiven Schweregrad (Juckreiz, Schlaflosigkeit, Berechnung anhand der visuellen Analogskala) und dem durch den Arzt ermittelten objektiven Schweregrad.

Es ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen objektivem und subjektivem SCORAD feststellen ($p < 0,01$; Abb. 13; Anhang 7.5.4).

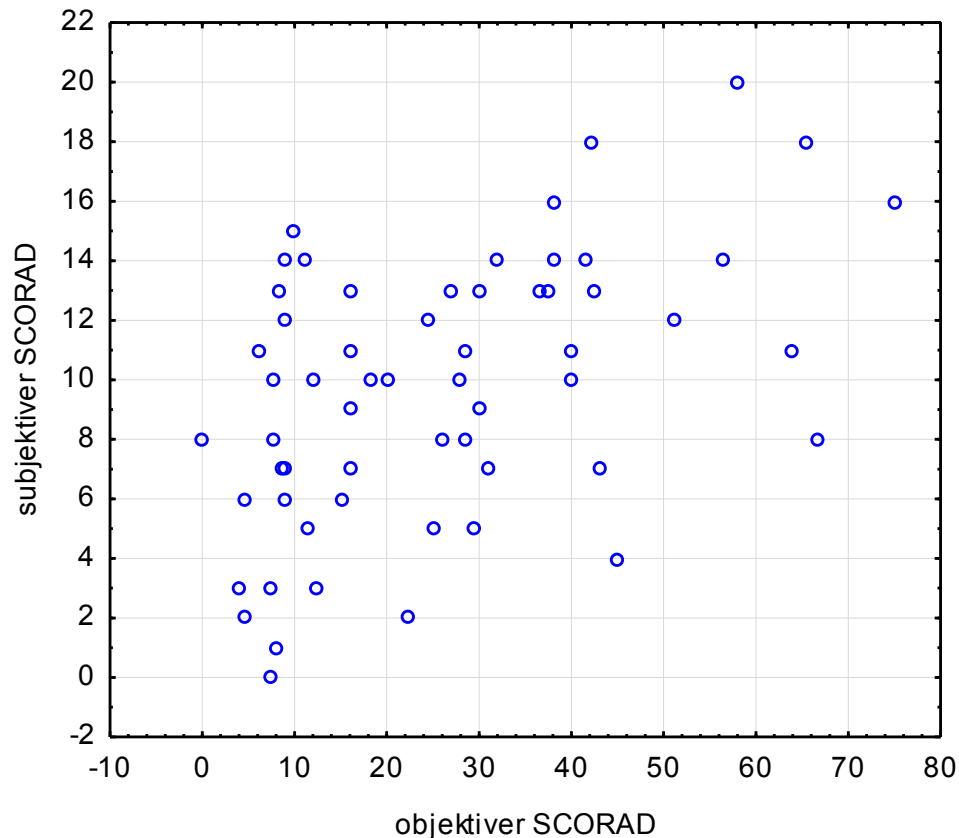


Abb. 13: Streudiagramm, Zusammenhang zwischen objektivem und subjektivem Schweregrad (oSCORAD und sSCORAD); ($p < 0,01$)

3.4 Interleukin-31-Serumspiegel bei Patienten mit atopischem Ekzem

3.4.1 Interleukin-31

Die Werte des Interleukin(IL)-31-Serumspiegels liegen bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) zwischen 120,50 und 8000,00 pg/ml, der durchschnittliche Wert beträgt $1438,00 \pm 2507,70$ pg/ml. Bei der Kontrollgruppe befindet er sich zwischen 0,00 und 777,03 pg/ml, entsprechend war der Mittelwert bei den gesunden Kindern bei $133,90 \pm 27,11$ pg/ml. Das zeigt eine Erhöhung um das ca. 15-fache bei Kindern

mit AE ($p < 0,001$). Um die Ergebnisse beider Gruppen vergleichen zu können, wurden die durchschnittlichen Werte berechnet und in der unten abgebildeten Tabelle dargestellt. (Tab. 18; Abb. 14).

	N	MW	SEM	Min.	Max.	SD
IL-31 bei den Kindern mit atopischem Ekzem	60	1438,00	323,70	120,50	41.964,80	2507,70
IL-31 bei den gesunden Kindern	20	133,90	41,80	0,00	777,03	27,11

Tab. 18: Deskriptive Statistik für den Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) sowie bei den gesunden Kindern

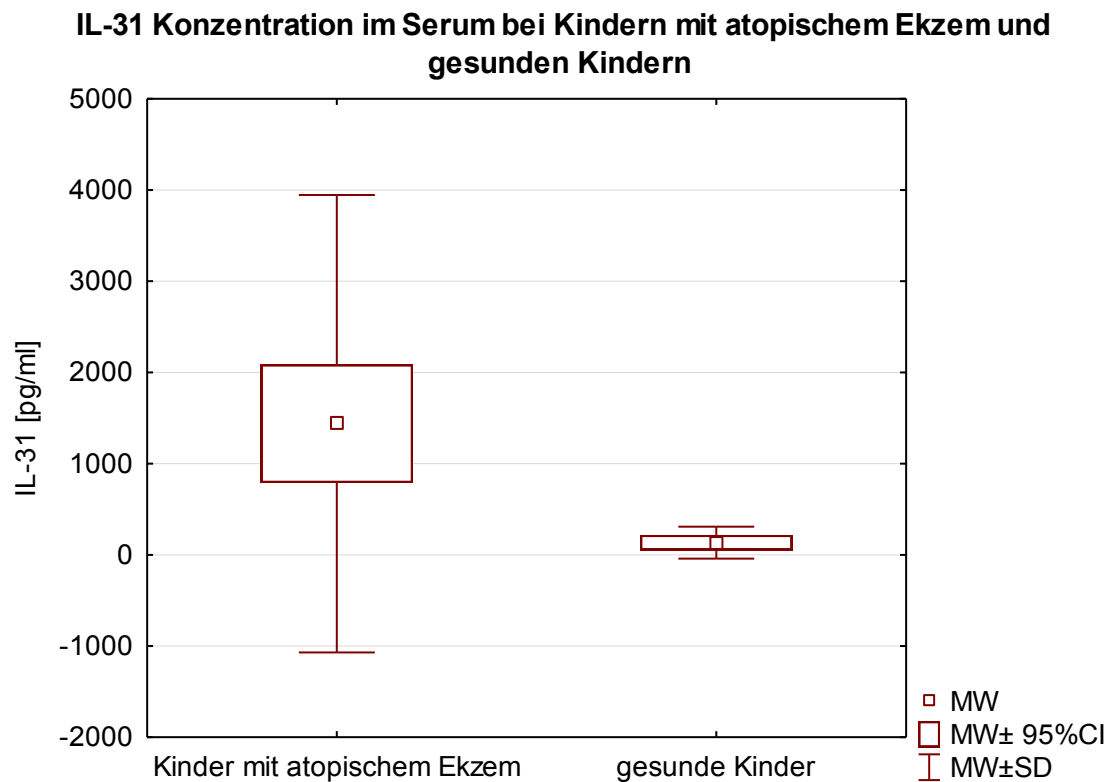
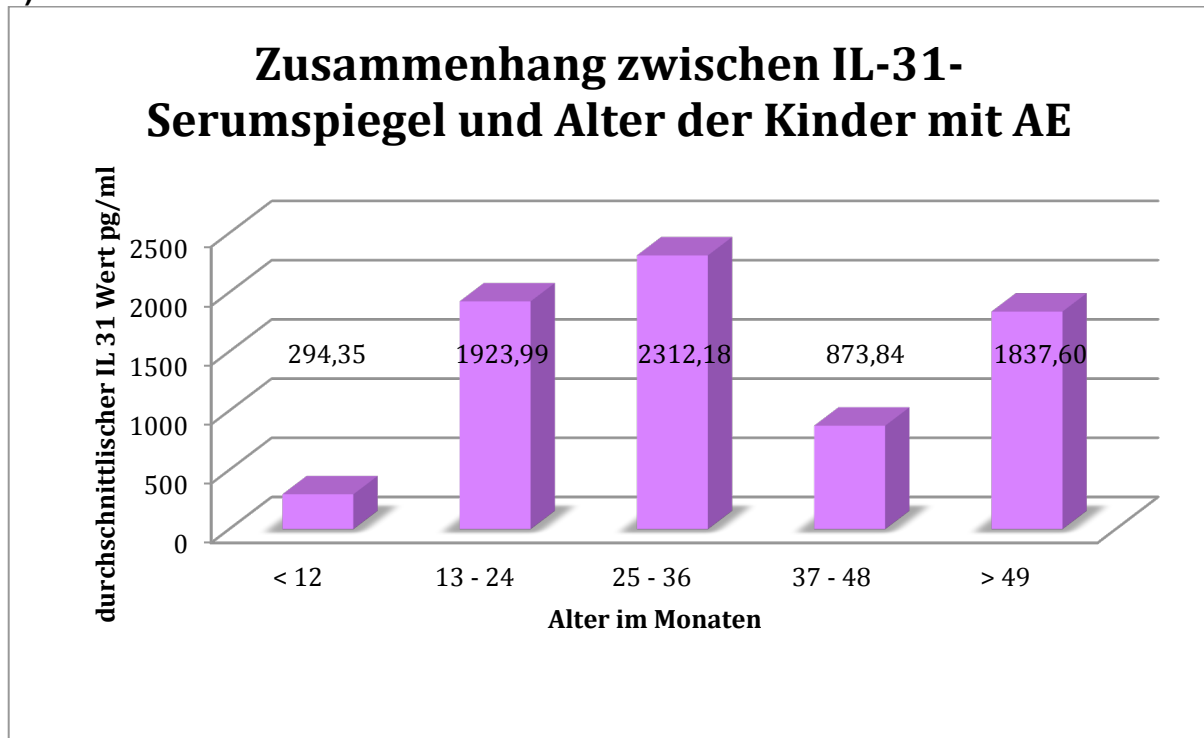


Abb. 14: IL-31-Serumspiegel (IL-31) bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) und den gesunden Kindern
(Kinder mit atopischem Ekzem (AE) $n = 60$; gesunde Kinder $n = 20$)

Bei dem hier vorliegenden Korrelationskoeffizienten besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der IL-31-Konzentration im Serum und der Altersgruppe ($p = 0,09$; Abb. 15; Anhang 7.5.5).

a)



b)

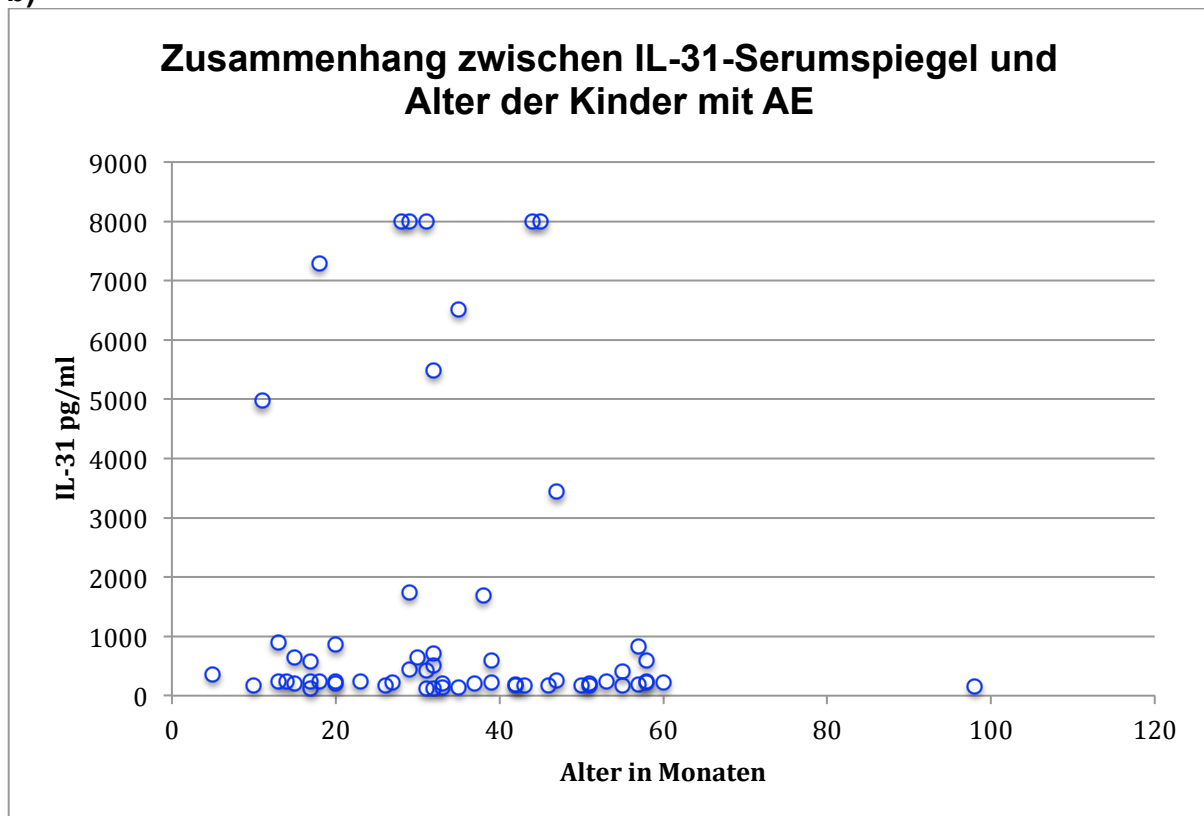


Abb. 15: a + b: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und Alter der Kinder mit atopischem Ekzem (AE)
(die Balken enthalten durchschnittliche Werte; n = 60)

Danach besteht kein Zusammenhang zwischen dem IL-31-Serumspiegel und dem Geschlecht ($p = 0,48$; Anhang 7.5.6). Die durchschnittliche Konzentration des IL-31-Serumspiegels bei den Kindern ist ähnlich und liegt bei den Mädchen bei 1778,57pg/ml und bei den Jungen bei 1324,48 pg/ml (Abb. 16).

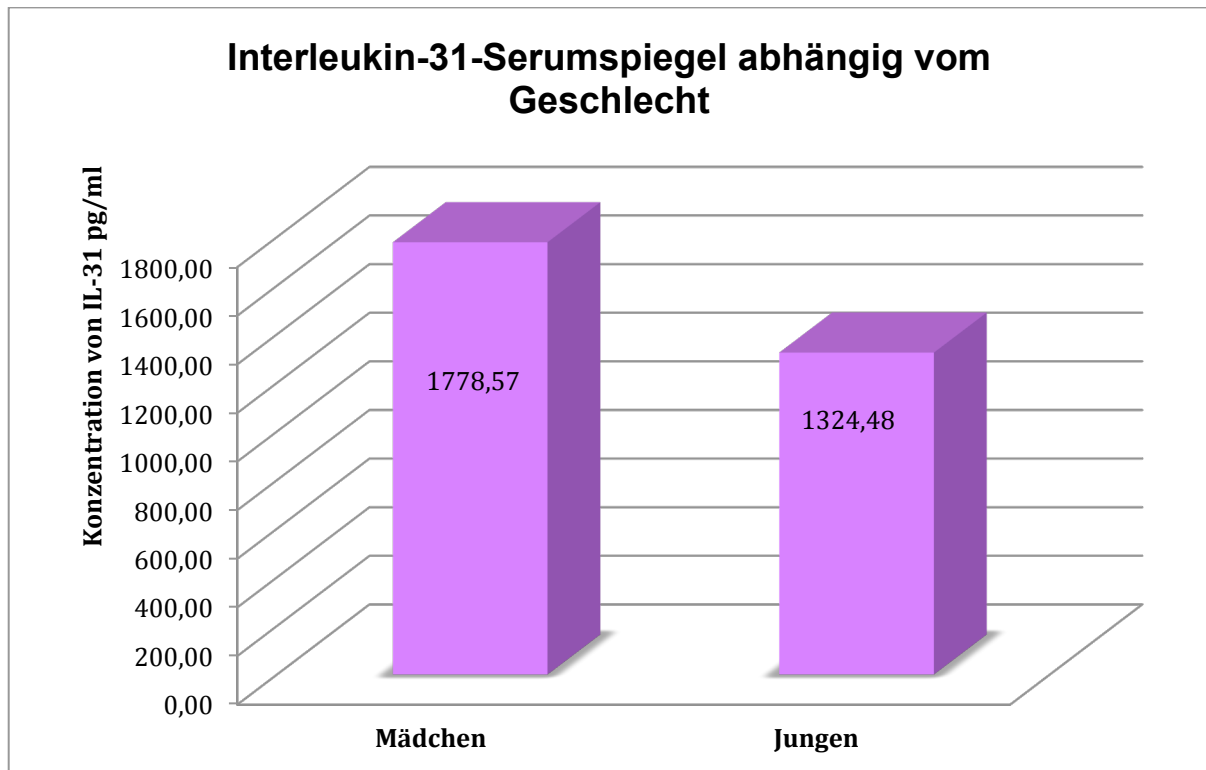


Abb. 16: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und Geschlecht bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE); Mädchen $n = 15$, Jungen $n = 45$ (die Balken enthalten den durchschnittlichen Wert)

3.4.2 Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD)

Die Untersuchung der Korrelation zwischen dem IL-31-Serumspiegel und dem Gesamt-SCORAD als Gradmesser für die Schwere des atopischen Ekzems ergab eine statistisch signifikante Korrelation (Spearman's $r = 0,29$; $p = 0,03$). (Tab. 19; Abb. 17)

	N	MW	Median	Min.	Max.	SD	Spearman
gSCORAD	60	35,77	32,00	6,50	91,00	20,93	$r = 0,29$ $p = 0,03$
IL-31 bei den Kindern mit AE	60	1438,00	323,70	120,50	41964,80	2507,70	

Tab. 19: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und Gesamt-SCORAD (gSCORAD)

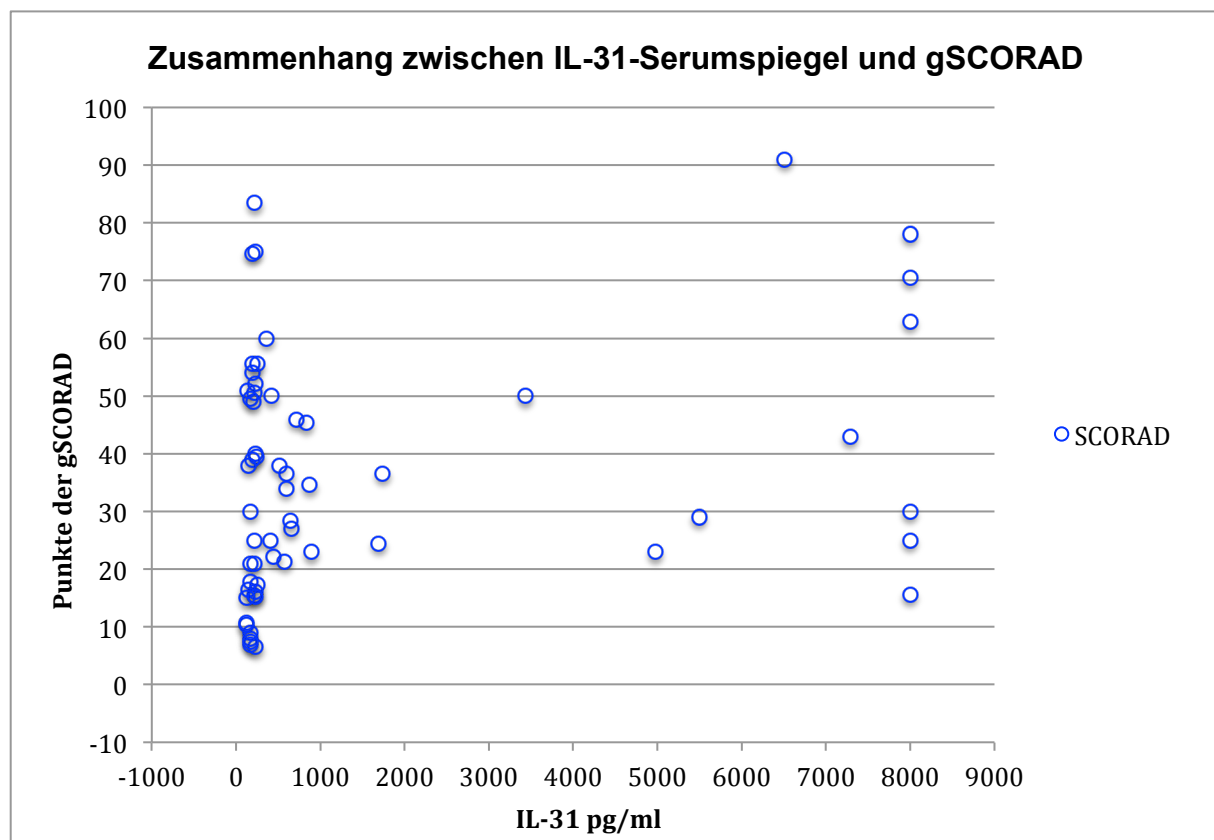


Abb. 17: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und Gesamt-SCORAD (gSCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) ($p = 0,03$; $n = 60$)

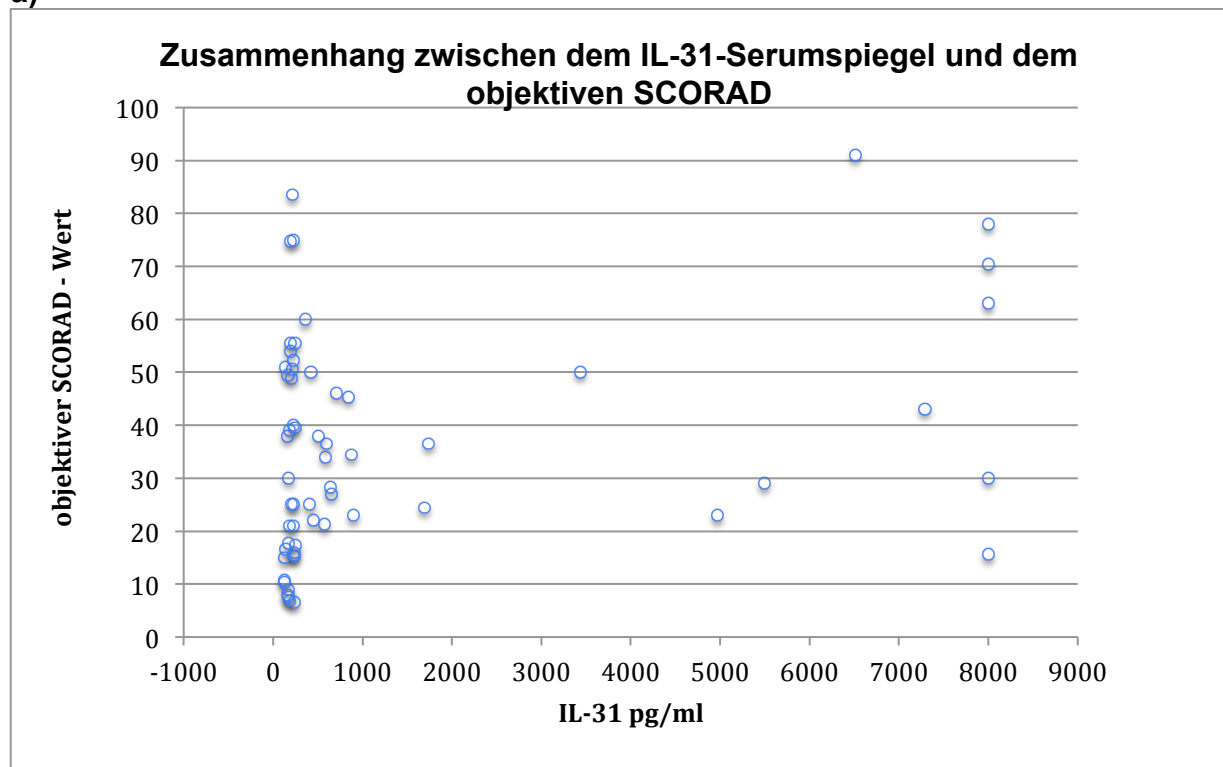
3.4.3 Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel und dem Schweregrad des atopischen Ekzems (objektiver und subjektiver SCORAD)

Sowohl für den objektiven als auch für den subjektiven SCORAD ließ sich eine Korrelation zum IL-31-Serumspiegel feststellen (Spearman's $r = 0,26$; $p = 0,05$ bzw. Spearman's $r = 0,34$; $p < 0,01$) (Tab. 20; Abb. 18).

	N	Spearman's r	t(N-2)	p
IL-31 & sSCORAD	59	0,34	2,69	<0,01
IL-31 & oSCORAD	59	0,26	2,04	0,05

Tab. 20: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und subjektivem und objektivem SCORAD (sSCORAD, oSCORAD) bei den Kindern mit atopischem Ekzem

a)



b)

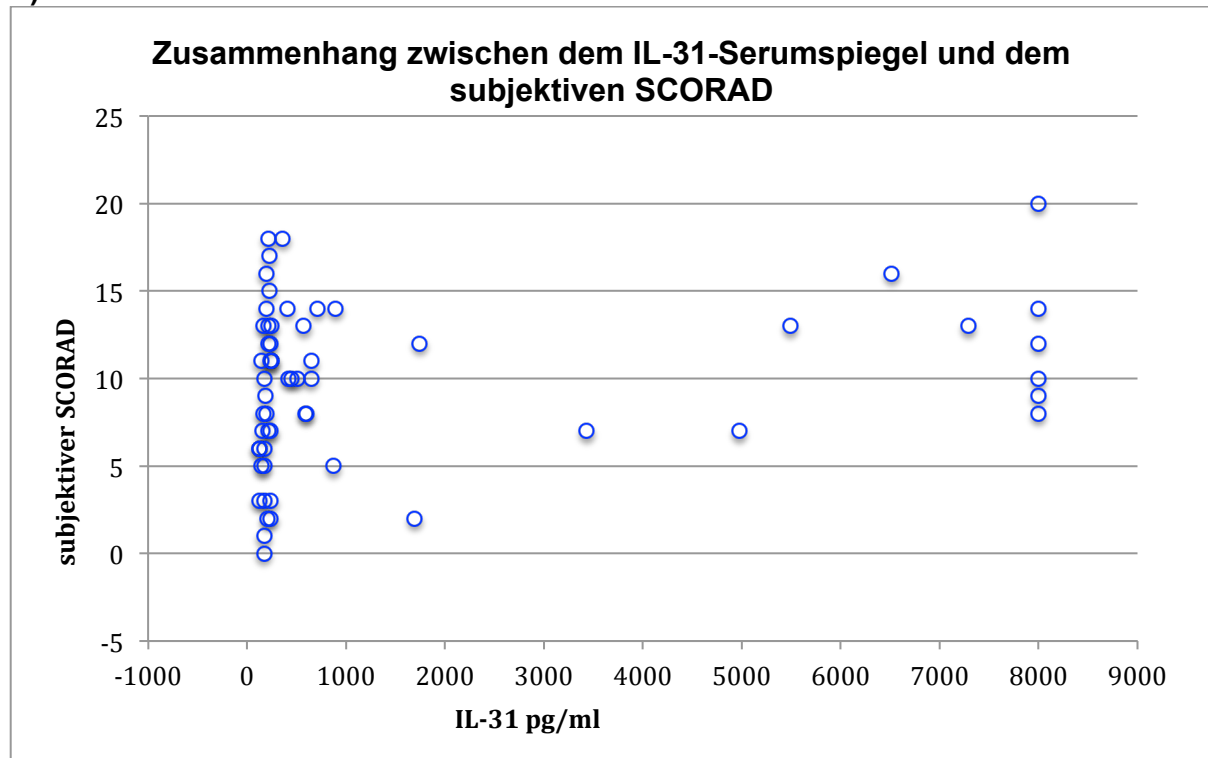


Abb. 18: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und a) objektivem SCORAD ($p = 0,05$; $n = 60$) und b) subjektivem SCORAD ($p < 0,01$; $n = 59$)

Bei der Aufschlüsselung des subjektiven SCORAD-Werts zeigt sich, dass nur die Schlaflosigkeit mit dem IL-31-Serumspiegel signifikant (Spearman's $r = 0,39$; $p < 0,01$) korreliert; zwischen dem Juckreiz und der Konzentration des IL-31 besteht kein Zusammenhang (Spearman's $r = 0,20$; $p = 0,12$) (Tab. 21; Abb. 19 und 20).

	N	Spearman's r	t(N-2)	p
IL-31 & Schlaflosigkeit	59	$r = 0,39$	3,21	$p < 0,01$
IL-31 & Juckreiz	59	$r = 0,20$	1,57	$p = 0,12$

Tab. 21: Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) sowie Schlaflosigkeit und Juckreiz bei den Kindern mit atopischem Ekzem

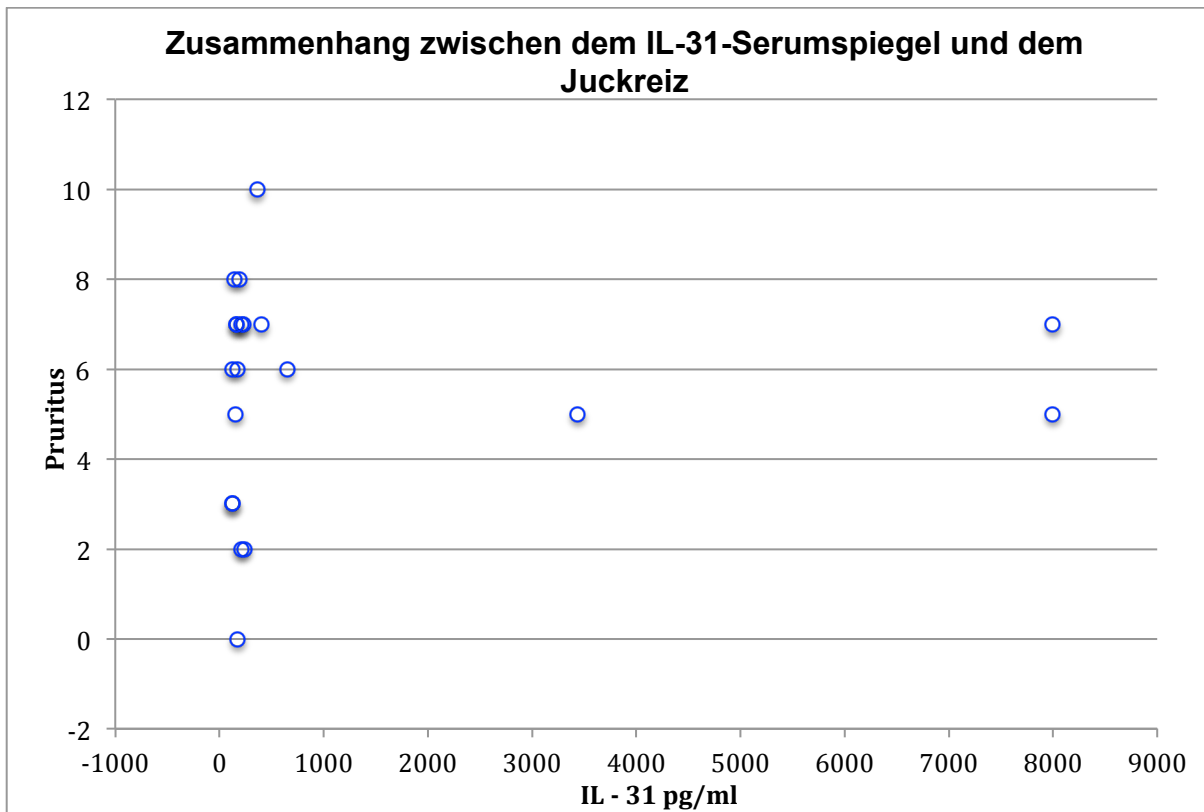


Abb. 19: Streudiagramm, Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und dem Juckreiz bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) ($p = 0,12$; $n = 59$)

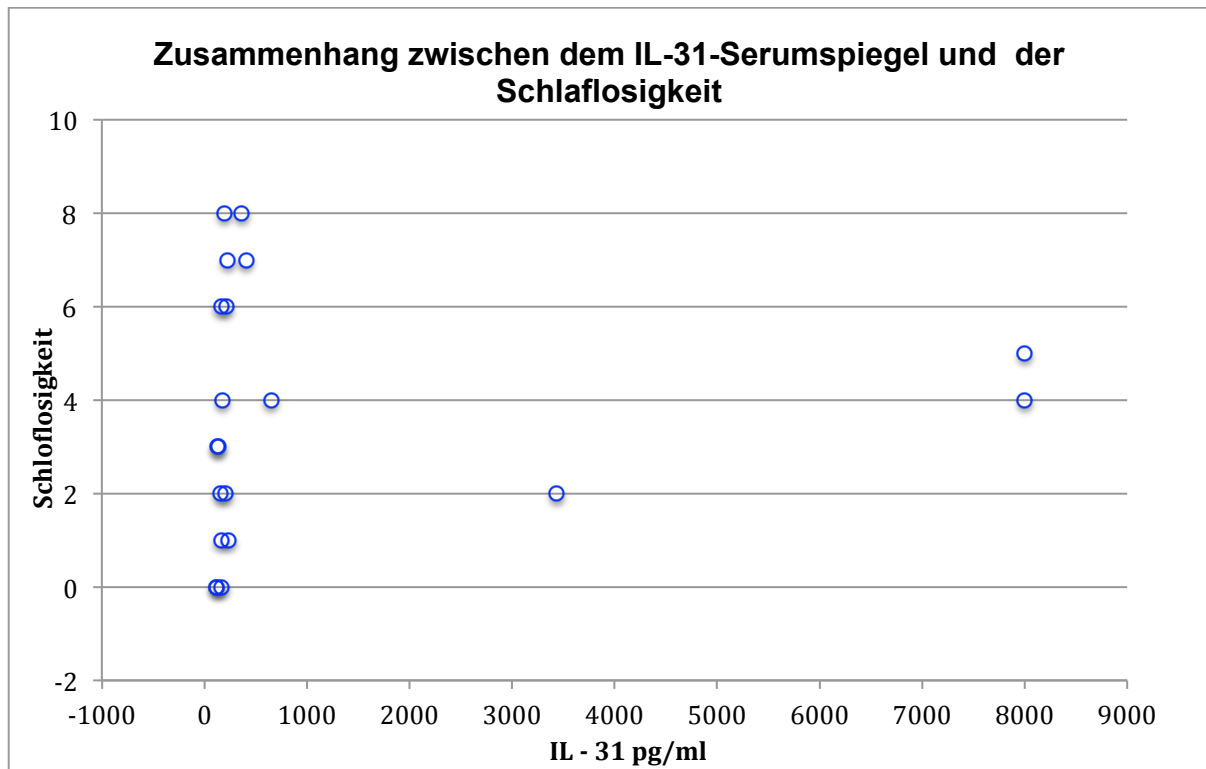


Abb. 20: Streudiagramm, Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und der Schlaflosigkeit bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE), ($p < 0,01$; $n = 59$)

3.5 Immunoglobulin-E-Serumspiegel

3.5.1 Konzentration des Immunoglobulin-E-Serumspiegels

Es zeigte sich, dass bei 49 (81,70 %) Kindern mit atopischem Ekzem (AE) ein erhöhter Gesamt-Immunoglobulin-E(IgE)-Serumspiegel vorliegt. Der durchschnittliche Wert beträgt $976,21 \pm 251,30$ kU/l. Die minimale Konzentration des IgE-Serumspiegels liegt bei 4,49 kU/l und das Maximum bei 11.820,00 kU/l. Die durchschnittliche Konzentration des IgE bei den Mädchen mit AE liegt bei $720,43 \pm 1507,51$ kU/l und bei den Jungen mit AE bei $1061,48 \pm 2080,42$ kU/l (Abb. 21).

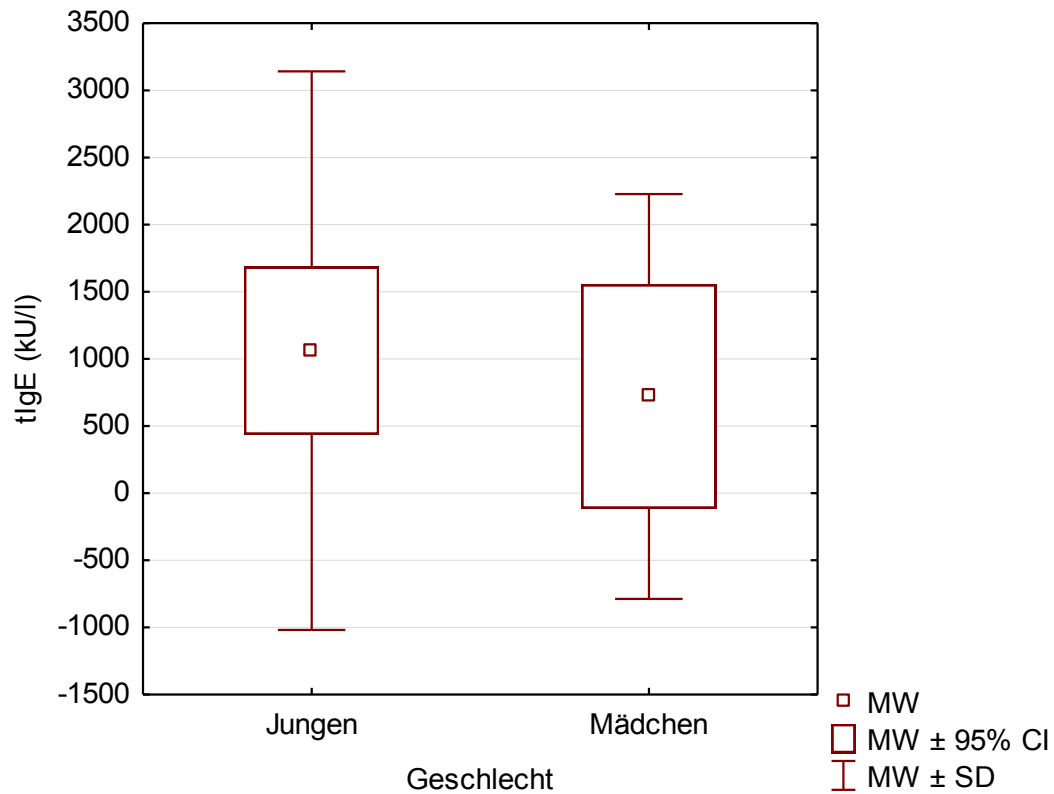


Abb. 21: Konzentration des Gesamt-Immunglobulin-E-Serumspiegels (IgE) bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) (Mädchen n = 15, Jungen n = 45)

3.5.2 Zusammenhang zwischen Interleukin-31-Serumspiegel und Gesamt-Immunglobulin-E-Serumspiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem

Zwischen dem Gesamt-IgE und dem IL-31-Serumspiegel wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt (Spearman's $r = 0,05$; $p = 0,70$), (Abb.22; Anhang 7.5.7;).

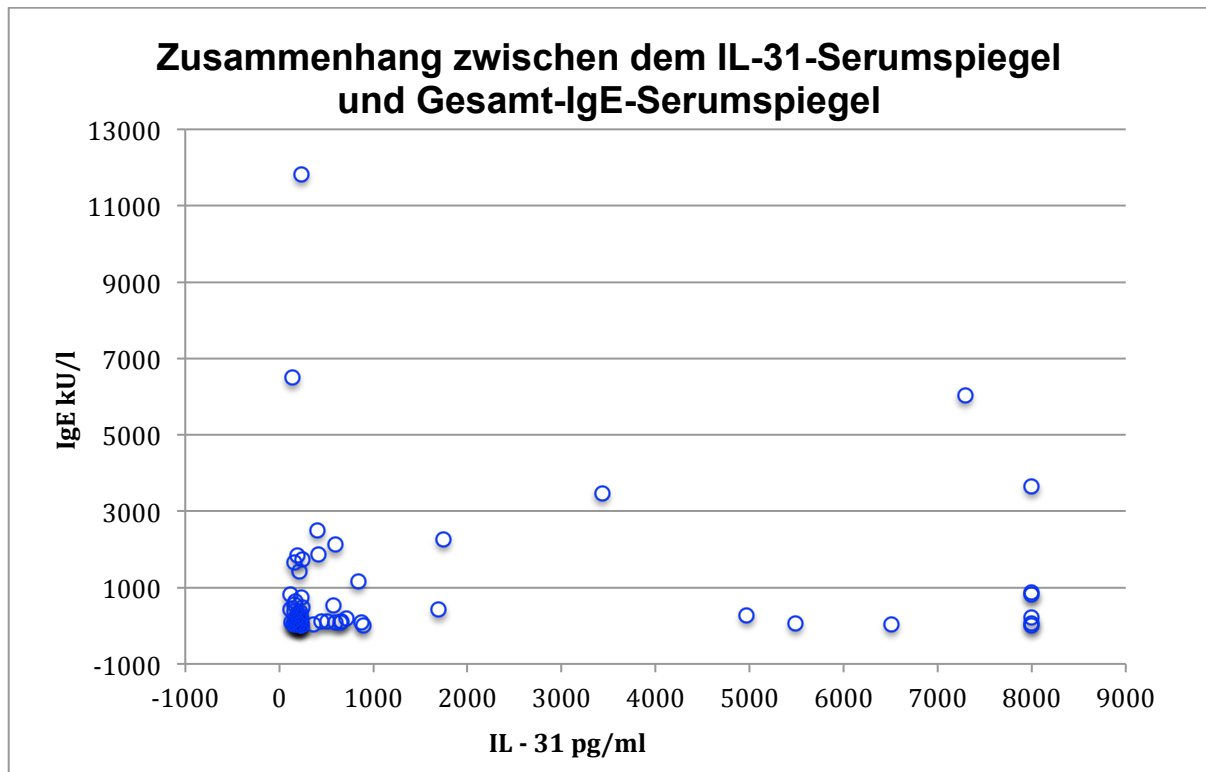


Abb. 22: Streudiagramm, Zusammenhang zwischen dem Interleukin-31-Serumspiegel (IL-31) und Gesamt-Immunglobulin-E-Serumspiegel (IgE) bei den Kindern mit atopischem Ekzem (AE) ($p = 70$; $n = 60$)

4 Diskussion

Das atopische Ekzem (AE) tritt vor allem bei Kindern auf. In über 70 % der Fälle ist die primäre Hautmanifestation schon während der ersten fünf Lebensjahre festzustellen⁸³. Es werden Prävalenzen von 10 bis 30 % für Säuglinge und Kleinkinder und 2 bis 3 % für Erwachsene angegeben³⁵. Bei fast 70 % der betroffenen Kinder ist das AE bis zur Pubertät dauerhaft verschwunden¹. Die Prävalenz ist weiterhin steigend⁸.

4.1 Charakterisierung der Patienten und Kontrollen hinsichtlich des Geschlechts

An der vorliegenden Untersuchung haben insgesamt 80 Kinder bis zum 6. Lebensjahr teilgenommen. 60 Kinder davon waren an AE erkrankt. 20 gesunde Kinder ohne atopische Erkrankungen wurden als Kontrollgruppe eingesetzt. Insgesamt sind 28 Mädchen und 52 Jungen untersucht worden, davon 15 Mädchen und 45 Jungen mit AE. Daraus resultiert ein Verhältnis zwischen betroffenen kranken Mädchen und Jungen von 1:3 in unserer Studie. Vorangegangene Veröffentlichungen stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und AE her^{7,60,86}. Jedoch wurde dieses Verhältnis zwischen Mädchen und Jungen mit 2:1 angegeben⁸⁶⁻⁸⁸. Diese Diskrepanz könnte auf die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten zurückgeführt werden.

4.2 Familienanamnese (Eltern) bei den Kindern mit atopischem Ekzem

Aufgrund fehlender Angaben in den Krankenakten bezieht sich die Familienanamnese der an atopischem Ekzem (AE) leidenden Kinder lediglich auf die Eltern. Die Geschwister wurden hier nicht berücksichtigt. Bei 54,16 % aller Elternteile ist eine atopische Erkrankung bekannt, wobei bei fast der Hälfte beide Elternteile betroffen sind. Bezogen lediglich auf das AE besteht bei 28,3 % aller Elternteile die Dermatose, wobei in 21,7 % nur ein Elternteil und in 6,7 % beide Elternteile betroffen sind. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der genetischen Faktoren beim AE.

Darauf weisen auch andere Wissenschaftler hin. Bin und Leung sowie Homey et al. zeigen, dass das Risiko, eine atopische Erkrankung zu entwickeln, ohne genetische Prädisposition bei 15 % liegt. Hingegen erhöht sich das Risiko auf bis zu 80 %, wenn

beide Elternteile an AE leiden^{1,60}. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Kjellmann et al. 1977. Sie zeigten, dass das Risiko der Entstehung von atopischen Erkrankungen bei Kindern, deren Eltern keine atopischen Erkrankungen haben, bei 10–15 % liegt. Das Risiko steigt, wenn beide Elternteile betroffen sind, und liegt dann bei 60–80 %⁸⁹. Auch Dold et al. machten ähnliche Beobachtungen: 15 % der von ihnen untersuchten Familien haben keine atopischen Erkrankungen, jedoch leiden in 42 % mindestens zwei Familienmitglieder ersten Grades darunter. Wie bereits erwähnt, bezieht sich die Familienanamnese lediglich auf die Eltern, da in den Krankenakten keine Angaben zu den Geschwistern dokumentiert worden sind. Auch in unserer Untersuchung sind die Mütter häufiger von AE betroffen als die Väter, was Dold et al. ebenfalls feststellten. Während in unserer Untersuchung bei 31 % der Kinder mit AE die Mütter und bei 25 % der Kinder die Väter betroffen sind, liegen die Prozentzahlen bei Dold et al. bei 41 % sowie bei 30 %. Liegen bei den Eltern keine atopischen Erkrankungen vor, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ihre Kinder ein AE bekommen, in unserer Studie bei 18,3 % und bei Dold et al. bei 15,0 %⁹⁰.

4.3 Schweregrad des atopischen Ekzems

In der vorliegenden Dissertation wurde zur Bestimmung des Schweregrades des AE das SCORAD Tool (Severity Scoring Of Atopic Dermatitis) verwendet^{1,27}. Es ist einfach durchzuführen und durch die mathematische Darstellung des Ausmaßes einfach zu interpretieren. Es werden objektive und subjektive Beschwerden beurteilt. Sowohl die subjektiven als auch die objektiven Beschwerden weisen darauf hin, dass die Kinder mit AE zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik Symptome eines mittelschweren Schweregrades aufwiesen. Es lässt sich eine signifikante Korrelation zwischen objektivem und subjektivem SCORAD und auch zwischen Juckreiz und Schlaflosigkeit feststellen.

Unsere Daten bestätigen den Zusammenhang zwischen Juckreiz, Schlaflosigkeit und Schweregrad des AE, der auch von anderen Autoren beschrieben wurde⁹¹. Sowohl in unserer Studie als auch in der Studie von Kong et al. konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamt-SCORAD und der Qualität des Schlafes sowie dem objektiven SCORAD und den Schlafstörungen festgestellt werden⁹¹. Weiterhin verdeutlichen die Ergebnisse, dass nicht nur Hautveränderungen und Juckreiz, sondern auch Schlaflosigkeit stark die Lebensqualität der Klein- und Vorschulkinder

mit atopischem Ekzem und deren Familien einschränken^{91,92}. In unserer Studie ließ sich keine positive Korrelation zwischen Alter, Geschlecht und dem Schweregrad des AE (Gesamt-, gSCORAD) feststellen. Das kann auf die Auswahl der rekrutierten Patienten zurückzuführen sein. Das AE ist eine Erkrankung, die schon in den ersten Lebenswochen beginnen kann. Am häufigsten sind Kinder zwischen dem 3. und 5. Monat betroffen, jedoch sind auch schon frühere Manifestationen beschrieben^{1,93}. Im weiteren Verlauf verbessert sich das Krankheitsbild, und bei fast 70 % der Kinder bildet sich das AE bis zur Pubertät vollständig zurück⁷.

4.4 Interleukin-31-Serumspiegel und Zusammenhang mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems

In unserer Untersuchung haben wir den IL-31-Serumspiegel bei Kindern mit AE und den Kontrollen bestimmt. Es besteht eine signifikant höhere Konzentration bei den Patienten mit AE im Vergleich zur Kontrollgruppe, was bereits zuvor bei erwachsenen Patienten beschrieben wurde und die Bedeutung dieses Interleukins beim Krankheitsbild des AE widerspiegelt^{74,80,94}.

Bis zum Beginn unserer Untersuchung waren die IL-31-Serumspiegel von Kindern mit AE nicht bekannt. Inzwischen wurden die hohen Konzentrationen von IL-31 im Serum bei Kindern mit AE im Vergleich zu gesunden Kindern von anderen Autoren bestätigt⁹⁴⁻⁹⁷.

Wir untersuchten zudem, ob die Konzentration von IL-31 im Serum vom Geschlecht abhängig ist. Die Ergebnisse bei 45 Jungen und 15 Mädchen mit AE zeigen, dass es keinen Geschlechterunterschied hinsichtlich des IL-31-Serumspiegels gibt. Bis dato gibt es keine Daten in der Literatur zum Zusammenhang zwischen IL-31-Serumspiegel und Geschlecht.

Uns interessierte, ob der hohe IL-31-Serumspiegel bei AE von der Schwere der Erkrankung abhängig ist. Die Ergebnisse spiegeln deutlich den Zusammenhang des IL-31-Serumspiegels mit dem Schweregrad (SCORAD) der Erkrankung wider; dies lässt sich sowohl für den objektiven als auch den subjektiven SCORAD (Juckreiz und Schlaflosigkeit) zeigen. Dieser Zusammenhang zwischen IL-31-Serumspiegel und Schweregrad des AE ließ sich auch im Erwachsenenalter feststellen⁸¹.

In einer Studie von Ezzat et al. wurde gezeigt, dass sich die Bestimmung des IL-31-Serumspiegels auch zum Therapie-Monitoring eignet⁹⁴. So sinkt die Konzentration des IL-31 im Serum unter erfolgreicher Therapie deutlich ab.

4.5 Interleukin-31-Serumspiegel und Zusammenhang mit Juckreiz und Schlaflosigkeit

Da IL-31 als pruritogener Stimulus bekannt ist, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem IL-31-Serumspiegel und dem Juckreiz. Zunächst einmal verwundert das Ergebnis, da es keinen Zusammenhang aufzeigt. Zu diesem Ergebnis kommen jedoch auch Sinkiewicz-Luzencyk et al., die bei 25 Kindern mit AE die Untersuchung durchführten⁹⁸. Zur Erklärung ist jedoch zu bedenken, dass die untersuchten Kleinkinder und Vorschulkinder sowohl unserer als auch der Studie von Sinkiewicz-Luzencyk noch keine eigenständige Aussage zum Juckreiz machen konnten. Diese Beurteilung wurde von den Eltern vorgenommen. Interessanterweise zeigten Weisshaar et al. in ihrer Studie, dass Juckreiz, den Kinder selbst beurteilt haben, statistisch signifikant stärker war im Vergleich zur Beurteilung durch deren Eltern⁹⁹. Yosipovitch und Kollegen führten 2002 eine Studie über Schlafstörungen bei 100 Patienten mit atopischem Ekzem durch. Sie stellten fest, dass 87 % der Patienten einen Juckreiz hatten, wobei 65 % der Patienten besonders nachts darunter litten. 84 % der Patienten klagten aufgrund des Juckreizes über Probleme beim Einschlafen⁵². Ähnliche Beobachtungen publizierten Ballardini et al. Bei ihrer Studie litten 95 von 120 Kindern an Juckreiz, der mit Einschlafstörungen verbunden war¹⁰⁰. Auch Kong et al. zeigten, dass der Juckreiz, der beim SCORAD angegeben ist, eine statistisch signifikante Korrelation mit Schlafstörungen zeigt¹⁰¹. Somit ist es möglich, dass die Einschlafprobleme, die auf Basis von starkem Juckreiz entstanden sind, nicht auf der VAS für Juckreiz, sondern auf der VAS für Schlafstörung, dem zweiten subjektiven Parameter des SCORAD, eingegeben worden sind.

In unserer Studie leiden 83 % der Kinder mit AE nach Angaben von Eltern unter Schlaflosigkeit, wobei diese bei fast 19 % der Kinder schwer bis sehr schwer ist. Ähnliche Daten präsentierten Chamlin und sein Team im Jahr 2005. Hier klagten 61 % der Eltern über Schlafstörungen, weil ihr Kind während eines Schubes des AE auch nicht schlafen konnte¹⁰². Andere Ergebnisse zeigen Kimm und seine Gruppe: Sie haben Kinder mit AE in einem durchschnittlichen Alter von 13 Jahren untersucht und festgestellt, dass keine Korrelation zwischen dem IL-31-Serumspiegel und

Schlaflosigkeit besteht⁸⁰. In diesem Fall handelt es sich um jugendliche Patienten, die Juckreiz und Schlaflosigkeit entsprechend auf der VAS zuordnen konnten. Reuveni et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten beim Abklingen der Beschwerden des AE (Verbesserung des Hautzustandes und Reduktion von Juckreiz) keine Schwierigkeiten beim Schlafen mehr hatten¹⁰³. Bei der festgestellten positiven Korrelation zwischen dem IL-31-Serumspiegel und Schlaflosigkeit in unserer Studie ist es durchaus möglich, dass nicht nur die Schlaflosigkeit, sondern indirekt auch der Juckreiz bewertet worden sind.

4.6 Interleukin-31-Serumspiegel und Zusammenhang zum Gesamt-IgE-Serumspiegel

Zu den diagnostischen Minorkriterien des AE gehört der erhöhte Immunoglobulin-E (IgE)-Serumspiegel, der bei 80 % der Patienten nachweisbar ist³⁶. Die Untersuchungen zur Korrelation des IgE-Serumspiegels und des Schweregrades des AE haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Chan und Kollegen zeigten an Mäusen im Jahr 2001, dass diese Korrelation nicht besteht¹⁰⁴. Im humanen System wurde von Kim et al. eine positive Korrelation festgestellt, wenn auch nur marginal signifikant⁸⁰. Auch andere Autoren zeigten, dass der IgE-Serumspiegel mit dem Ausmaß der Erkrankung korreliert^{68,105}. In unserer Untersuchung konnten wir keine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem IgE-Serumspiegel und dem IL-31-Serumspiegel feststellen. Diese Diskrepanz könnte auf eine unterschiedliche Patientenauswahl (Altersgruppe, Schweregrad, Typ des AE) zurückgeführt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Konzentration von IL-31 im Serum auch bei Kindern mit AE vor dem 5. Lebensjahr signifikant erhöht ist und mit dem Schweregrad des AE korreliert.

Eine Therapiestudie der Phase II, in der Anti-IL-31-Rezeptor-Antikörper zur Behandlung des AE bei Erwachsenen eingesetzt wurden, zeigte bei einer monatlichen subkutanen Gabe sowohl eine Reduktion des Juckreizes als auch der Schwere der Hautmanifestationen^{75,106}. Zudem ließ sich eine Reduktion der Schlaflosigkeit feststellen¹⁰⁷.

5 Zusammenfassung

Das atopische Ekzem (AE) ist eine der häufigsten chronischen Hauterkrankungen, besonders im Kindesalter. Die belastenden Beschwerden wie ekzematöse Hautläsionen und intensiver Juckreiz haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien. Der quälende Juckreiz steht im Vordergrund und sollte bei der Behandlung besonders berücksichtigt werden.

Viele Juckreizmediatoren sind beim AE bekannt, wobei besonders dem Interleukin-31 (IL-31), einem Zytokin der TH-2-Zellen, pathogenetische Bedeutung zukommt.

Vor Beginn unserer Studie war lediglich bekannt, dass der IL-31-Serumspiegel bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollen erhöht ist. Wir untersuchten die Kinder mit AE und bestätigten den hohen Serumspiegel auch bei AE im Kindesalter. Dabei ließ sich eine deutliche Korrelation von IL-31 im Serum zum Schweregrad des AE feststellen, was wiederum die pathogenetische Bedeutung unterstreicht. Dieser Befund lässt sich zudem gut mit den subjektiven Symptomen der Schlaflosigkeit vereinbaren, die mittels visueller Analogskala von den Eltern beurteilt worden ist. Dass wir in unserer Studie wider Erwarten keinen Zusammenhang von IL-31-Serumspiegel und Juckreiz zeigen konnten, kann u. a. dadurch erklärt werden, dass im frühen Kindesalter keine eigenständige Aussage zum Juckreiz möglich ist. Diese erfolgten durch die Eltern, wobei aus der Literatur bekannt ist, dass bei älteren Kindern der Juckreiz durch die Patienten selbst signifikant stärker beurteilt wurde als durch deren Eltern. Dass IL-31 wesentlich zur Auslösung des Juckreizes beiträgt, zeigen erste Studien, bei denen Anti-IL-31-Rezeptor-Antikörper erfolgreich zur Therapie des AE im Erwachsenenalter eingesetzt wurden.

Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir erstmals einen erhöhten IL-31-Serumspiegel bei AE im Kindesalter feststellen. Somit dürfte auch bei schweren Formen des AE im Kindesalter der Anti-IL-31-Rezeptor-Antikörper eine Therapieoption darstellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Plawig G, Michael L, Burgdirf W, Herlt M, Ruzicka T. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie Und Allergologie.*; 2012.
2. Ring J. Erstbeschreibung einer „atopischen Familienanamnese“ im Julisch-Claudischen Kaiserhaus: Augustus, Claudius, Britannicus. *Hautarzt.* 1985;36:470-478.
3. Booth CC. Robert Willan. *J R Soc Med.* 1999;92(313):318. doi:10.1093/nq/s5-XII.305.356-g.
4. Coca AF, Cooke R a. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923;8(3):163-182.
5. Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):539-546. doi:10.1067/mai.2002.121831.
6. Abeck D, Ring J. *Atopisches Ekzem Im Kinderalter.*; 2002.
7. Johannes Ring. *Neurodermitis - Atopisches Ekzem.*; 2012.
8. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):125-137. doi:10.5021/ad.2010.22.2.125.
9. Romanski B. The atopic diseases on the turn of the 20th century - epidemiology, prophylaxis, therapie. *Immunol Astma.* 1998;3(1):12-16.
10. Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):95-104. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04782.x.
11. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):209-213. doi:10.1016/j.jaci.2006.04.043.
12. Elias PM, Feingold KR. Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the

- pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. *Arch Dermatol.* 2001;137:1079-1081. doi:ded10001 [pii].
13. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1067-1070. doi:10.1038/jid.2008.88.
 14. Akdis CA, Akdis MB, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 2006;118(1):152-169. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.045.
 15. Alicja K, Lidia R, Jolanta W, et al. *Atopowe Zapalenie Skóry U Dzieci.*; 2012. <http://www.demsa.pl/assets/expert/skora.jpg>.
 16. Silny W. C-OM. Profilaktyka i leczenie atopowego zapalenia skóry u dzieci, młodzieży i dorosłych. <http://www.leksykon.com.pl/images/PDF/azs2008.pdf>. Published 2008.
 17. Murphy KM, Travers P, Walport M. *Janeway Immunology (Seite 325-345)*. Vol 7. Aufl.; 2009. doi:10.1007/978-3-662-44228-9.
 18. Ruzicka T, Ring J. P. *Handbook of Atopic Eczema*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg; 1991.
 19. Schultz LFHN. Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Dermato-Venereologica Suppl.* 1985;114:159.
 20. Celedón JC, Soto-Quiros ME, Palmer LJ, et al. Lack of association between a polymorphism in the interleukin-13 gene and total serum immunoglobulin E level among nuclear families in Costa Rica. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(3):387-390. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01348.x.
 21. Werfel T KA. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy*,. 1998;53(8):731-739.
 22. Kędzierska A, Kapińska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, Kaszuba-

- Zwoińska J, Pryjma J. Produkcja cytokin typu Th1 i Th2 przez aktywowane jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMCs) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry - związek ze stanem klinicznym i kolonizacją przez *Staphylococcus aureus*. *Post Dermatol Alergol*. 2004;21:180-189.
23. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-446.
doi:10.1038/ng1767.
24. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin Gene Defects and the Risk of Developing Allergic Disorders. *Allergol Int*. 2011;60(1):1-9.
doi:10.2332/allergolint.10-RAI-0270.
25. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150-155.
doi:10.1016/j.jaci.2007.04.031.
26. Cornelissen C, Lüscher-Firzlauff J, Baron JM, Lüscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol*. 2012;91(6-7):552-566.
doi:10.1016/j.ejcb.2011.07.006.
27. Fölster-Holst R, Schwarz T, Proksch E, Weißmantel S. *Atopisches Ekzem - Grundlagen Und Updates.*; 2011.
28. Feld M, Shpacovitch VM, Fastrich M, Cevikbas F, Steinhoff M. Interferon-gamma induces upregulation and activation of the interleukin-31 receptor in human dermal microvascular endothelial cells. *Exp Dermatol*. 2010;19(10):921-923. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01147.x.
29. Dymek L, Kurzawa R. *Zarys Diagnostyki Chorob Alergicznych Wieku Rozwojowego.*; 1996.
30. Bardana EJ. Immunoglobulin E- (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004;59 Suppl 7(10):25-29. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00565.x.
31. Worm M, Forschner K, Lee HH, et al. Frequency of atopic dermatitis and

- relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(2):119-122. doi:10.2340/00015555-0028.
32. Kerl H, Claus G, Lorenzo C, H. WH, (HRSG.). Atopische Dermatitis. In: *Histopathologie Der Haut.* ; 2003:102-105.
33. Roggenkamp D, Worthmann AC, Sulzberger M, Wenck H, Stäb F, Neufang G. Menthoxypropanediol inhibits nerve growth factor-induced nerve fibre sprouting in coculture models of sensory neurons and skin cells. *Exp Dermatol.* 2016;25(10):824-826. doi:10.1111/exd.13055.
34. Tobin D, Nabarro G, de la Faute HB, van Vloten WA, van der Putte SCJ, Schuurman HJ. Increased number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(4 PART 1):613-622. doi:10.1016/0091-6749(92)90134-N.
35. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends Immunol.* 2015;36(12):788-801. doi:10.1016/j.it.2015.10.006.
36. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92(Suppl.):44-47. <http://ci.nii.ac.jp/naid/10007724932/>.
37. Ikoma A, Steinhoff MS, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):535-547. doi:10.1038/nrn1950.
38. Blome C, Augustin M, Siepmann D, Phan NQ, Rustenbach SJ, Ständer S. Measuring patient-relevant benefits in pruritus treatment: Development and validation of a specific outcomes tool. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1143-1148. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09328.x.
39. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: Scratching more than the surface. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2003;96(1):7-26. doi:10.1093/qjmed/hcg002.
40. Schmelz M, Schmidt R, Bickel a, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci.* 1997;17(20):8003-8008.

41. Zylka MJ, Rice FL, Anderson DJ. Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgprd. *Neuron*. 2005;45(1):17-25. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.015.
42. Ständer S, Schmelz M. Chronic itch and pain - Similarities and differences. *Eur J Pain*. 2006;10(5):473-478. doi:10.1016/j.ejpain.2006.03.005.
43. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: Scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1174-1185. doi:10.1172/JCI28553.
44. Susel J, Simon-Blazewicz M, Obojski A. Swiad skory. *Alergol Pol - Polish J Allergol*. 2010;3:95-99.
45. Szepietowski JC, Reich A. *Świad Patomechanizm, Klinika, Leczenie.*; 2010.
46. Darsow U, Pfab F, Valet M, et al. Pruritus and atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):237-244. doi:10.1007/s12016-010-8230-2.
47. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-294. doi:10.2340/00015555-0305.
48. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):497-501. doi:10.2340/00015555-1265.
49. Carl-Fredrik Wahlgren. Itch and Atopic Dermatitis: An Overview. *J Dermatol*. 1999;26(11):770-779.
50. Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol*. 2002;11(1):12-24. doi:10.1034/j.1600-0625.2002.110102.x.
51. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet*. 2003;361(9358):690-694. doi:10.1016/S0140-6736(03)12570-6.
52. Yosipovitch G, Goon ATJ, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new

- questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol.* 2002;41(4):212-216. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01460.x.
53. Schulz F, Marenholz I, Fester-Holst R, et al. A common haplotype of the IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1097-1102. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.065.
54. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752-760. doi:10.1038/ni1084.
55. H. Kimura T. Miyazawa. The “butterfly” sign in patients with atopic dermatitis: evidence for the role of scratching in the development of skin manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(3 Pt 1):579-580.
56. Koblenzer CS. Itching and the atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 2):S109-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482861>.
57. Raap U, Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(5):419-424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131917>.
58. Sugiura H, Omoto M, Hirota Y, Danno K, Uehara M. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 1997;289(3):125-131. doi:10.1007/s004030050167.
59. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffli T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):979-988. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.007.
60. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2016;12(1). doi:10.1186/s13223-016-0158-5.
61. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10013):40-52. doi:10.1016/S0140-6736(15)00388-8.
62. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab Treatment in Adults with

- Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130-139. doi:10.1056/NEJMoa1314768.
63. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19(5-6):347-356. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.08.003.
64. Bağci IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):858-866. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.045.
65. Cevikbas F, Steinhoff M. IL-33: A novel danger signal system in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(5):1326-1329. doi:10.1038/jid.2012.66.
66. Singer EM, Shin DB, Nattkemper LA, et al. IL-31 is produced by the malignant T-Cell population in cutaneous T-Cell lymphoma and correlates with CTCL Pruritus. *J Invest Dermatol*. 2013;133(12):2783-2785. doi:10.1038/jid.2013.227.
67. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017.
68. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):930-937. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.015.
69. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411-417. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.033.
70. Bilsborough J, Leung DYM, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):418-425. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.046.
71. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2). doi:10.1016/j.jaci.2013.10.048.

72. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752-760. doi:10.1038/ni1084.
73. Cheung PFY, Wong CK, Ho AWY, Hu S, Chen DP, Lam CWK. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: Implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Int Immunol.* 2010;22(6):453-467. doi:10.1093/intimm/dxq027.
74. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2). doi:10.1016/j.jaci.2011.10.042.
75. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):327-331. doi:10.1111/exd.13533.
76. Broxmeyer HE, Li J, Hangoc G, et al. Regulation of myeloid progenitor cell proliferation/survival by IL-31 receptor and IL-31. *Exp Hematol.* 2007;35(4 SUPPL.):78-86. doi:10.1016/j.exphem.2007.01.028.
77. Chattopadhyay S, Tracy E, Liang P, Robledo O, Rose-John S, Baumann H. Interleukin-31 and oncostatin-M mediate distinct signaling reactions and response patterns in lung epithelial cells. *J Biol Chem.* 2007;282(5):3014-3026. doi:10.1074/jbc.M609655200.
78. Perrigoue JG, Zaph C, Guild K, Du Y, Artis D. IL-31-IL-31R Interactions Limit the Magnitude of Th2 Cytokine-Dependent Immunity and Inflammation following Intestinal Helminth Infection. *J Immunol.* 2009;182(10):6088-6094. doi:10.4049/jimmunol.0802459.
79. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, et al. Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(1). doi:10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x.
80. Kim S, Kim H-J, Yang HS, Kim E, Huh I-S, Yang J-M. IL-31 Serum Protein and Tissue mRNA Levels in Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2011;23(4):468. doi:10.5021/ad.2011.23.4.468.

81. Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):421-423. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.047.
82. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500-508.e24. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.020.
83. Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314-2324. doi:10.1056/NEJMcp042803.
84. Wollenberg A. *Moderne Topische Antiinflammatorische Therapie Des Atopisches Ekzems: Stellwert Des Proaktiven Ansatzes.*; 2016.
85. Bufe A. Leitlinie allergologische Diagnostik. www.appa-ev.de/leitlinien/Leitlinie_allergologische_Diagnostik.pdf.
86. Schafer T, Vieluf D, Behrendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy*. 1996;51(8):532-539. doi:DOI 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04665.x.
87. Saval P, Fuglsang G, Madsen C, Østerballe O. Prevalence of atopic disease among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993;4(3):117-122. doi:10.1111/j.1399-3038.1993.tb00079.x.
88. Larsen FS. Atopic dermatitis: A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(5):719-723. doi:10.1016/0190-9622(93)70099-F.
89. Kjellman N -I M. Atopic disease in seven-year-old children Incidence in Relation to Family History. *Acta Pædiatrica*. 1977;66(4):465-471. doi:10.1111/j.1651-2227.1977.tb07928.x.
90. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1992;67(8):1018-1022. doi:10.1136/adc.67.8.1018.
91. Kong TS, Han TY, Lee JH, Son SJ. Correlation between severity of atopic dermatitis and sleep quality in children and adults. *Ann Dermatol*.

- 2016;28(3):321-326. doi:10.5021/ad.2016.28.3.321.
92. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26-30. doi:10.1016/j.jid.2016.07.012.
93. Fölster-Holst R, Weichenthal M, Steinsland K, Polzhofer G, Christophers E. Eczema infantum and its prognosis [8]. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(5):410-412. doi:10.1080/00015550410029260.
94. Ezzat MHM, Hasan ZE, Shaheen KYA. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: Elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(3):334-339. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03794.x.
95. Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:285-288. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01241.x.
96. Ozceker D, Bulut M, Ozbay AC, et al. Assessment of IL-31 levels and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(4):322-325. doi:10.1016/j.aller.2017.10.005.
97. Atallah RB, Amer AW-A, El-Samee HSA, Ibraheem RM. Correlation between Serum Interleukin-31 Level and the Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Egypt J Hosp Med*. 74 (1):156-161.
98. Siniewicz-Luzeńczyk K, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K. Correlation between serum interleukin-31 level and the severity of disease in children with atopic dermatitis. *Postępy dermatologii i Alergol*. 2013;30(5):282-285. doi:10.5114/pdia.2013.38356.
99. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, et al. 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*. 2008;88(3):234-239. doi:10.2340/00015555-0432.

100. Ballardini N, Östblom E, Wahlgren CF, Kull I. Mild eczema affects self-perceived health among pre-adolescent girls. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(3):312-316. doi:10.2340/00015555-1738.
101. Ogawa Y, Kono M, Tsujikawa M, Tsujiuchi H, Akiyama M. IgE-independent pathophysiology of severe atopic dermatitis demonstrated in an IgE-deficient patient. *J Dermatol Sci.* 2016;82(2):139-141. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.01.008.
102. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, et al. The price of pruritus: Sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(8):745-750. doi:10.1001/archpedi.159.8.745.
103. Reuveni H, Chapnick G, Tal a, Tarasiuk a. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(3):249-253. doi:10.1001/archpedi.153.3.249.
104. Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001;117(4):977-983. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01484.x.
105. Marciniak A., Hasse-Cieslinska M., Jenerowicz D. C-OM. Znaczenie kryteriów mniejszych Hanifina i Rajki w diagnostyce chorych na atopowe zapalenie skóry. *Postep Dermatologii i Allergol.* 2008;XXV(2):55-60.
106. Davidi S, Fremder E, Kan T, et al. The antiangiogenic role of the pro-inflammatory cytokine interleukin-31. *Oncotarget.* 2017;8(10). doi:10.18632/oncotarget.14857.
107. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(9):826-835. doi:10.1056/NEJMoa1606490.

7 Anhang

7.1 Anhang 1

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Prof. Dr. Regina Fölster-Holst
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
UKSH, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 19
24105 Kiel

Telefon 0431 / 597-18 09
Telefax 0431 / 597-18 31

Datum: 22.12.2010

AZ.: D 466/10 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Blutspiegel IL31 bei Kindern mit Neurodermitis**
Information und Einverständniserklärung für Eltern von Kindern
mit Neurodermitis und Kindern ohne Neurodermitis

Antragsteller: **Prof. Dr. Regina Fölster-Holst, Klinik für Dermatologie, Vene-
rologie und Allergologie, UKSH, Campus Kiel**

Datum des
Antrages: 23.11.2010


Sehr geehrte, liebe Frau Kollegin Fölster-Holst,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufs-
ordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als
Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie
keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

7.2 Anhang 2



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Universitäts-Hautklinik • Schittenhelmstraße. 7,
24105 Kiel

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein
Campus Kiel**

**Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie**

Direktor: Prof. Dr. Thomas Schwarz



**Neurodermitis-Ambulanz
Prof. Dr. Regina Fölster-Holst**

Tel.: (0431) 597-1579

Fax: (0431) 597-1610

Internet: www.dermatology.uni-kiel.de

Datum:

Information und Einverständnisverklärung für Eltern von Kindern mit Neurodermitis und Kindern ohne Neurodermitis

Die Neurodermitis ist die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindesalter, an der inzwischen bis zu 20% der Kinder leiden. Ganz im Vordergrund steht der quälende Juckreiz, der die Lebensqualität der Betroffenen und deren Familien erheblich beeinträchtigt.

Prinzipiell gilt es, den Juckreiz sowie die trockene und entzündete Haut zu behandeln. Hierfür stehen uns Pflegepräparate sowie antientzündlich wirksame Medikamente wie Kortison und Calcineurininhibitoren (z.B. Elidel, Protopic) zur Verfügung.

In jüngster Zeit mehren sich Berichte über IL-31, einem hormonähnlichen Stoff im Blut, der nach der Literatur maßgeblich an der Auslösung des Juckreizes bei Neurodermitikern beteiligt ist. Sollte sich dieses in anderen Untersuchungen bestätigen, wäre das auch Anlass Medikamente gegen diesen „Juckreizauslöser“ zu entwickeln.

Nachdem in Untersuchungen bei Erwachsenen mit Neurodermitis erhöhte Blutspiegel für IL31 festgestellt wurden, sollen diese jetzt auch bei Kindern mit Neurodermitis durchgeführt werden.

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

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



Zur Sicherung der Diagnose und weiteren möglichen Allergien wurde Ihrem Kind bereits Blut entnommen. Der Rest dieses Blutes wurde eingefroren. Um den Blutspiegel für IL31 zu bestimmen, wird lediglich das Blut aufgetaut, es bedarf also keiner weiteren Blutabnahme.

Universitäten sind nicht nur für die Versorgung der Patienten zuständig, sondern haben auch den Auftrag, Lehre und Forschung durchzuführen. In diesem Fall soll mit der Untersuchung von IL31 dazu beigetragen werden, den Juckreiz bei Neurodermitis besser zu verstehen und im 2. Schritt neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Die wissenschaftlichen Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und werden zum Wohle der Patienten durchgeführt. Wenn gewünscht, werden Ihnen die Ergebnisse dieser Untersuchung jederzeit mitgeteilt. Ansonsten werden die Proben ohne Bezug zur Person aufbewahrt. Dies gilt auch für die Speicherung gewonnener Daten.

Sollten Sie mit der Durchführung der Untersuchung einverstanden sein, möchten wir Sie bitten, uns die vorbereitete Einverständniserklärung zu unterzeichnen und zu faxen (0431 597 5349 oder 0431 597 1610) oder an die o.g. Adresse zu senden.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen zum Weihnachtsfest

Prof. R. Fölster-Holst
Oberärztin der Klinik

7.3 Anhang 3

UK
SH



Einverständniserklärung

Ich wurde in einem Schreiben von der Ärztin Frau Prof. Fölster-Holst informiert und aufgeklärt über eine Blutuntersuchung, die bei meinem Kind erfolgen soll. Das Einverständnis erfolgt freiwillig. Ich habe keine Nachteile, wenn ich es nicht gebe. Es kann jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. In diesem Fall werden anonymisierte Proben oder Daten zu meiner Person gelöscht.

Ort , Datum

Unterschrift der Mutter

Unterschrift des Vaters

7.4 Anhang 4

SCORAD

Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname

Eingesetztes topisches Steroid

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)

Geburtsdatum

Menge/Monat

Besuchsdatum

Anzahl der Erytheme/Monat

Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.

A: Ausmaß

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

B: Intensität

Bemessungswerte

Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen) 0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erytheme	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Exkoration	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Ödem/Papelbildung	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Lichenifikation	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Nässen/Krustenbildung	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Trockenheit	<input style="width: 30px;" type="text"/>
		Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet.	

C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5+7B/2+C**

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

0

10

Pruritus (0–10)

0

10

Schlaflosigkeit (0–10)

Behandlung

Anmerkungen

7.5 Anhang 5

Statistische detaillierte Berechnung

7.5.1 Geschlecht und Gesamt SCORAD

a) Die Normalverteilung bei Jungen und bei Mädchen

a. Jungen

	N	Maks D	Lillief p	W	p
Gesamt SCORAD	45	0,15	p < ,05	0,93	0,01

b. Mädchen

	N	Maks D	Lillief p	W	p
Gesamt SCORAD	15	0,12	p > ,20	0,93	0,24

U-Mann-Whitney-Test zum Zusammenhang zwischen Geschlechtsvariablen und Gesamt SCORAD

	Rangsumme ♂	Rangsumme ♀	p	N ♂	N ♀
Gesamt SCORAD	1381,50	448,50	0,89	45	15

7.5.2 Alter und Gesamt-SCORAD

Normalverteilung zwischen Alter und Gesamt-SCORAD

	N	Maks D	Lillief p	W	p
Alter	60	0,09	p > ,20	0,95	0,01
Gesamt SCORAD	60	0,11	p < ,10	0,95	0,01

Spearman's Rangkorrelationskoeffizient Test zum Zusammenhang zwischen Alter und Gesamt-SCORAD

	N	R Spearman	t(N-2)	p
Alter & Gesamt SCORAD	60	-0,06	-042	0,68

7.5.3 Juckreiz und Schlaflosigkeit

Normalverteilung zwischen Schlaflosigkeit und Juckreiz

	N	Maks D	Lillief p	W	p
Juckreiz	59	0,15	p < ,01	0,95	0,02
Schlaflosigkeit	59	0,11	p < ,10	0,94	0,01

Tabellarische Darstellung der Zusammenhang zwischen Schlaflosigkeit und Juckreiz

	N	R Spearman	t(N-2)	p
Schlaflosigkeit & Juckreiz	59	0,58	5,34	< 0,01

7.5.4 Objektiver und subjektiver SCORAD

Normalverteilung zwischen objektivem und subjektivem SCORAD

	N	Maks D	Lillief p	W	p
objektiver SCORAD	60	0,14	p < ,01	0,92	< 0,01
subjektiver SCORAD	59	0,09	p > ,20	0,98	0,62

Tabellarische Darstellung des Zusammenhangs zwischen objektivem und subjektivem SCORAD

	N	R Spearman	t(N-2)	p
objektiver SCORAD & subjektiver SCORAD	59	0,49	4,19	< 0,01

7.5.5 Alter und Interleukin-31

Die Normalverteilung IL-31-Serumspiegel und Alter der Kinder mit atopischem Ekzem (AE)

	N	Maks D	Lillief p	W	p
Alter	60	0,09	p > ,20	0,95	0,01
IL-31	60	0,37	p < ,01	0,35	< 0,01

Zusammenhang zwischen IL-31-Serumspiegel und Alter der Kinder mit atopischem Ekzem (AE)

	N	R Spearman	t(N-2)	p
Alter & IL-31	60	-0,22	-1,75	0,09

7.5.6 Geschlecht und Interleukin 31

Die Normalverteilung zwischen der Konzentration IL-31 in Serum und dem Geschlecht

	Lillief p Jungen	W Jungen	Lillief p Mädchen	W Mädchen	U Mann Whitney p
Geschlecht & IL-31	p < 0,01	0,55	p < 0,01	0,41	p = 0,48

7.5.7 Zusammenhang zwischen Gesamt-Immunglobulin-E Serumspiegel und Interleukin-31-Serumsiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem

Die Normalverteilung zwischen Gesamt-IgE Serumspiegel und IL-31-Serumsiegel

	N	Maks D	Lillief p	W	p
IgE	60	0,31	p < ,01	0,53	< 0,01
IL-31	60	0,37	p < ,01	0,35	< 0,01

Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE Serumspiegel und IL-31-Serumsiegel bei den Kindern mit atopischem Ekzem

	N	R Spearman	t(N-2)	p
IgE & IL-31	60	0,05	0,39	0,70

7.6 Anhang 6

IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitisUlrike Raap¹, Sigo Weißmantel^{2,3}, Manuela Gehring¹, Anna M. Eisenberg², Alexander Kapp¹ & Regina Fölster-Holst²¹Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ²Department of Dermatology, Venerology and Allergy, University of Kiel, Kiel, Germany; ³Department of Dermatology, Venerology and Allergy, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany**To cite this article:** Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; **23**: 285–288.**Keywords**

atopic dermatitis; children; ECP; IL-4; IL-13; IL-31; pruritus.

CorrespondenceProf. Dr. Ulrike Raap, MD, Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Ricklinger Str. 5, 30449 Hannover, Germany
Tel.: +49 511 9246 232
Fax: +49 511 9246 234
E-mail: Raap.Ulrike@mh-hannover.de

Accepted for publication 12 October 2011

DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01241.x

Abstract

Recently, we could show that IL-31 serum levels are significantly increased in adult patients with atopic dermatitis compared with skin healthy controls. However, the regulation of IL-31 in children with atopic dermatitis so far is not clear. Thus, we analyzed IL-31 serum levels together with IL-4, IL-13, ECP, and total IgE levels in 60 children with extrinsic, in five children with intrinsic atopic dermatitis, and 20 non-atopic healthy children. Further, we determined the SCORAD score, sleeplessness, and pruritus severity in all children with atopic dermatitis. IL-31 was significantly increased in children with the intrinsic and extrinsic type of atopic dermatitis compared with non-atopic healthy children ($p < 0.05$ – 0.001). Further, IL-31 serum levels significantly correlated with SCORAD score ($p < 0.01$), sleeplessness ($p < 0.05$), IL-4, and IL-13 levels ($p < 0.01$) in children with extrinsic atopic dermatitis. There was no correlation of IL-31 with pruritus, total IgE Ab, and ECP levels, whereas ECP levels significantly correlated with the SCORAD score in children with extrinsic atopic dermatitis. Together, IL-31 represents an interesting cytokine especially with regard to the severity of the inflammatory process indicated by the correlation of IL-31 with SCORAD score and Th2 cytokines including IL-4 and IL-13 in children with extrinsic atopic dermatitis.

Short report

Atopic dermatitis is one of the most common chronic childhood skin diseases (1). It is characterized by eczematous skin lesions and intense pruritus. Pruritus and skin inflammation have a high impact on the quality of life of the children and their families. These major symptoms are included in the SCORAD score assessing the disease activity of patients. Treatment of pruritus with H1-antihistamines is often not helpful in atopic dermatitis patients. Thus, other mediators than histamine, including neuropeptides, neurotransmitters, proteinases, and cytokines have been suggested to play a role in the pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis (2).

Recently, we could show that IL-31 serum levels are significantly increased in adult patients with atopic dermatitis compared with skin healthy controls (3). Subdividing atopic dermatitis into the extrinsic and the intrinsic type of atopic dermatitis according to IgE-specific sensitization and history

for atopic diseases including allergic rhinitis, food allergy, and allergic bronchial asthma, we found no differences in IL-31 serum levels between both phenotypes of atopic dermatitis. Both the extrinsic and intrinsic type of atopic dermatitis were characterized by significantly higher IL-31 serum levels in comparison with skin healthy non-atopic subjects. Further, we found a significant correlation of IL-31 serum levels with SCORAD score in the extrinsic as well as in the intrinsic type of atopic dermatitis (3).

In the skin, regulation of IL-31 mRNA is increased in non-lesional skin of patients with atopic dermatitis in comparison with skin healthy controls. Further, IL-31 mRNA has been shown to be overexpressed in pruritic atopic dermatitis but not in non-pruritic psoriatic lesions compared with healthy skin (4). Also other skin diseases associated with acute inflammation including acute allergic contact dermatitis have been associated with higher IL-31 mRNA levels compared with healthy skin, correlating with Th2 cytokines including IL-4

and IL-13 (5). Possible sources of IL-31 are skin infiltrating CLA+ T cells and peripheral blood CD45RO CLA+ T cells (6). Interestingly, staphylococcal superantigens, which represent a general trigger factor for atopic dermatitis rapidly induced IL-31 mRNA expression in the skin of atopic individuals *in vivo* and in PBMC *in vitro*, suggesting that superinfection can lead to the sensation of pruritus (4).

The first description of IL-31 to be involved in the development of severe pruritus and chronic dermatitis had been gained in a transgenic mice model with lymphocyte-specific overexpression of IL-31 (7). Accordingly, it was found that in the skin of NC/Nga mice – which is considered to be the model of atopic dermatitis for animals – expression of skin IL-31 mRNA levels was significantly higher in mice with scratching behavior compared with those without (8). In addition, scratching counts in mice with long-lasting scratching behavior correlated with skin IL-31 mRNA expression (9). Recently, intervention with IL-31 antibody 10 mg/kg intraperitoneally every fifth day in NC/Nga mice from age 7 wk reduced the scratching behavior, but displayed no impact on dermatitis (10). IL-31 signals through a heterodimeric receptor composed of IL-31 receptor A (IL-31RA) and oncostatin M receptor, which is expressed on epithelial cells including keratinocytes and on dorsal root ganglia (IL-31RA) (4).

Although it is quite clear that atopic dermatitis in adults is associated with increased IL-31 serum levels and with disease activity, there is a lack of data in childhood atopic dermatitis. Thus, we wanted to address the question first, whether IL-31 is increased in children with atopic dermatitis, secondly whether there is a difference in the extrinsic and intrinsic type of atopic dermatitis with regard to IL-31 levels, thirdly whether these levels are different from that of adult patients with atopic dermatitis, and fourthly, whether IL-31 serum levels correlate with disease severity, pruritus, sleeplessness, IL-4, IL-13, ECP, and total IgE levels in children with atopic dermatitis.

After informed consent (approved by the local ethics committee), peripheral venous blood was obtained from children with atopic dermatitis and control subjects at 9 AM to prevent daily variations. Children with the extrinsic type of atopic dermatitis ($n = 60$; mean age 34.9 ± 16.9 month, positive history for atopic diseases including food allergy or inhalant allergy or positive familiar history for atopic diseases including atopic dermatitis and inhalant allergies) defined according to the criteria of Hanifin and Rajka were included in the study. In addition, we included five children with the intrinsic type of atopic dermatitis (mean age 39.2 ± 16.7 month) without allergen-specific sensitization and normal total IgE levels. Twenty skin healthy non-atopic children (mean age 33.7 ± 18.2 month) were included as control group. Further, 15 adult patients with atopic dermatitis (mean age 32.4 ± 12.7 yr) with increased total serum IgE levels and positive history for atopic diseases including allergic rhinitis, food allergy, or allergic bronchial asthma were included in the study. All subjects did not receive systemic immunosuppressive treatment.

Severity of atopic dermatitis was assessed by the scoring atopic dermatitis score (SCORAD). Serum IL-31 levels were measured with commercially available ELISA kit (R&D Sys-

tems, Wiesbaden, Germany, detection limit 125 pg/ml) as previously described (3, 11). IL-4 and IL-13 levels were analyzed by commercial ELISA kit (IL-4; eBioscience, Frankfurt, Germany, detection limit 1.56 pg/ml; IL-13 R&D Systems, detection limit 93.8 pg/ml) according to the manufacturer's instructions. ECP serum levels and total IgE serum levels were analyzed using the commercial available Phadia ImmunoCap system (Phadia, Uppsala, Sweden). Statistical analysis was performed with the statistical software package SigmaStat (SigmaStat for Windows, Jandel Scientific Erkrath Wiesbaden, Germany). Data were analyzed with non-parametric Mann-Whitney *U*-test. The correlation between IL-31, SCORAD score, sleeplessness, serum ECP levels, and total IgE Ab was assessed with Spearman rank order correlation. A *p* value of <0.05 was considered to be statistically significant.

IL-31 serum levels were significantly higher in children with extrinsic atopic dermatitis (mean \pm s.e.m.; 1438.0 ± 323.7 pg/ml, $p < 0.001$, Fig. 1) compared with non-atopic healthy control children (133.9 ± 41.8 pg/ml, Fig. 1). When we compared these IL-31 serum levels to adults with atopic dermatitis of extrinsic type, the adult patients displayed significantly higher IL-31 serum levels (3030.0 ± 701.3 pg/ml; $p < 0.05$). IL-31 serum levels in children with the intrinsic type of atopic dermatitis were also higher compared with non-atopic healthy control children (mean 1756.0 ± 1561 pg/ml; $p < 0.05$, data not shown). There was no significant difference in IL-31 serum levels in children with the extrinsic compared with the intrinsic type of atopic dermatitis.

The overall mean SCORAD score (\pm s.d.) was 35.8 ± 20.9 for children with extrinsic atopic dermatitis ($n = 60$) and 14.0 ± 4.0 for children with the intrinsic type

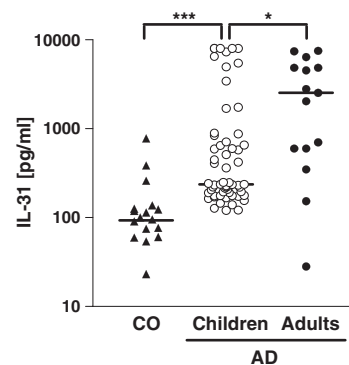


Figure 1 Significantly higher IL-31 serum levels (pg/ml) of children with extrinsic atopic dermatitis ($n = 60$, open circles) compared with non-atopic healthy control children (CO, $n = 20$, black triangles) and adult patients with atopic dermatitis of extrinsic type ($n = 15$, black dots). Data are presented as scattergram with median in a logarithmic scale; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

of atopic dermatitis ($n = 5$). The SCORAD score significantly correlated with serum IL-31 levels (Spearman $r = 0.29$; $p < 0.05$, Fig. 2a) and sleeplessness (Spearman $r = 0.37$; $p < 0.01$, Fig. 2b) in children with extrinsic atopic dermatitis. Further, we found a significant correlation of increased IL-31 levels with IL-4 (Spearman $r = 0.39$; $p < 0.01$, Fig. 3a) and IL-13 levels (Spearman $r = 0.36$; $p < 0.01$, Fig. 3b) in children with the extrinsic type of atopic dermatitis.

However, we did not find a significant correlation between pruritus score and ECP serum levels to IL-31 serum levels in children with extrinsic atopic dermatitis, whereas there was a significant correlation between SCORAD score and ECP serum levels (Spearman $r = 1.00$; $***p < 0.001$). In children with the intrinsic type of atopic dermatitis, there was no correlation of IL-31 with IL-4, IL-13, and ECP levels. Regarding total IgE Ab, there was no correlation with IL-31 serum levels in both children with intrinsic and extrinsic atopic dermatitis. This might be due to the fact that IgE can be seen to be associated with a severe form of atopic dermatitis in general, but it does not reflect the actual score in the course of the disease like IL-31 does (12).

In summary, our data give evidence that children with extrinsic atopic dermatitis have increased serum levels of IL-31, which correlate with sleeplessness, disease activity, and Th2 cytokine levels. In this regard, recent data support our

finding with increased serum levels of IL-31 (13). Interestingly, we could not find a correlation of IL-31 with total IgE serum levels. This may be explained by the fact that IL-31 expression is largely restricted to CD45R0+ memory/effector T cells (6) and not to B cells. Gutzmer and colleagues identified Th2 cells for the production of IL-31mRNA (14). In this regard, we could find a correlation of Th2 cytokines including IL-4 and IL-13 with increased levels of IL-31 in children with extrinsic atopic dermatitis. As we found no correlation of IL-31 with ECP serum levels, IL-31 regulation may not depend on eosinophils in first line. In comparison with the mice model, in which IL-31 had been shown to be involved in the scratching behavior (9), we could not find evidence for a correlation of pruritus score with increased IL-31 serum levels in the children with atopic dermatitis. In Nc/Nga mice, the use of IL-31 mAb significantly reduced the scratching activity, although with no impact on skin inflammation (10). It seems that in humans, the regulatory process of IL-31 in skin inflammation seems to be far more complex, as we assessed a correlation of IL-31 serum levels with the SCORAD score, sleeplessness, and Th2 cytokines including IL-4 and IL-13, in sixty children with the extrinsic type of atopic dermatitis.

Together, IL-31 represents an interesting cytokine with promising potential for the treatment of the inflammation in childhood atopic dermatitis.

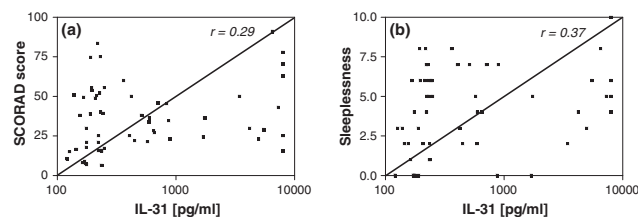


Figure 2 (a) Correlation of IL-31 serum levels (x axis, pg/ml) with SCORAD score (y axis) of 60 children with extrinsic atopic dermatitis (Spearman $r = 0.29$; $*p < 0.05$). (b) Correlation of IL-31 serum levels (pg/ml) with sleeplessness (y axis) of 60 children with atopic dermatitis of extrinsic type (Spearman $r = 0.37$; $**p < 0.01$).

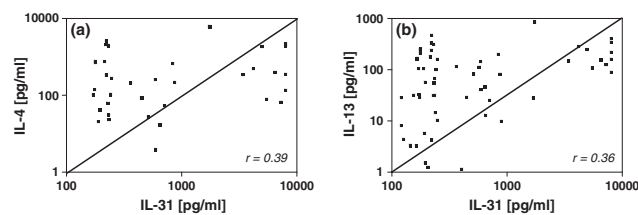


Figure 3 Correlation of IL-31 (x axis pg/ml) with (a) IL-4 (y axis, pg/ml), Spearman $r = 0.39$; $**p < 0.01$ and (b) IL-13 serum levels (y axis pg/ml; Spearman $r = 0.36$; $**p < 0.01$) in children with extrinsic atopic dermatitis ($n = 60$).

References

- Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**: 4–13.
- Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; **11**: 12–24.
- Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**: 421–3.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 411–7.
- Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**: 930–7.
- Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 418–25.
- Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; **5**: 752–60.
- Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Yamaguchi A, Tanaka M, Nakaike S. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2005; **516**: 180–1.
- Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol* 2006; **15**: 161–7.
- Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2009; **18**: 35–43.
- Raap U, Wiczorek D, Gehring M, et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Exp Dermatol* 2010; **19**: 464–6.
- Folster-Holst R, Henseler T, Wehde R, et al. Soluble CD30 plasma concentrations correlate with disease activity in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; **82**: 245–8.
- Ezzat MHM, Hasan ZE, Shaheen KYA. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; **25**: 334–9.
- Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**: 619–25.

8 Danksagung

Es ist eine lange Zeit intensiver Arbeit vergangen und jetzt ist sie da: meine Dissertation. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst aus dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Ich danke ihr für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit und für die vielen wichtigen Hinweise und Anregungen, die mich auf die richtige Spur gebracht haben. Die zahlreichen Gespräche auf wissenschaftlicher, aber auch persönlicher Ebene werden mir immer in bester Erinnerung bleiben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Schwarz, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, am UKSH, Campus Kiel, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und dafür, dass ich die Arbeitsmöglichkeiten nutzen durfte.

Ferner bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Ulrike Raap von der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie in Oldenburg und ihrem Team für die freundliche Zusammenarbeit sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Hermanussen für die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppe und für die gute Zusammenarbeit.

Mein Dank geht auch an Frau Dr. Sandra Freitag Wolf und Frau Dr. Izabella Miechowicz, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützt haben.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei meinen lieben Eltern bedanken: bei meiner Mutter, Halina Karas, die immer an mich geglaubt und nie gezweifelt hat, sowie bei meinem Vater, Dr. med. Zbigniew Karas, der in mir die Liebe zur Dermatologie geweckt hat. Außerdem danke ich meinem Bruder, Dr. med. Krzysztof Karas und meinen Großeltern für die vielseitige Unterstützung. Danke, dass ihr immer ein offenes Ohr für mich hattet und mich immer mit gutem Rat unterstützt habt.

Des Weiteren möchte ich diese Gelegenheit nutzen, mich bei den Familienfreunden Herrn Prof. Dr. med. Rafal Piskozub und Herrn Dr. med. Rüdiger Panzer für die hilfreichen Anregungen, die vielen lieben Worte und die konstruktive Kritik bei der Erstellung meiner Doktorarbeit zu bedanken.

Mein größter Dank jedoch gilt meinem Ehemann Thomas Eisenberg und meinen Kindern Chiara und Leonard. Ihr musstet mich rund um die Uhr ertragen. Ich danke euch für eure unendliche Geduld, Hilfestellung und eure große Liebe. Danke, dass ihr bei mir seid. Tom, ohne dich hätte ich schon längst aufgegeben. Ich liebe dich.